

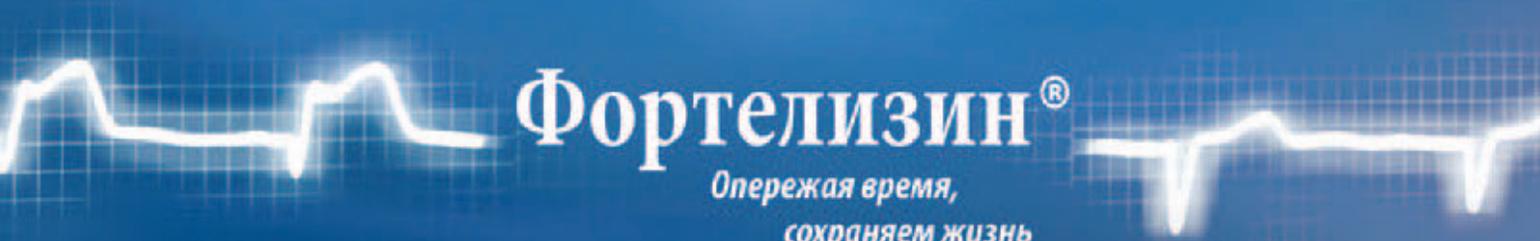
МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 14
2014 № 1

ISSN 1608-4101





Фортелизин®

Опережая время,
сохраняем жизнь



Инновационная молекула

Новые возможности тромболитической
терапии на догоспитальном этапе:

- удобное болюсное введение
- эффективный тромболитический эффект
- минимальный риск кровотечений

Регистрационный номер: ЛП-001941 от 18.12.2012 г. Наименование и адрес производителя: ООО «Супраген»,
119270, г. Москва, Лужнецкая наб., д. 6, стр. 1, тел./факс (495) 287-98-07, www.fortelyzin.ru, e-mail: info@supergene.ru



Супраген®

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

ТОМ 14

2014

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**Северо-Западное отделение Российской академии наук
Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН
Балтийский медицинский образовательный центр**

Главный редактор:
академик РАН *Г. А. Софронов*

Заместитель главного редактора:
академик РАН *Н. А. Беляков*

Ответственный секретарь:
доктор биологических наук *А. В. Дмитриев*



Адрес: 197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., д. 71,
Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук,
Редколлегия журнала «Медицинский академический журнал»
Тел.: (812) 407-83-43; факс: (812) 407-83-37

e-mail: medicalacademicjournal@gmail.com; infekcijaids@gmail.com

Журнал зарегистрирован Территориальным управлением по Санкт-Петербургу и Ленинградской области
Министерства РФ по делам печати, телевидения и средств массовой коммуникации.
Свидетельство о регистрации ПИ № 2-4952 от 17.01.2001 г.

Редакционная коллегия:

Э. К. Айламазян — академик РАН, Санкт-Петербург
С. Ф. Багненко — академик РАН, Санкт-Петербург
В. Б. Васильев — профессор, Санкт-Петербург
В. Р. Вебер — член-корреспондент РАН, Великий Новгород
И. П. Дуданов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
С. А. Кетлинский — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Ю. В. Лобзин — академик РАН, Санкт-Петербург
В. И. Мазуров — академик РАН, Санкт-Петербург
Н. А. Майстренко — академик РАН, Санкт-Петербург
А. О. Марьяндышев — член-корреспондент РАН, Архангельск
А. С. Симбирцев — профессор, Санкт-Петербург
А. Г. Софронов — профессор, Санкт-Петербург
А. Н. Суворов — профессор, Санкт-Петербург
А. А. Тотолян — академик РАН, Санкт-Петербург
Т. Н. Трофимова — профессор, Санкт-Петербург

Редакционный совет:

А. Г. Баиндурашвили — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
В. С. Баранов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Б. В. Гайдар — академик РАН, Санкт-Петербург
А. М. Гранов — академик РАН, Санкт-Петербург
А. Я. Гриненко — академик РАН, Санкт-Петербург
А. Б. Жебрун — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
О. И. Киселев — академик РАН, Санкт-Петербург
Е. А. Корнева — академик РАН, Санкт-Петербург
С. В. Лобзин — профессор, Санкт-Петербург
В. А. Медик — член-корреспондент РАН, Великий Новгород
М. М. Одинак — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Л. В. Поташов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Н. С. Сапронов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
А. А. Скоромец — академик РАН, Санкт-Петербург
П. И. Сидоров — академик РАН, Архангельск
С. А. Симбирцев — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Р. М. Тихилов — профессор, Санкт-Петербург
П. Д. Шабанов — профессор, Санкт-Петербург
А. В. Шабров — академик РАН, Санкт-Петербург
Е. В. Шляхто — академик РАН, Санкт-Петербург
В. Х. Хавинсон — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Н. А. Яицкий — академик РАН, Санкт-Петербург
Ю. К. Янов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург

MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

№ 1

Vol. 14

2014

THE OFFICIAL PUBLICATION OF THE NORTHWEST BRANCH OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES
SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

**North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences
Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy
of Medical Sciences
Baltic Medical Educational Center**

Editor in Chief:

G. A. Sofronov

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Deputy Editor in Chief:

N. A. Belyakov

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Executive Secretary:

A. V. Dmitriev

Doctor of Biological Sciences



Address: 197022, St. Petersburg, Kamennooostrovskiy, 71,
North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
Editorial board «Medical academic journal»
Tel.: (812) 407-83-43; fax: (812) 407-83-37

e-mail: medicalacademicjournal@gmail.com; infeklcijaids@gmail.com

Editorial Board

- E. K. Ailamazian**, full member of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg
S. F. Bagnenko, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
I. P. Dudanov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
S. A. Ketlinskiy, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
Yu. V. Lobzin, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
V. I. Mazurov, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
N. A. Maistrenko, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
A. O. Maryandyshev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
A. S. Simbirtsev, professor, Saint-Petersburg
A. G. Sofronov, professor, Saint-Petersburg
A. N. Suvorov, professor, Saint-Petersburg
A. A. Totolyan, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
T. N. Trofimova, professor, Saint-Petersburg
V. B. Vasiliev, professor, Saint-Petersburg
V. R. Veber, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Velikiy Novgorod

Editorial Council

- A. G. Baidurashvili** — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
V. S. Baranov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
B. V. Gaidar, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
A. M. Granov, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
A. Ya. Grinenko, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
A. B. Zhebrun, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
O. I. Kiselev, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
Ye. A. Korneva, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
S. V. Lobzin, professor, Saint-Petersburg
V. A. Medic, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Velikiy Novgorod
M. M. Odinak, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Saint-Petersburg
L. V. Potashov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
N. S. Sapronov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
A. A. Skoromets, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
P. I. Sidorov, full member of the Russian Academy of Sciences, Архангельск
S. A. Simbirtsev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
R. M. Tikhilov, professor, Saint-Petersburg
P. D. Shabanov, professor, Saint-Petersburg
A. V. Shabrov, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
Ye. V. Shlyakhto, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
V. H. Khavinson, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
N. A. Yaitsky, full member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg
Yu. K. Yanov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Saint-Petersburg

СОДЕРЖАНИЕ**РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ**

- КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕОЛИТИЧЕСКОЙ ТРОМБЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ
АРТЕРИАЛЬНЫХ ОККЛЮЗИЙ 7
Член-корреспондент РАН И. П. Дуданов, В. В. Зеленин, В. М. Черемисин

ЛЕКЦИЯ

- ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ 16
П. Н. Фёдоров, академик РАН Н. А. Беляков

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

- МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ β 2-МИКРОГЛОБУЛИНОВОГО АМИЛОИДОЗА 24
Д. С. Поляков, М. М. Шавловский
- МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ
АЛЬЦГЕЙМЕРА 42
В. Н. Мухин, В. М. Клименко

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ОСТРЫЙ СТРЕСС И ПРОФИБРОТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МИОКАРДЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ 52
*Член-корреспондент РАН В. Р. Вебер, М. П. Рубанова, С. В. Жмайлова, П. М. Губская, В. Е. Карев,
Е. Е. Румянцев, Н. А. Кулик, Д. Р. Сулиманова*
- НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КОМПЕНСАЦИИ
ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ 58
Н. М. Яковлев, В. Б. Слёзин
- РОЛЬ ПОГОДНЫХ ФАКТОРОВ В ИЗМЕНЕНИИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО
СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА И БОЛЬНОГО ИБС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СОЛНЦА 66
Е. Г. Каменева, академик РАН Г. А. Софронов, А. М. Жирков
- ПРЕВЕНТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ ... 74
К. А. Шемеровский, В. И. Овсянников
- АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ И НАСЫЩЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОМ И МЕДЬЮ ЛАКТОФЕРРИНА
В МОЛОКЕ У ЖЕНЩИН С ПЕРВОГО ДНЯ И ДО 5 ЛЕТ ЛАКТАЦИИ 80
В. А. Костевич, А. В. Соколов, Е. Т. Захарова, В. Б. Васильев
- ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВЫСОКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТИ И ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ 87
Ю. И. Стернин, Л. П. Сизякина
- РЕЧЬ ПРОФЕССОРА Р. PATRICK SLEARY ПО ПОВОДУ ВРУЧЕНИЯ МАНТИИ ПОЧЕТНОГО
ДОКТОРА НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ СЗО РАМН 93
П. Патрик
- ХРОНИКА** 97
- ЮБИЛЕИ** 110

CONTENTS

EDITORIAL

- CLINICAL EFFICACY OF RHEOLYTIC THROMBECTOMY IN PATIENTS
WITH ACUTE ARTERIAL OCCLUSIONS7
Corresponding member of the RAS I. P. Dudanov, V. V. Zelenin, V. M. Cheremisin

LECTURE

- NONINVASIVE ASSESMENT OF LIVER FIBROSIS, SEROLOGICAL MARKERS16
P. N. Fedorov, acad. RAS N. A. Belyakov

ANALYTICAL REVIEWS

- MOLECULAR BASIS OF β 2-MICROGLOBULIN AMYLOIDOSIS24
D. E. Korzhevsky, E. A. Kolos
- MECHANISMS OF LONG TERM POTENTIATION IMPAIRMENT IN ALZHEIMER'S DESEASE42
V. N. Mukhin, V. M. Klimenko

ORIGINAL RESEARCH

- EXPERIMENTAL ACUTE STRESS AND MYOCARDIAL PROFIBROTIC PROCESS52
*Corresponding member of RAS V. R. Veber, M. P. Rubanova, S. V. Zhmailova, P. M. Gubskaya, V. E. Karev,
Y. Y. Rumyantsev, N. A. Kulik, D. R. Sulimanova*
- NEUROPHYSIOLOGIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND COMPENSATION OF
PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS IN ADOLESCENTS WITH FIRST EPISODE OF
LESS-PROGREDIENT SCHIZOPHRENIA58
N. M. Yakovlev, V. B. Slezin
- ROLE OF WEATHER FACTORS IN CHANGE OF THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL CONDITION
OF THE HEALTHY PERSON AND THE ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENT,
THE SUN ARISING AT INFLUENCE66
E. G. Kameneva, acad. RAS G. A. Sofronov, A. M. Zhirkov
- PREVENTIVE ASPECTS OF PRENOSLOGICAL APPROACH TO INTERNAL MEDICINE74
K. A. Shemerovskii, V. I. Ovsyannikov
- ANALYSIS OF LACTOFERRIN CONCENTRATION AND IRON/COPPER SATURATION
IN BREAST MILK WOMEN FROM DAY 1 TO 5 YEARS OF LACTATION80
V. A. Kostevich, A. V. Sokolov, E. T. Zakharova, V. B. Vasilyev
- PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS AT HIGH PHYSICAL ACTIVITY AND APPLICATION
SYSTEMIC ENZYME87
Y. I. Sternin, L. P. Siziakina
- SPEECH OF PROFESSOR CLEARY P.PATRICK REGARDING THE PRESENTATION OF
THE MANTLE OF HONORARY DOCTOR OF THE RESEARCH INSTITUTE OF
EXPERIMENTAL MEDICINE RAMS93
P. Patrick
- CURRENT NEWS97
- JUBILEE110

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.13/.16-007.272

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕОЛИТИЧЕСКОЙ ТРОМБЭКТОМИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ АРТЕРИАЛЬНЫХ ОККЛЮЗИЙ

¹Член-корреспондент РАН И. П. Дуданов, ²В. В. Зеленин, ³В. М. Черемисин¹Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Россия²Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия³Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

CLINICAL EFFICACY OF RHEOLYTIC THROMBECTOMY IN PATIENTS WITH ACUTE ARTERIAL OCCLUSIONS

¹Corresponding member of the RAS I. P. Dudanov, ²V. V. Zelenin, ³V. M. Cheremisin¹Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia²City Mariinskaya Hospital, Saint-Petersburg, Russia³Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Цель исследования: оценка эффективности применения реолитической тромбэктомии с использованием аппарата AngioJet при лечении острых окклюзий периферических артерий. **Материалы и методы исследования:** в группу больных с эндоваскулярной коррекцией острых окклюзий периферических артерий вошли 33 пациента, которым реолитическая терапия выполнялась из 54 периферических артерий. **Результаты:** при использовании комплекса AngioJet для реканализации острых окклюзий периферических артерий хороший результат лечения получен у 19 из 33 пациентов (57,6%); удовлетворительный результат — у 6 пациентов (18,2%). Критериями хорошего клинического результата после проведенного лечения были полное купирование болей, увеличение дистанции безболевого ходьбы более 500 метров. Удовлетворительным результатом лечения считали при купировании болей, увеличении дистанции безболевого ходьбы, но менее 500 метров.

Ключевые слова: тромбоз, окклюзия, острая окклюзия периферической артерии, реолитическая тромбэктомия.

Purpose: This study was designed to evaluate efficacy of Angiojet rheolytic thrombectomy in patients with acute arterial occlusions.

Methods: In the group of patients with endovascular correction of acute peripheral arterial occlusion included 33 patients who rheolytic therapy was performed of 54 peripheral arteries. **Results:** By using AngioJet system for recanalization of acute peripheral arterial occlusion primary technical success was achieved in 57,6 % of patients (19/33); secondary technical success was obtained in 18,2 % of patients (6/33). Criteria of primary technical success was complete relief of pain and increase in pain-free walking distance of more than 500 meters. Secondary technical success was relief of pain and increase in pain-free walking distance of less than 500 meters.

Key words: thrombosis, occlusion, acute occlusion of peripheral artery, rheolytic thrombectomy.

Введение. Идея селективного лечения острых тромбозов периферических артерий возникла давно, с появлением фибринолитических препаратов и возможностью их введения непосредственно в тромбированный сосуд через катетер. В зону тромбированного сегмента сосуда по предварительно проведенному проводнику устанавливается инфузионный катетер с множественными боковыми отверстиями, при этом все его отверстия находятся в тромбе. В тромботические массы на всем протяжении импрегнируют фибринолитический препарат. Первоначально вводится болюс пре-

парата, а затем поддерживающая доза в течение 3—12 часов. Введение фибринолитиков обычно производят с помощью инфузомата. Далее оставшиеся тромбы аспирируют прямым доставочным катетером с большим просветом. Опыт показал, что применения тромболитической терапии в качестве самостоятельного метода восстановления просвета сосуда в настоящее время недостаточно, ее назначают в комбинации с последующей баллонной ангиопластикой [1].

Вместе с тем применение механической тромбэктомии как альтернативы фармакологическому тромбо-

лизису представляет интерес по многим причинам [2–4]. Во-первых, тромболитический эффект имеет значительную длительность проведения и отсроченный эффект. Во-вторых, несмотря на то, что методика тромболитического лечения считается отработанной, тем не менее, сохраняется риск геморрагических осложнений. В-третьих, немаловажен и экономический аспект использования фармакологического тромболитического средства, так как полные внутрибольничные затраты при его использовании являются высокими. И, в-четвертых, имеется ряд противопоказаний к фибринолитической терапии, которые отсутствуют при применении внутрисосудистой, механической тромбэктомии [1, 5–10].

В настоящее время используются несколько устройств для тромбэктомии. Karthikeshwar Kasirajan и соавт. предложили классификацию, основанную на делении устройств по способности удалять тромбы в сочетании с их возможностью разрушать тромб [11].

I. Устройства, выполняющие механический лизис (не аспирирующие):

- 1) Amplatz Thrombectomy Device (Clot Buster) (Microvena, White Bear Lake);
- 2) Arrow-Terrotola PTD (Arrow International, Reading);
- 3) Castaneda Brush (Micro Therapeutics, Aliso Viejo);
- 4) Cragg Brush (Micro Therapeutics).

II. Устройства, выполняющие разрушение тромба и аспирацию:

- 1) Angiojet (Possis Medical, Minneapolis);
- 2) Hydrolyser (Cordis, Miami);
- 3) Oasis (Boston Scientific/Medi-tech, Watertown);
- 4) Gelbfish-Endovac (NeoVascular Technologies, Brooklyn).

Внутрисосудистые, механические способы удаления тромбов делятся на аспирационные, собственно механические и гидродинамические. Аспирационная тромбэктомия является наиболее старым способом эндоваскулярного удаления тромбов, для этого обычно используются катетеры с большим внутренним просветом (до 2,5 мм). Такой катетер подводят к зоне тромбоза, с помощью инъекционного шприца создается разрежение, и, аспирируя тромботические массы катетером, их извлекают из просвета сосуда.

Механическая тромбэктомия осуществляется с помощью специальных устройств, имеющих внешний привод, обеспечивающий вращение внутренних частей устройства [4, 12]. Принцип действия этих устройств основан на фрагментации сгустка. В настоящее время наибольшее клиническое применение имеют два устройства — это Amplatz Clot Buster и Arrow Terrotola devise.

Впервые о применении Amplatz Thrombectomy Device (Clot Buster) сообщено в 1989 году. Устройство представлено металлической капсулой с винтом внутри, который соединен тросом с внешним приводом. Капсула припаяна к катетеру размером 8F длиной 100 см. Пневматический двигатель обеспечивает до 100 тыс. оборотов в минуту.

Yasui K. и соавт. сообщают о тестировании данного прибора *in vitro* на четырех- и десятидневных тромбах человека. Разрушение тромбов наблюдалось в 99,2% в первой группе и 98,8% — во второй [13]. Применение устройства разрешено только для лечения тромбозов диализных шунтов. Первичный успех применения устройства составляет 83%, в то время как тромбэктомия хирургическим путем — 89%. При использовании этого устройства у 63% больных отмечен гемолиз, не имевший каких-либо клинических последствий. К недостаткам этого устройства следует отнести невозможность проведения его по проводнику, плохую управляемость, неспособность удалять тромбы, частые проблемы при проведении через острые углы и большой диаметр рабочей части [11].

Другое подобное устройство Arrow-Terrotola PTD представляет собой стальной трос, связанный с самораскрывающейся корзиной, предназначенной для фрагментации тромба. Данное устройство устанавливается через интродьюсер размером 5F и проводится через тромб в закрытом состоянии. После раскрытия корзинки внутри тромба трос подсоединяют к внешнему приводу, который вращает устройство со скоростью 3 тыс. оборотов в минуту и обеспечивает фрагментацию тромба. Вращение корзины сопровождается разрушением тромба на частицы размером менее 1 мм, хотя могут встречаться и более крупные — до 3 мм [4]. Современные модели могут применяться по 0,025 проводнику. Устройство предназначено для восстановления проходимости диализных шунтов. Сообщений в литературе о применении его в нативных артериях нам не встретилось. Преимуществом механических способов внутрисосудистого разрушения тромбов является возможность не только эффективно фрагментировать свежие тромботические массы, но и организованные тромбы. Недостатки метода: повреждение эндотелия сосудов во время его работы, дистальная эмболизация, отсутствие возможности аспирировать разрушенный тромб и крупные фрагменты, образующиеся в результате работы аппарата. Именно поэтому устройства Castaneda Brush и Cragg Brush разрабатывались как дополнение к фармакологическому тромболитическому лечению с целью уменьшения дозы литических средств и сокращения времени тромболитического лечения.

Применяются они также при лечении тромбозов дистальных шунтов. При этом, как показал опыт, недостатки у них те же, что у Arrow-Teretola РТD [4].

Полноценной рентгенохирургической альтернативой открытой тромбэктомии призвана стать чрескожная гидродинамическая аспирационная тромбэктомия. Для реализации этой идеи было предложено немало устройств, однако только некоторые из них заслуживают внимания, поскольку имеют значение для клинического использования. Прежде всего, это системы AngioJet и Hydrolyser. Приборы этих систем позволяют активно вмешиваться на различных участках сосудистого русла, включая артерии. Первым аппаратом для удаления тромбов из нативных артерий, разрешенным к применению в США администрацией по использованию продуктов и лекарственных средств, был AngioJet (апрель, 2000 г.) [11–17].

AngioJet — система для механического удаления неорганизованного тромба чрескожным доступом. Система состоит из основного блока, в который непосредственно входит привод насоса и блок управления. Следующим компонентом является помпа с линией подачи стерильного гепаринизированного раствора и линией удаления фрагментов разрушенного тромба. Помпа устанавливается в привод насоса и при работе создает давление на выходе около 600 атмосфер. Это позволяет с высокой скоростью подавать в катетер изотонический раствор натрия хлорида. Сам катетер размером 5F не имеет никаких подвижных частей. Тромбэктомия осуществляется непосредственно на кончике рабочего катетера. Для разрушения и удаления тромба используется высокоскоростная струя изотонического раствора, которая направлена от дистальной части кончика катетера к проксимальной. Давление раствора при выходе из катетера составляет 170 атм., что позволяет выбрасывать раствор со скоростью 500 км/ч (138 м/с). Согласно эффекту Ventoulli, такая высокоскоростная струя создает зону разряжения в непосредственной близости от катетера, близкую к физическому вакууму (–760 мм рт. ст.). Струя раствора увлекает за собой в отводящий просвет катетера тромботические массы, разрушая при этом сам тромб. Смесь разрушенного тромба и раствора удаляется роликовым насосом в специальный градуированный пакет. Применение этого принципа позволяет использовать систему AngioJet для удаления тромбов в артериях, венах. Данная система одобрена FDA для удаления крупных и малых тромбов из коронарных артерий, коронарных шунтов, периферических артерий и вен, артериовенозных шунтов и нативных фистул [6].

Устройство Hydrolyser представляет собой катетер размером 6–7F, который имеет два просвета: мень-

ший просвет для подачи раствора и больший просвет — для удаления тромба. В последней версии 6F катетера имеется специальный просвет для проводника. Разрушенные фрагменты тромба и использованный изотонический раствор натрия хлорида собирается в специальный мешок. Для создания высокоскоростной струи раствора используется обычный шприц-инжектор для введения контрастного вещества. Скорость введения раствора через 7F катетер 4 мл/с. Преимуществом данной системы является отсутствие специального аппарата для подачи изотонического раствора натрия хлорида с высокой скоростью, что существенно снижает его стоимость. К недостаткам следует отнести отсутствие активной аспирации разрушенных тромботических масс и сложность управления активации катетера.

Во время операции реканализации периферических артерий все пациенты получают до 10000 ЕД гепарина внутривенно. Первые сутки после операции продолжается гепаринотерапия (1000 ЕД гепарина в час, внутривенно) под контролем АЧТВ, которое должно находиться в пределах 60–80 секунд. В дальнейшем введение гепарина продолжается дробно в течение 7 дней [5]. Послеоперационная дезагрегантная терапия включает ежедневный прием аспирина по 100 мг. В случае имплантации стента к лечению добавляют клопидогрел 75 мг в день в течение 6–8 недель либо тиклопидин по схеме в течение 6 недель; при необходимости прием клопидогрела и тиклопидина может быть продлен [7, 18].

Таким образом, разработанные на сегодняшний день тромбэктомические устройства позволяют начать их эффективное применение в ежедневной практике для тромбэктомии как из шунтов, так и из нативных артерий эндоваскулярным способом.

Материалы и методы исследования. Реканализация периферических артерий с использованием комплекса AngioJet применялась у 33 пациентов. Средний возраст пациентов составил 52,1 года. В исследованной группе было две женщины (6,1%) и 31 мужчина (93,9%). Основной этиологической причиной, приведшей к развитию тромбоза периферических артерий, был атеросклероз — 29 пациентов (88%); в одном случае — эндартериит (3%) и у трех пациентов (9%) — ятрогенные причины (табл. 1).

Основным сосудистым доступом при выполнении реолитической тромбэктомии был антеградный бедренный — у 27 больных (81,8%) и в 6 случаях (18,2%) — контралатеральный бедренный.

Как показано в табл. 2, большая часть пациентов с острой ишемией — 23 (69,7%), имели первую степень недостаточности кровообращения. Вторая степень была у 9 пациентов (27,3%) и третья —

у одного больного (3%). Для лечения всех пациентов применяли реолитическую тромбэктомия аппаратом AngioJet.

В большинстве случаев, у 29 (87,9%) пациентов, реолитическая тромбэктомия использовалась при реканализации на бедренно-подколенном сегменте артерии и у 6 больных — в глубокой бедренной артерии (табл. 3).

Таблица 1

Сведения о факторах риска развития атеросклероза как причины тромбозов у пациентов, которым выполнена эндоваскулярная реканализация

Фактор риска	Способ реканализации AngioJet (n=33)	
	абс.	%
Курение	27	81,8
ИБС	18	54,5
Гипертензия	17	51,5
Сахарный диабет	3	9,1
Ожирение	—	—
Сочетание двух и более факторов риска	21	63,6

Таблица 2

Распределение пациентов по степени острой ишемии конечностей (по В. С. Савельеву, 1972)

Степень недостаточности кровообращения	Способ реканализации AngioJet (n=33)	
	абс.	%
Ia, n=10	10	30,3
Iб, n=14	13	39,4
IIa, n=8	6	18,2
IIб, n=3	3	9,1
IIIa, n=2	1	3

Таблица 3

Сведения о локализации реканализованных сегментов

Реканализованные сегменты	Способы реканализации AngioJet (n=33)	
	абс.	%
Бедренно-подколенный	29	87,9
Глубокобедренный	4	12,1

Результаты и их обсуждение. Реолитическую тромбэктомию применяли только в случаях развития острой ишемии нижних конечностей, как способ эндоваскулярного лечения тромботической окклюзии.

По данным табл. 4, у половины пациентов (51,5%) давность тромбоза составила менее одних суток. У остальных 48,5% пациентов реолитическую тромбэктомию осуществляли в период от 1 до 30 суток, в условиях подострого тромбоза.

Таблица 4

Распределение пациентов по времени от момента развития тромбоза до начала эндоваскулярного лечения

Время тромбоза	Число пациентов (n=33)	
	абс.	%
Интраоперационно (менее 1 часа)	8	24,2
До суток	9	27,3
От 1 до 30 суток	16	48,5

Всего тромбэктомия произведена из 54 периферических артерий, при этом чаще всего проводили восстановление артерий путем реолитической тромбэктомии в бедренной артерии и в подколенной артерии — в 22 и 15 случаях соответственно (табл. 5, 6). Это связано с тем, что частота поражения атеросклерозом данных сегментов наиболее высока.

Таблица 5

Артерии, подвергнутые реолитической тромбэктомии

Артерия	Число случаев тромбэктомии
Поверхностная бедренная артерия	22
Глубокая бедренная артерия	4
Подколенная артерия	15
Передняя большеберцовая артерия	4
Задняя большеберцовая артерия	5
Малоберцовая артерия	4
Всего	54

Изолированно из одной артерии реолитическая тромбэктомия выполнялась в 20 случаях (60,6%). Одномоментно тромбэктомия из двух и более артериальных сегментов выполнялась у 13 пациентов (39,4%), при этом из двух сегментов — в 5 случаях (15,2%), из трех сегментов — в 7 (21,2%), из четырех — в одном случае (3%). Это свидетельствует, что почти в половине случаев наблюдали тяжелый, распространенный тромбоз, недоступный для открытой тромбэктомии.

Среднее количество изотонического раствора натрия хлорида, использованного для реолитической тромбэктомии на одного пациента, — 655,7 мл. Вместе

Т а б л и ц а 6
Сегменты и сочетанные поражения артерий,
подвергнутых реолитической тромбэктомии

Сегменты, на которых выполнялась тромбэктомия	Число пациентов (n=33)	
	абс.	%
Изолированно из поверхностной бедренной артерии	12	36,4
Изолированно из глубокой бедренной артерии	3	9,1
Изолированно из подколенной артерии	4	12,1
Изолированно из аутовенозного шунта	1	3
Одномоментно из ПБА, ПА и берцовых артерий	6	18,2
Одномоментно из ПБА, ПА и ГБА	1	3
Одномоментно из ПБА и ПА	1	3
Одномоментно из ПБА и берцовых артерий	2	6,1
Одномоментно из ПА и берцовых артерий	3	9,1

с тем минимальное количество изотонического раствора, использованного для реолитической тромбэктомии, составило 130 мл, а максимальное — 1600 мл. Расход изотонического раствора натрия хлорида на 1 см периферической артерии составил в среднем 24,2 мл.

реолитической тромбэктомии из поверхностной бедренной артерии, а также шунтов и протезов он был существенно меньше и составил 26,4 и 12,5 мл соответственно. Для эффективной тромбэктомии из протеза требуется в два раза меньше раствора, чем для тромбэктомии из поверхностной бедренной, и в четыре раза меньше, чем из глубокой артерии бедра.

Таким образом, полученные данные позволяют заключить, что эффективность тромбэктомии снижают наличие и размер боковых ветвей, которые в большей степени развиты в глубокой артерии бедра.

Даже при одномоментной тромбэктомии из подколенной или бедренной артерии и берцовых артерий расход рабочего раствора был относительно небольшим и составил в среднем 13,6–15,5 мл на 1 см. Это связано со сравнительно небольшим диаметром этих сосудов. При этом средние значения расхода рабочего раствора при тромбэктомии из берцовых артерий и шунтов, имеющих больший диаметр, сопоставимы.

Итак, реолитическая тромбэктомия наиболее эффективна при восстановлении проходимости шунтов и протезов и менее эффективна при тромбэктомии из нативных артерий, особенно в участках с множественным ветвлением.

Реолитическая тромбэктомия при реканализации острых окклюзий периферических артерий оценива-

Т а б л и ц а 7
Соотношение зон реолитической тромбэктомии и расхода изотонического раствора в целом и на 1 см периферической артерии

Группа пациентов	Число пациентов	Средняя протяженность, см	Средний объем, мл	Средний расход на 1 см, мл
Изолированно из глубокой бедренной артерии	3	4; 5; 5*	425; 250; 150*	58,9
Изолированно из подколенной артерии	4	15; 15; 6; 18*	1040; 1100; 180; 260*	47,7
Изолированно из поверхностной бедренной артерии	12	17,3±2,2	456±23,5	26,4±2,5
Изолированно из аутовенозного шунта	1	20*	250*	12,5
Одномоментно из ПБА, ПА и берцовых артерий	6	48,3±5,3	1250±58,1	25,9±3,1
Одномоментно из ПБА, ПА и ГБА	1	33*	830*	25,1
Одномоментно из ПБА и ПА	1	15*	350*	23,3
Одномоментно из ПБА и берцовых артерий	2	55; 90*	1100; 1150*	15,5
Одномоментно из ПА и берцовых артерий	3	30; 23; 31*	410; 300; 430*	13,6

П р и м е ч а н и е: * — при наличии от одного до четырех наблюдений в подгруппе приведены все первичные данные.

Расход изотонического раствора натрия хлорида при реканализации острой окклюзии с помощью аппарата AngioJet при изолированной тромбэктомии из глубокой бедренной артерии оказался самым большим и составил 58,9 мл на 1 см. При реолитической тромбэктомии из подколенной артерии он уже был меньше и составил 47,7 мл на 1 см. Вместе с тем при

ласть по трем грациям: эффективная, частично эффективная, неэффективная — по следующим ангиографическим критериям. Если после выполнения цикла реолитической тромбэктомии на контрольных ангиограммах регистрировали антеградный кровоток в зоне тромбэктомии и большая часть тромботических масс была удалена, то реолитическая тромбэктомия счита-

лась эффективной. В случае если последовательное выполнение нескольких циклов реолитической тромбэктомии не восстанавливало антеградный кровоток или в просвете сосуда сохранялось значительное количество мешающих кровотоку тромботических масс, тромбэктомия считалась частично эффективной. Ситуация, когда реолитическая тромбэктомия никак не меняла ангиографическую картину, расценивалась как неэффективная тромбэктомия. Желая достигнуть максимального эффекта, на различных сегментах проводили от одного до семи циклов реолитической тромбэктомии. Обычно наилучший результат удавалось получить после выполнения двух или трех циклов реолитической тромбэктомии. Дальнейшие попытки применения тромбэктомии чаще всего не приводили к существенному изменению ангиографической картины.

Случаев полностью неэффективной реолитической тромбэктомии зарегистрировано не было. У пяти пациентов (15,2%) результат тромбэктомии был расценен как частично эффективный, у остальных 84,8% пациентов эндоваскулярная тромбэктомия была эффективной.

По данным, представленным в табл. 8, наименьшее количество циклов тромбэктомии требуется для удаления тромбов из протезов и шунтов, при этом наиболее трудоемкими в достижении реканализации при реолитической тромбэктомии были подколенная и малоберцовая артерии, а также глубокая артерия бедра.

Таблица 8

Сведения о циклах реолитической тромбэктомии, выполненных для эффективного удаления тромбов в различных сегментах сосудистого русла

Сегменты сосудистого русла нижних конечностей	Среднее количество циклов реолитической тромбэктомии, выполненных на каждом сегменте
Поверхностная бедренная артерия	2,3
Глубокая бедренная артерия	2,5
Подколенная артерия	3,1
Малоберцовая артерия	2,8
Задняя большеберцовая артерия	2,3
Передняя большеберцовая артерия	1,6
Протезы и шунты	1,3

При выполнении реканализации периферических артерий комплексом AngioJet протяженность окклюзии колебалась от 1,0 до 68,0 см, средняя оценка составила 15,0 [6,0; 20,0] см. Во всех случаях реолитическая тромбэктомия дополнялась баллонной ангиопластикой и у 13 пациентов (39,4%) — стентированием гемодинамически значимых стенозов.

При использовании реолитической тромбэктомии для лечения острых тромбозов периферических ар-

Таблица 9

Результаты лечения пациентов с использованием аппарата AngioJet

Результат лечения	Способ реканализации AngioJet (n=33)	
	абс.	%
Хороший	19	57,6
Удовлетворительный	6	18,2
Неудовлетворительный	8	24,2

терий результаты оценивали по следующим критериям. Критериями хорошего клинического результата после проведенного лечения были полное купирование болей, увеличение дистанции безболевого ходьбы более 500 метров. Удовлетворительным результатом лечения считали при купировании болей, увеличении дистанции безболевого ходьбы менее 500 метров. При неудовлетворительном результате сохранялись боли в покое, отсутствовало увеличение дистанции безболевого ходьбы, выполнялась ампутация конечности.

В случае использования комплекса AngioJet для реканализации периферических артерий хороший результат лечения острых окклюзий получен у 19 из 33 пациентов (57,6%); удовлетворительный результат у 6 пациентов (18,2%), неудовлетворительный результат — у 8 пациентов из 33 (24,4%). Это связано с тем, что последняя группа представлена пациентами с осложнениями во время предыдущих вмешательств на сосудах, включая открытые сосудистые операции. С целью объективизации результатов лечения всем пациентам до и после эндоваскулярных вмешательств выполняли реовазографию и определяли изменения пульсового кровотока (ПК) и удельного периферического объема крови (УПОК) объемного кровотока.

Таким образом, сравнительная статистическая оценка эффективности проведенного лечения с использованием комплекса AngioJet показала значимое различие показателей ПК и УПОК до и после операции. Это свидетельствует, что данный способ реканализации оказался клинически эффективными.

Возможности реолитической тромбэктомии при лечении тромбоэмболических осложнений демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение. Больная М., 47 лет, находилась на лечении в отделении урологии с диагнозом: рецидив опухоли мочевого пузыря. Макрогематурия. Постгеморрагическая анемия. Больной

произведена операция — эмболизация внутренних подвздошных артерий с обеих сторон (рисунок, а). Во время операции произошла дистальная эмболизация тромботическими массами подколенной артерии

Через 12 часов после операции восстановилась пульсация на передней большеберцовой артерии.

Больная выписана из стационара с исходным состоянием кровообращения в нижних конечностях.

Таблица 10

Сравнительный анализ данных реовазографии при выполнении реолитической тромбэктомии

Реканализованный сегмент	Способ реканализации AngioJet			
	ПК до операции	ПК после операции	УПОК до операции	УПОК после операции
Бедренно-подколенный	0,15 [0,08; 0,20]	0,36 [0,23; 0,53]	0,55 [0,39; 0,91]	1,42 [1,02; 2,46]
	$\rho=0,015$ (n=17)		$\rho=0,009$ (n=17)	



Рисунок. Больная М., 47 лет. Рецидив опухоли мочевого пузыря. Макрогематурия. Постгеморрагическая анемия. Произведена операция — эндоваскулярная эмболизация внутренних подвздошных артерий с обеих сторон. Во время операции произошла дистальная эмболизация тромботическими массами в подколенную артерию справа. Развилась ишемия правой стопы и голени III степени по В. С. Савельеву. Выполнена реолитическая тромбэктомия из правой подколенной артерии с восстановлением антеградного кровотока. Восстановлена пульсация на берцовых артериях, ишемия стопы купирована.

- а — дигитальная, субтракционная ангиография правого подвздошного сегмента. Левая косая проекция 30° . Стрелкой показана заэмболизированная внутренняя подвздошная артерия справа;
- б — диагностическая, дигитальная, субтракционная ангиография правой подколенной артерии. Прямая проекция. Стрелками указана острая тромбоземболическая окклюзия правой подколенной артерии;
- в — контрольная дигитальная субтракционная ангиография после использования реолитической тромбэктомии. Стрелками указан восстановленный участок подколенной артерии;
- г — контрольная дигитальная субтракционная ангиография после выполнения баллонной пластики подколенной артерии и тибиального тракта. Окончательный результат.

справа (рисунок, б). Развилась ишемия правой стопы и голени Iа степени по Савельеву. Одновременно больной выполнен антеградный бедренный доступ справа. Произведено 3 цикла реолитической тромбэктомии из подколенной артерии на протяжении 6 см катетером LF 140. Использовано 180 мл изотонического раствора натрия хлорида. Антеградный кровоток восстановлен (рисунок, в). Реолитическая тромбэктомия была дополнена баллонной ангиопластикой тиббиального тракта и подколенной артерии (рисунок, г). Пульсация подколенной и задней большеберцовой артерий восстановлена сразу после операции. Кровообращение в стопе компенсировалось.

Отдаленные результаты прослежены у пациентов в сроки 6, 12 и 24 мес после операции. В случаях применения комплекса AngioJet при реканализации острых окклюзий периферических артерий в первые 6 мес хороший результат (сохранение проходимость реканализованного сегмента и отсутствие сокращения дистанции безболевого ходьбы) отмечен у 90,5% пациентов, через 12 мес — у 73,3% и через 24 мес — у 62,5%.

Заключение. Реолитическая тромбэктомия аппаратом AngioJet при лечении острых окклюзий периферических артерий является эффективным и безопасным малоинвазивным способом удаления тромбов

и лечения острых окклюзий периферических артерий [6, 18]. Эндоваскулярная реолитическая тромбэктомия позволяет эффективно лечить как операционные, так и послеоперационные тромбоэмболические осложнения рентгенохирургических вмешательств, полноценно заменяя открытые способы оперативного лечения осложнений [16, 17]. С помощью реолитической тромбэктомии возможно эффективно лечить тромбоэмболические осложнения после открытых реконструктивных операций на периферических артериях [12].

Реолитическая тромбэктомия наиболее успешна при удалении тромбов из шунтов и протезов. Эффективность реолитической тромбэктомии из нативных артерий ниже, чем из шунтов и протезов, но совершенно достаточна для удаления тромбов.

Применение аппарата AngioJet для удаления тромбов при реканализации острых окклюзий позволяет избежать тотального стентирования окклюзированного участка и значительно сократить протяженность стентирования в финале операции.

Литература

1. Затевахин И. И., Шиповский В. Н., Золкин В. Н. Баллонная ангиопластика при ишемии нижних конечностей: руководство для врачей. — М.: ОАО «Медицина», 2004. — 256 с.
2. Haskal Z. J. Mechanical thrombectomy devices for the treatment of peripheral arterial occlusions // *Rev. Cardiovasc Med.*— 2002.— Vol. 3, Suppl. 2.— P. S45–52.
3. Karthikeshwar Kasirajan, Ziv J. Haskal, and Kenneth Ouriel. The Use of Mechanical Thrombectomy Devices in the Management of Acute Peripheral Arterial Occlusive Disease // *J. Vase Interv. Radiol.*— 2001.— Vol. 12.— P. 405–411.
4. Terotola S. O., Davidson D. D., Filo R. et al. Preclinical in vivo testing of a rotational mechanical thrombectomy device // *J. Vase Interv. Radiol.*— 1996.— Vol. 7.— P. 717–723.
5. Овчининский М. Н., Лимарь Л. А., Журавлев И. В. Эндоваскулярная ангиопластика окклюзионных поражений артерий таза и нижних конечностей // Тезисы X симпозиума. «Проблемы интервенционной радиологии» / Российская академия медицинских наук. РНИЦХ.— М., 1992.— С. 31–33.
6. Ansel G. M., George B. S., Botti C. F. et al. Rheolyticthrombectomy in the management of limb ischemia: 30-day results from a multicenter registry // *J. Endovasc Ther.*— 2002.— Vol. 9 (4).— P. 395–402.
7. Borgia F., Di Serafino L., Sannino A. et al. AngioJet rheolyticthrombectomy for acute superficial femoral artery stent or femoropopliteal by-pass thrombosis // *Monaldi Arch. Chest Dis.*— 2010.— Vol. 74 (2).— P. 76–81.
8. Perler B. A., MD., Becker G. J. *Vascular Intervention: A Clinical Approach Theme.*— Medical Publishers Inc., 1998.
9. Scheinert D., MD, Biardino G., MD. Recanalization of the Femoro-Popliteal Tract // *The Paris Course on Revascularization.*— 2001.— P. 377–387.
10. Hanover T. M., Kalbaugh C. A., Gray B. H. et al. Safety and efficacy of reteplase for the treatment of acute arterial occlusion: complexity of underlying lesion predicts outcome // *Ann. Vasc. Surg.*— 2005.— Vol. 19 (6).— P. 817–822.
11. Kasirajan K., Haskal Z. J., Ouriel K. The use of mechanical thrombectomy devices in the management of acute peripheral arterial occlusive disease // *J. Vasc. Interv. Radiol.*— 2001.— Vol. 12 (4).— P. 405–411.
12. Shammass N. W., Dippel E. J., Shammass G. et al. Dethrombosis of the lower extremity arteries using the power-pulse spray technique in patients with recent onset thrombotic occlusions: results of the DETHROMBOSIS Registry // *J. Endovasc. Ther.*— 2008.— Vol. 15 (5).— P. 570–579. doi: 10.1583/08–2453.1.
13. Yasui K., Qian, Nazarian G. K., Hunter D. W. et al. Recirculation-type Amplatz clot macerator: determination of particle size and distribution // *J. Vase Interv. Radiol.*— 1993.— Vol. 4.— P. 275–278.
14. Lin P. H., Mussa F. F., Hedayati N. et al. Comparison of AngioJet rheolyticpharmacomechanicalthrombectomy versus AngioJet rheolyticthrombectomy in a porcine peripheral arterial model // *World J. Surg.*— 2007.— Vol. 31 (4).— P. 715–722.
15. Gupta R., MD, Gautam A., MD, Hennebry T. A., MB BCh BAO Disclosures. Percutaneous Site-specific Pharmacomechanical Thrombolysis-thrombectomy System for Bilateral Acute Limb Ischemia // *J. Invasive Cardiol.*— 2011.— Vol. 23 (2).— P. 81–83.
16. Spiliopoulos S., Katsanos K., Fragkos G. et al. Treatment of infrainguinal thromboembolic complications during peripheral endovascular procedures with AngioJet rheolyticthrombectomy, intraoperative thrombolysis, and selective stenting // *J. Vasc Surg.*— 2012.— Vol. 56 (5).— P. 1308–16. doi: 10.1016/j.jvs.2012.04.036. Epub 2012 Jul 25.
17. Shammass N. W., Weissman N. J., Coiner D. et al. Dethrombosis of lower extremity thrombus by local delivery of thrombolysis using ClearWay transcatheter balloon irrigation.— P. a feasibility study // *Cardiovasc. Revasc. Med.*— 2011.— Vol. 12 (6).— P. 350–354. doi: 10.1016/j.carrev.2011.06.002.

18. *Barbato J. E., Wholey M. H.* Use of AngioJet mechanical thrombectomy for acute peripheral ischemia associated with stent fracture // *Catheter Cardiovasc Interv.* — 2007. — Vol. 70 (6). — P. 795–798.

Поступила в редакцию: 24.02.2014 г.

Контакт: Зеленин Вячеслав Викторович. zvz-05@mail.ru

Коллектив авторов:

Дуданов Иван Петрович — д.м.н., профессор, чл-корр. РАН ФГБОУ ВПО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, пр. Ленина, 33. e-mail: ipdudanov@gmail.com,

Зеленин Вячеслав Викторович — аспирант кафедры общей и факультетской хирургии ПетрГУ, СПб ГБУЗ «Городская Марининская больница», г. Санкт-Петербург, Литейный проспект 56. e-mail: zvz-05@mail.ru,

Черемисин Владимир Максимович — д.м.н., проф. ФГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7.



21–24 сентября 2014, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ

21–24 сентября 2014 г. состоится Третий Санкт-Петербургский международный экологический форум «Окружающая среда и здоровье человека: фундаментальные, клинические и экологические аспекты современной микробиологии» (<http://ecoforumspsb.ru/>).

Учредители Форума:

- Российская академия наук;
- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Федеральное агентство научных организаций;
- Главное военно-медицинское управление министерства обороны Российской Федерации;
- Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга;
- Международное гноботиологическое общество;
- Научно-исследовательские и образовательные учреждения Санкт-Петербурга и Москвы.

На Форуме будет обсужден широкий круг актуальных проблем, в частности, молекулярные основы патогенеза заболеваний инфекционной природы, особенности изменений микробиоценоза человека на фоне бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, вопросы лекарственной устойчивости патогенов, разработка новых противомикробных препаратов, а также возможности использования пробиотических препаратов для коррекции нарушений микробиоты человека и животных.

В рамках Форума пройдут:

- XVIII Международный симпозиум по гноботиологии (президент симпозиума - Суворов А. Н., профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН);
- Симпозиум «Репродуктивно значимые инфекции» (председатель симпозиума — Айламазян Э.К., академик РАН, директор ФГБУ «НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта» СЗО РАМН);
- Симпозиум «Актуальные проблемы клинической микробиологии и инфекционных болезней» (председатель симпозиума — Лобзин Ю.В., академик РАН, директор ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА»);
- Симпозиум «ВИЧ-инфекция в современном обществе» (председатель симпозиума — Беляков Н.А., академик РАН, руководитель СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»);
- Симпозиум «Туберкулез и микобактериозы — актуальные экологически зависимые инфекционные болезни человека» (сопредседатели симпозиума — Жебрун А. Б., член-корреспондент РАМН, директор ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Яблонский П. К., главный хирург Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, профессор, директор ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России);
- Симпозиум «Микозы — болезни цивилизации» (сопредседатели симпозиума — Васильева Н.В., профессор, директор НИИ медицинской микологии им. П.Н.Кашкина, Климов Н.Н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова);
- Симпозиум «Инфекции дыхательных путей» (председатель симпозиума — Мазуров В.И., академик РАН, проректор по клинической работе Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова);
- Симпозиум «Пробиотики и здоровье человека» (председатель симпозиума — Ткаченко Е.И., главный гастроэнтеролог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, профессор, ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова);
- Вторая научно-практическая конференция с международным участием «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности» (сопредседатели конференции — Дятлов И.А., член-корреспондент РАМН, директор ФГУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора, Алешкин В.А., профессор, директор ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора).

Планируется выставка достижений научно-исследовательских, образовательных, а также фармацевтических учреждений в аспекте тематики Форума.

Приглашаю Вас и Ваших коллег к участию в Форуме.

Президент Форума *Г.А.Софронов*, академик РАН

ЛЕКЦИЯ

УДК 616.36-002.2

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

П. Н. Фёдоров, академик РАН Н. А. Беляков

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

NONINVASIVE ASSESMENT OF LIVER FIBROSIS, SEROLOGICAL MARKERS

P. N. Fedorov, acad. RAS N. A. Belyakov

Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
St.-Petersburg, Russia
Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, St.-Petersburg, Russia

© П. Н. Фёдоров, 2014 г.

В последние годы возрос интерес к определению фиброза печени с использованием биологических маркеров. Серологические маркеры печеночного фиброза являются привлекательной по цене альтернативой биопсии печени, что устраивает как пациента, так и клинициста. В дополнение ко всему, этот метод оценки фиброза практически неинвазивный, с малым количеством диагностических ошибок, может применяться в динамике, что позволяет мониторировать уровень фиброза.

Ключевые слова: неинвазивные методы оценки фиброза печени, серологические маркеры фиброза, вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция.

There is an increased interest in determining liver fibrosis using biological markers in recent years. Serological markers of liver fibrosis are an attractive alternative to liver biopsy because of price that suits both the patient and clinician. In addition to that this method is almost non-invasive to assess liver fibrosis with a small number of diagnostic errors, can be used in the dynamics which allows to monitor the level of fibrosis.

Key words: non-invasive assessment of liver fibrosis serological markers of fibrosis, viral hepatitis, HIV infection.

Введение. При проведении клинических исследований, основанных на механизмах патогенеза, за последние 20 лет были открыты биологические маркеры фиброза, большинство которых сейчас используются в клинической практике. Коммерческие тест-системы с высокой пропускной способностью, основанные на определении маркеров фиброза печени, были валидизированы в независимых когортах при различных физиологических и патологических состояниях. По мере развития в этой области открываются все новые обещающие биомаркеры, оценка каждого из которых в последующем остается сложной технической задачей. Другая проблема — это оценка относительной стоимости новых биомаркеров в сравнении с уже существующими неинвазивными методами диагностики. Типичным является определение каждого биомаркера в сравнении с другими панелями и ограничение каким-либо

патологическим состоянием (например, алкогольная болезнь печени — АБП). С учетом высказанного точную связь каждого нового открытого маркера для определения фиброза печени установить сложно. Недавно проведенное исследование Парка и соавт. показало, что добавление нескольких биомаркеров дает только незначительное количество прогностических факторов для индивидуальной оценки пациентов [1].

Определение универсального маркера фиброза печени. Диагностическая значимость серологических маркеров печеночного фиброза была оценена в нескольких исследованиях. Основываясь на клинических и исследовательских задачах, самый точный маркер фиброза печени должен обладать следующими характеристиками:

— высокая чувствительность и специфичность при различных стадиях фиброза;

— доступность, безопасность, экономическая обоснованность, воспроизводимость;

— возможность использования в качестве мониторинга прогрессирования или регрессирования болезни, независимо от природы заболевания печени или режима лечения;

— отсутствие погрешности при ложноположительных результатах, например, в случаях воспалительного процесса, обусловленного другими состояниями.

Нет ни одного отдельно используемого идеально-го маркера, однако несколько маркеров, применяемых в совокупности, были установлены в качестве возможных индикаторов фиброза.

Биомаркеры фиброза обычно разделяют на прямые и непрямые. Прямые маркеры — это фрагменты печеночного матрикса, синтезируемые клетками Купфера в процессе экстрацеллюлярного ремодел-

В литературе приводится описание наиболее часто используемых маркеров фиброза.

Прямые маркеры фиброза печени.

Карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (P1CР) и *аминотерминальный пропептид проколлагена III типа (P1IИNР)*. В здоровой печени человека наиболее распространены I и III типы коллагена. В своей зрелой форме коллаген интегрирован в ЭЦМ. В процессе фиброгенеза содержание коллагена I типа увеличивается в 8 раз. Кроме того, отношение типов I / III также изменяется от 1 : 1 в здоровой печени до 1 : 2 при циррозе [3].

P1IИNР является еще одной важной составляющей соединительной ткани. Его относительная концентрация в базальной мембране выше при печеночном фиброгенезе, что, в свою очередь, сопровождается повышением его уровня в сыворотке крови [4]. При остром гепатите уровень сывороточного P1IИNР

Таблица

Непрямые серологические маркеры фиброза печени

Индекс	Составляющие индекса	Чувствительность, %	Специфичность, %
АСТ/АЛТ	АСТ, АЛТ	53	100
PGA	ПТИ, ГГТП аполиipoprotein A1	91	81
APRI	АСТ/тромбоциты	89	75
FibroSpect II	НА, ТИМП-1, α 2-макроглобулин	83,5	66,7
FibroTest/FibroSure	γ 2-Макроглобулин, γ 2-глобулин, γ -глобулин, аполиipoprotein A1, ГГТП, общий билирубин	75	85
FibroIndex	ТР, АСТ, ГГТП	78	74
FibroMeter	ТР, γ 2-макроглобулин, АСТ, возраст, ПТИ, НА, азот мочевины	81	84
Forns	Возраст, ТР, ГГТП, холестерин	94	51
Hepascore	Возраст, пол, билирубин, ГГТП, НА, γ 2-макроглобулин	63	89
FIB-4	АЛТ, АСТ, возраст, ТР	70	74
SHASTA	НА, АСТ, альбумин	100	52
Простой тест	Возраст, гипергликемия, ИМТ, ТР, альбумин, АСТ/АЛТ	78	58
OELF/ELF	Возраст, НА, N-конечный пропептид коллагена III, ТИМП-1	90	41

рования. Непрямые маркеры — это молекулы, высвобожденные в кровь в результате гепатита, молекулы, синтезируемые печенью и маркеры, не связанные напрямую с повреждением печени, например, в случае инсулинорезистентности (таблица) [2].

Прямые и непрямые маркеры могут быть использованы по отдельности, или, чаще, в комбинации друг с другом для получения суммарной оценки. Подсчет таких индексов может быть простым или основанным на сложных формулах (например, лежащих в основе тестов FibroTest/FibroSure).

коррелирует с уровнем аминотрансфераз. При хронических заболеваниях печени, сывороточный P1IИNР отражает степень фиброза печени [5]. К сожалению, P1IИNР не является специфичным для фиброза печени, поскольку он также повышается при акромегалии, фиброзе легких, хроническом панкреатите и ревматологических заболеваниях [3].

Концентрации P1CР находятся в пределах нормы у пациентов с легкими формами ХГС и повышены у 50% пациентов с умеренно продвинутым или выраженным ХГС, в том числе у пациентов с ХГС

в цирротической стадии [6]. Тем не менее, нет никакой корреляции между концентрациями PCIP и PIIIIP.

Металлопротеиназы (ММП) образуют семейство структурно связанных между собой протеолитических ферментов, которые участвуют в деградации ЭЦМ и базальной мембраны [5, 7]. Тремя наиболее часто изучаемыми металлопротеиназами человека являются ММП-2 (желатиназа-А), ММП-3 (стромелизин) и ММП-9 (желатиназа-В). ММП-2 выделяется активированными звездчатыми клетками печени (ЗКП). Повышенные уровни ММП-2 и его профермента наблюдаются при различных заболеваниях печени [8]. При формировании печеночного фиброза экспрессия ММП-2 заметно возрастает. Потенциал ММП-2 для прогнозирования фиброза печени остается неясным, так как были сообщены некоторые противоречивые данные согласно проведенным до недавнего времени исследованиям [9, 10]. В отличие от ММП-2, концентрации ММП-9 показали свое значение в основном для диагностики гепатоцеллюлярной карциномы [11]. В одном из исследований показатели ММП-9 отрицательно коррелировали с гистологической тяжестью заболевания печени у пациентов с хроническим гепатитом С [12].

ТИМП-1 (TIMPs) — это секретируемые белки, которые взаимодействуют с ММП и модулируют их активацию и функционирование. ТИМП-1 контролирует активность большинства ММП, в то время как ТИМП-2 специфически ингибирует ММП-2. ТИМП-зависимое ингибирование деградации ЭЦМ может способствовать развитию фиброза печени. Повышение уровня ТИМП наблюдается при хронических заболеваниях печени. Например, при ХГС повышается уровень как ТИМП-1, так и ТИМП-2 вследствие прогрессирования фиброза [9]. Недавнее исследование соотношений между сывороточными ММП-9, ТИМП-1 и фиброзом у 50 пациентов с различными хроническими заболеваниями печени показало, что концентрации ММП-9 у больных при хроническом гепатите были низкими по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [12]. Кроме того, сывороточная ММП-9 снижается при прогрессировании ХГ в сторону цирроза, в то время как уровни ТИМП-1 увеличиваются по мере увеличения степени фиброза ($r = 0,73$, $p < 0,001$). Согласно этим данным возможно использование сывороточного ТИМП-1 в качестве неинвазивного теста для определения фиброза печени [12].

Трансформирующий фактор роста (ТФР-β1) является плеiotропным цитокином, участвует в тканевом росте, дифференциации, образовании ЭЦМ и иммунном ответе. Известны три изоформы этого

цитокина (β1, β2 и β3). С фиброзом печени связан β1. ТФР-β1 также широко известен в качестве центрального компонента фиброгенеза при формировании посттравматических состояний и регуляторного агента при различных заболеваниях [3, 13]. Корреляция между уровнем ТФР-β1 и скоростью прогрессирования фиброза широко признана [14, 15].

Гиалуроновая кислота (НА) является компонентом гликозаминогликана ЭЦМ, который синтезируется ЗКП. В исследовании, проводимом у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), НА оказалась лучшим маркером фиброза, она ассоциировалась с площадью под кривой (AUC) 0,97 [16]. Так как отрицательная прогностическая ценность НА значительно выше (98–100%), чем положительная прогностическая ценность (61%), основное предназначение ее использования в диагностике — исключение фиброза и цирроза печени [3].

УКЛ-40 (chondrex) является гомологом бактериальных хитиназ у млекопитающих, участвует в remodelировании или деградации ЭЦМ [33]. При заболеваниях печени сывороточные уровни УКЛ-40 тесно связаны со степенью гистологически подтвержденного фиброза [17].

Ламинин является одним из основных неколлагеновых гликопротеинов, синтезируемых ЗКП, депонируется в базальной мембране печени. В процессе фиброгенеза ламинин накапливается вокруг сосудов, в перисинусоидальных пространствах и около портальных трактов [18]. Повышенные уровни ламинина и устойчивого к пепсину ламинина (ламинин Р1) коррелируют со степенью перисинусоидального фиброза [19].

Фактор роста соединительной ткани (СТGF) синтезируется активированными ЗКП и гепатоцитами в ответ на профиброгенный фактор ТФР-β [20]. Однако сывороточные уровни СТGF снижаются в терминальной стадии цирроза печени [20].

Параоксоназа 1 (PON-1) является ферментом, который гидролизует липидные пероксиды, обладает антиоксидантными свойствами и влияет на апоптоз печеночных клеток. Измерение сывороточной активности PON-1 было предложено в качестве потенциального теста для оценки функции печени, однако клиническое признание его ограничилось в связи с нестабильностью и токсичностью ее субстрата параоксона [21]. Показано, что стартовая и стимулированная активность PON-1 уменьшалась при ХГ и циррозе печени [22]. Сочетание стартовых сывороточных PON-1 с пятью стандартными биохимическими тестами показало высокую точность классификации (94% больных, 96% контрольная группа) по сравнению с пятью стандартными тестами отдельно (75% больных, 96% в контрольной

группе). ROC-анализ показал, что AUROC составила 0,89 в случае ХГ и 0,96 при циррозе печени, в обоих случаях в сравнении с контролем [22].

Микрофибрилл-связанный гликопротеин 4 (MFAP-4) является лигандом для интегринов. В недавнем исследовании количественный анализ MFAP-4 в сыворотке крови показал высокую прогностическую точность этого маркера для определения здоровой печени в сравнении с цирротической (AUROC=0,97, $p<0,0001$), а также стадии фиброза F0 по сравнению с F4 (AUROC=0,84, $p<0,0001$), и этапы от F0 до F3 в сравнении с F4 (AUROC=0,76, $p<0,0001$) [23].

Ограничения использования серологических маркеров для определения фиброза:

1) биомаркеры отражают скорость обновления матрицы (не только депонирование) и имеют тенденцию к повышению, когда ассоциированы с высокой воспалительной активностью. Как следствие, обширные отложения ЭЦМ не могут быть обнаружены при наличии минимального воспаления;

2) биомаркеры не являются строго специфичными для печени, и их сывороточные концентрации могут быть повышены в случае сопутствующего внепеченочного воспаления;

3) сывороточные концентрации биомаркеров зависят от их клиренса. На это влияет дисфункция эндотелиальных клеток, нарушение билиарной экскреции и функции почек [2].

Непрямые биомаркеры фиброза

Большинство непрямых биомаркеров фиброза интегрированы в одну или несколько фиброз-прогнозирующих панелей.

АСТ/АЛТ. АСТ и АЛТ попадают в кровь из поврежденных гепатоцитов. Прогностическая ценность индекса АСТ/АЛТ была подтверждена при неалкогольном заболевании печени, хроническом вирусном гепатите, первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе [24]. При многих формах острого и хронического поражения печени, при стеатозе это отношение меньше или равно 1, а при алкогольном гепатите АСТ/АЛТ часто превышает 2. Хотя эти показатели и наводят на размышления об определенной этиологии болезни печени, слишком много перекрывающихся между группами пациентов факторов, чтобы полагаться на соотношение АСТ/АЛТ исключительно при постановке диагноза — например, у пациентов с ХГС, злоупотребляющих алкоголем [24].

Индекс *РГА* сочетает в себе соотношение ПТИ, ГТТП и аполипопротеина А1. Впоследствии он был изменен до *РГАА* после добавления $\alpha 2$ -макроглобулина. При хронических заболеваниях печени индекс *РГА*

имеет отношение и к воспалению и к фиброзу ($p<0,01$, $p<0,05$ соответственно). Тем не менее, общая точность этого показателя относительно низкая [25, 26].

Индекс *APRI* рассчитывается по формуле: (АСТ верхняя граница нормы) / ТР ($10^9/л$) $\times 100$. Этот показатель ранее был утвержден в качестве суррогатного маркера для определения значительного фиброза печени у ВИЧ/ХГС-инфицированных пациентов и в последнее время используется для определения фиброза у ВИЧ-моноинфицированных пациентов [27]. Тем не менее, недавние крупные исследования показали, что APRI может определить фиброз, связанный с ХГС только с умеренной степенью точности [28].

Индекс *Forns* основан на четырех клинических переменных: возраст, ТР, уровень холестерина, ГТТП. Этот метод может быть использован для отличия пациентов с легкой степенью фиброза (F0-F1) от тех, у которых стадия фиброза тяжелая (F2-F4), однако метод менее точно отличает пациентов с F2 от F4. Индекс был подтвержден в других когортах в качестве интеллектуального инструмента для определения ответа на противовирусную терапию ХГС [29].

Индекс *HeraScore* объединяет возраст, пол, билирубин, ГТТП, НА и $\gamma 2$ -макроглобулина и имеет диапазон от 0,00 до 1,00 [30]. У 512 пациентов с ХГС автоматизированный *HeraScore* показал хорошую диагностическую выявляемость фиброза (AUROC=0,81), выраженного фиброза (AUROC=0,82), а также цирроза печени (AUROC=0,88). Важно отметить, что *HeraScore* может быть автоматизирован в одном анализаторе [30].

FIB-4, который сочетает в себе ТР, АЛТ, АСТ и возраст первоначально был разработан для использования у ВИЧ-инфицированных больных с ХГС. Использование этого показателя позволило правильно классифицировать 87% пациентов со значениями индекса вне интервала 1,45–3,25 и избежать биопсии в 71% случаев (AUROC 0,765). Чувствительность составила 70% и специфичность 97% для отличия стадий фиброза F0-F3 от F4-F6 по шкале Ishak [31]. Эта модель впоследствии была подтверждена в большой когорте пациентов с ХГС, с выводом, что использование при использовании этих диапазонов 78% из 847 биопсий были правильно классифицированы (AUROC для тяжелого фиброза 0,85 и цирроза печени 0,91) [32].

Индекс *SHASTA*, состоящий из НА, АСТ и альбумина был оценен в группе из 95 пациентов с ВИЧ/ХГС-коинфекцией [33]. Использование порогового значения 0,8 привело к 100% специфичности и 100% положительной прогностической значимости, но это относилось менее чем к 5% пациентов.

При пороговом значении менее 0,30 чувствительность составила более 88% и отрицательная прогностическая значимость более 94%. В целом, 42% пациента могли быть правильно классифицированы в маргинальные значения, но 58% имели оценки от 0,3 до 0,8. Тем не менее, индекс SHASTA в группе ВИЧ/ХГС был значительно лучше, чем испытание APRI [34].

¹³C-метацетиновый дыхательный тест (МВТ) является одним из нескольких ¹³C-тестов дыхания для количественной неинвазивной оценки цитохром Р450-зависимой печеночно-клеточной функции [35]. МВТ быстро метаболизируется в здоровых клетках печени в ацетаминофен и ¹³СО₂ в одной реакции деалкилирования, поэтому увеличение ¹³СО₂ в выдыхаемых образцах воздуха может быть количественно определено изотопной масс-спектрометрией или недисперсионной изотопно-селективной инфракрасной спектроскопией [35]. Показано, что МВТ обладает высокой чувствительностью (92,6%) и специфичностью (84,1%) в предсказании цирроза печени. Площади под кривой оказались 0,958 для прогнозирования цирроза печени и 0,827 для выявления пациентов с поздними стадиями фиброза [36]. МВТ не связан с анализом крови и может дать немедленный результат в зоне оказания медицинской помощи.

Тест *FIBROSpect II* использует комбинацию компонентов «фиброгенного каскада», таких как НА, ТИМП-1, α2-макроглобулина с последующим расчетом составляющих баллов. Тест предназначен для дифференциальной диагностики легкого фиброза (F0 и F1 по METAVIR) и более тяжелого течения заболевания (F2, F4). Было показано, что метод хорошо работает при ХГС [37, 38].

FibroTest и *FibroSure* идентичны, но продаются под разными названиями в Европе и Америке соответственно, используются для оценки фиброза и некровоспалительных изменений. *FibroTest* вычисляется путем доступа к веб-сайту, куда вводятся возраст пациента, пол, и результаты сывороточного гаптоглобина, α2-макроглобулина, аполипопротеина А1, ГГТП и билирубина [39]. Программа генерирует индекс, который коррелирует со степенью повреждения печени у людей с различными гепатозами. Из-за различия анализаторов, *ФиброТест* может быть выполнен только в валидизированных лабораториях [40]. Недавнее исследование показало значения AUROC 0,69 и 0,91 в случае диагностики значительного фиброза (F2) и цирроза печени у 74 больных, из которых 36 с ХГС, 10 с ХГВ и 28 с первичным билиарным циррозом [41]. Чувствительность и специфичность *ФиброТеста* при вы-

явлении выраженного фиброза составили 75% и 85% соответственно [26].

FibroIndex был разработан Koda и соавт. [41] для определения стадии фиброза печени при ХГС. Этот тест основан на подсчете количества ТР, АСТ и сывороточного IgG. *FibroIndex* показал высокую прогностическую ценность для выраженного фиброза, в том числе в подгруппе больных ХГС с нормальными АЛТ [42]. Чувствительность и специфичность *FibroIndex* при выявлении фиброза печени у больных ХГС составила 78% и 74% [43]. В сравнительном исследовании определяли AUROC для *FibroIndex* при прогнозировании выраженного фиброза. Получены значения 0,83 и 0,82, что лучше, чем в случае индексов Forns и APRI у пациентов с ХГС [43].

FibroMeter представляет собой сочетание ТР, ПТИ, АСТ, γ2-макроглобулина, НА, азота мочевины и возраста. Хорошая производительность и применимость *FibroMeter* была подтверждена при некоторых хронических заболеваниях печени, в том числе ХГВ и ХГС, АБП и НАЖБП. Важной особенностью *FibroMeter* оказалось то, что этот метод позволяет определить количество фиброзной ткани печени в виде процентного соотношения. Еще одной важной особенностью *FibroMeter* является то, что метод проверяет результаты через экспертную систему, которая обнаруживает ошибочные данные. *FibroMeter* используется для двух основных диагностических целей — выявления стадии фиброза печени по шкале METAVIR и определения количества фиброзной ткани в морфометрическом соотношении [44].

Две дополнительные панели были разработаны для оценки фиброза печени, в частности при НАЖБП. «Простой тест» на фиброз при НАЖБП является относительно несложным в использовании. Параметры, необходимые для расчета индекса включают возраст, наличие гипергликемии, ИМТ, ТР, альбумин, АСТ и АЛТ [45]. Когда целью проведения биопсии печени при НАЖБП является определение степени фиброза, используя простой тест, можно правильно диагностировать стадию болезни у 90% пациентов, устраняя необходимость проведения биопсии приблизительно в 75% случаев.

В дополнение к простому тесту еще один метод — OELF, созданный и используемый в Европе [46], который включает в расчет возраст, НА, PIIIIP и ТИМП-1. Упрощенным вариантом OELF является ELF, который не включает возраст, и, по-видимому, хорошо работает у пациентов с НАЖБП [47]. Показатели индексов ELF и OELF оказались почти идентичными. В недавнем исследовании индекса EFL было показано, что только 14% пациентам с НАЖБП потребовалось выполнить биопсию пече-

ни. Сочетание простого теста с ELF позволяет достичь значения AUROC 0,98 для различения выраженного фиброза печени от начальной стадии заболевания у пациентов с НАЖБП [47].

Протеомики основаны на оценке белков или гликопротеинов образцов сыворотки крови методом массовой спектроскопии. Важно отметить, что по мере генерации серии «пиков» их происхождение остается неизвестным. Например, N. Callewaert и соавт. в 2004 г. разработали тесты, основанные на изменении N-гликозилирования общего сывороточного белка (GlycoCirrhoTest и GlycoFibroTest) [48]. Тесты могли бы быть и экономически эффективными и, возможно, быстро определить предназначение профиля для N-гликанов. Сначала сообщалось, что сочетание GlycoCirrhoTest с FibroTest определяет чувствительность 79% и специфичность 86% в случае различения цирроза от интактного органа. Однако позднее исследования показали ограниченную применимость теста при различении этиологии заболевания печени. В частности, при галактозилировании количественные изменения значительно не отличаются при заболеваниях печени разной этиологии [49]. Кроме того, такие же изменения, по-видимому, постоянно возникают при всех заболеваниях печени: гиперфукозилировании, увеличении ветвления и расщепления N-ацетилглюкозамина [49]. Необходимо проводить большие проспективные исследования для определения возможности клинического применения этих новых технологий.

Недавно разработанные *фосфопротеомики* пока только позволят усовершенствовать понимание патогенеза фиброза печени, нежели способствовать практической клинической диагностике. Например, тесты прогнозирования фиброза печени использова-

лись для определения роли фосфорилированных форм основных сигнальных белков в жировой ткани у пациентов с НАЖБП [51].

В последнее время предпринимались попытки повысить чувствительность и специфичность неинвазивных биомаркеров путем объединения их с помощью последовательного алгоритма. Одним из примеров таких исследований является работа Sebastiani и соавт., которые сочетали APRI, индекс Forns и Fibrotest. В результате необходимость проведения биопсии печени у больных ХГС снизилась на 50–70% [52]. Позже той же группе авторов сочетание APRI с FibroTest-FibroSure позволило разработать алгоритм, известный как SAFE biopsy (последовательный алгоритм для оценки фиброза печени без биопсии) в очень большой когорте пациентов ХГС (n=2035) [53]. Метод SAFE biopsy выявлял фиброз с поразительной точностью — 92,5% (95% доверительный интервал 0,89–0,94), что исключает необходимость биопсии печени в 81,5% случаев [53].

Необходимо отметить, что, несмотря на имеющиеся данные, указывающие на возможность использования серологических маркеров для оценки стадии фиброза печени, для ВИЧ-инфицированных больных с ХГС использование этих методов в качестве скрининга не представляется возможным в связи с их низкой чувствительностью и специфичностью [54].

Заключение. В арсенале клинициста имеются альтернативные биопсии печени методы оценки степени фиброза. Степень их диагностической точности различная и результаты таких методик могут интерпретироваться в совокупности с дополнительными методами обследования. Для определения наиболее совершенного неинвазивного метода необходимо проводить дальнейшие клинические исследования.

Литература

1. Park S. H., Kim C. H., Kim D. J. et al. Usefulness of multiple biomarkers for the prediction of significant fibrosis in chronic hepatitis B // J. Clin. Gastroenterol.— 2011.— Vol. 45, № 4.— P. 361–365.
2. Grigorescu M. Noninvasive Biochemical Markers of Liver Fibrosis // J Gastrointestin. Liver Dis.— 2006.— Vol. 15, № 2.— P. 149–159.
3. Gressner O. A., Weiskirchen R., Gressner A. M. et al. Biomarkers of liver fibrosis: clinical translation of molecular pathogenesis or based on liver dependent malfunction tests // Clin. Chim. Acta.— 2007.— Vol. 381.— P. 107–113.
4. Veidal S. S., Vassiliadis E., Bay-Jensen A. C. et al. Procollagen type I N-terminal propeptide (PINP) is a marker for fibrogenesis in bile duct ligation-induced fibrosis in rats // Fibrogenesis Tissue Repair.— 2010.— Vol. 3, № 1.— P. 5.
5. Lieber C. S., Weiss D. G., Paronetto F. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. Value of fibrosis markers for staging liver fibrosis in patients with precirrhotic alcoholic liver disease // Alcohol. Clin. Exp. Res.— 2008.— Vol. 32, № 6.— P. 1031–1039.
6. Jarcuska P., Janicko M., Veseliny E. et al. Circulating markers of liver fibrosis progression // Clin. Chimica Acta.— 2010.— Vol. 411, № 15–16.— P. 1009–1017.
7. Sun J. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases are essential for the inflammatory response in cancer cells // Journal of Signal Transduction.— 2010.— Vol. 2010.— P. 1–7.
8. Takahara T., Furui K., Yata Y. et al. Dual expression of matrix protease-2 and membrane type I-matrix proteinase in fibrotic human livers // Hepatology.— 1997.— Vol. 26.— P. 1521–1529.

9. Walsh K. M., Timms P., Campbell S. et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitors of metalloproteinases-1 and -2 (TIMP-1 and TIMP-2) as non invasive markers of liver disease in chronic hepatitis C: comparison using ROC analysis // *Dig Dis Sci.*— 1999.— Vol. 44.— P. 624–630.
10. Murawaki Y., Ikuta Y., Idobe Y. et al. Serum matrix metalloproteinase-1 in patients with chronic viral hepatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.— Vol. 14.— P. 138–145.
11. Hayasaka A., Suzuki N., Fujimoto N. et al. Elevated plasma levels of matrix metalloproteinase-9 (92-kd type IV collagenase/gelatinase B) in hepatocellular carcinoma // *Hepatology.*— 1996.— Vol. 24.— P. 1058–1062.
12. Badra G., Lotfy M., El-Refaie A. et al. Significance of serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in chronic hepatitis C patients // *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*— 2010.— Vol. 57, № 1.— P. 29–42.
13. Bataller R., Brenner D. A. Liver Fibrosis // *The Journal of Clinical Investigation.*— 2005.— Vol. 115.— № 2.— P. 209–218.
14. Manning D. S., Afdhal N. H. et al. Diagnosis and quantitation of fibrosis // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134, № 6.— P. 1670–1681.
15. Kanzler S., Baumann M., Schirmacher P. et al. Prediction of progressive liver fibrosis in hepatitis C infection by serum and tissue levels of transforming growth factor-beta // *J. Viral Hepat.*— 2001.— Vol. 8, № 6.— P. 430–437.
16. Lydatakis H., Hager I. P., Kostadelou E. et al. Non-invasive markers to predict the liver fibrosis in non alcoholic fatty liver disease // *Liver Int.*— 2006.— Vol. 26.— P. 864–871.
17. Tran A., Benzaken S., Saint-Paul M. C. et al. Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2000.— Vol. 12, № 9.— P. 989–993.
18. Kropf J., Gressner A. M., Negwer A. et al. Efficacy of serum laminin measurement for diagnosis of fibrotic liver diseases // *Clinical Chemistry.*— 1988.— Vol. 34.— P. 2026–2030.
19. Korner T., Kropf J., Gressner A. M. Serum laminin and hyaluronan in liver cirrhosis: markers of progression with high prognostic value // *J. Hepatol.*— 1996.— Vol. 25.— P. 684–688.
20. Gressner O. A., Gressner A. M. Connective tissue growth factor: a fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases // *Liver Int.*— 2008.— Vol. 28.— P. 1065–1079.
21. Camps J., Marsillach J., Joven J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 15, № 16.— P. 1929–1933.
22. Ferre N., Camps J., Prats E. et al. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage // *Clin. Chem.*— 2002.— Vol. 48, № 2.— P. 261–268.
23. Molleken C., Sitek B., Henkel C. et al. Detection of novel biomarkers of liver cirrhosis by proteomic analysis // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49, № 4.— P. 1257–1266.
24. Haukeland J. W., Schreiner L. T., Lorgen I. et al. AST/ALT ratio provides prognostic information independently of Child-Pugh class, gender and age in non-alcoholic cirrhosis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 43, № 10.— P. 1241–1248.
25. Giboney P. T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient // *Am. Fam. Physician.*— 2005.— Vol. 71, № 6.— P. 1105–1110.
26. Nguyen-Khac E., Chatelain D., Tramier B. et al. Assessment of asymptomatic liver fibrosis in alcoholic patients using FibroScan: prospective comparison with seven non-invasive laboratory tests // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2008.— Vol. 28, № 10.— P. 1188–1198.
27. Lu L. G., Zeng M. D., Mao Y. M. et al. Relationship between clinical and pathologic findings in patients with chronic liver diseases // *World J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 9, № 12.— P. 2796–2800.
28. DallaPiazza M., Amorosa V. K., Localio R. et al. Prevalence and risk factors for significant liver fibrosis among HIV-monoinfected patients // *BMC Infect. Dis.*— 2010.— Vol. 10, № 116.
29. Lin Z. H., Xin Y. N., Dong Q. J. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis // *Hepatology.*— 2011.— Vol. 53, № 3.— P. 726–736.
30. Rossi E., Adams L. A., Bulsara M. et al. Assessing liver fibrosis with serum marker models // *Clin. Biochem. Rev.*— 2007.— Vol. 28, № 1.— P. 3–10.
31. Guechot J., Lasnier E., Sturm N. et al. Automation of the Hepascore and validation as a biochemical index of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C from the ANRS HC EP 23 Fibrostar cohort // *Clin. Chim. Acta.*— 2010.— Vol. 411, № 1–2.— P. 86–91.
32. Sterling R. K., Lissen E., Clumeck N. et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection // *Hepatology.*— 2006.— Vol. 43.— P. 1317–1325.
33. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. et al. FIB-4: An inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection, comparison with liver biopsy and fibrotest // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 46, № 1.— P. 32–36.
34. Kelleher T. B., Mehta S. H., Bhaskar R. et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: The SHASTA index // *J. Hepatology.*— 2005.— Vol. 43, № 1.— P. 78–84.
35. Braden B., Faust D., Sarrazin U. et al. ¹³C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 21, № 2.— P. 179–185.

36. Lalazar G., Pappo O., Hershcovici T. et al. A continuous ^{13}C methacetin breath test for noninvasive assessment of intrahepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic ВГС infection and normal ALT // *J. Viral. Hepat.*— 2008.— Vol. 15, № 10.— P. 716–728.
37. Patel K., Gordon S.C., Jacobson I. et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate to advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients // *J. Hepatol.*— 2004.— Vol. 41.— P. 935–942.
38. Patel K., Nelson D. R., Rockey D. C. et al. Correlation of FIBROSpect II with histologic and morphometric evaluation of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— Vol. 6, № 2.— P. 242–247.
39. Rossi E., Adams L., Prins A. et al. FibroTest biochemical markers score in assessing liver fibrosis in hepatitis C patients // *Validation of the Clin. Chem.*— 2003.— Vol. 49, № 3.— P. 450–454.
40. Imbert-Bismut F., Messous D., Thibault V. et al. Intra-laboratory analytical variability of biochemical markers of fibrosis (Fibrotest) and activity (Actitest) and reference ranges in heALTHy blood donors // *Clin. Chem. Lab. Med.*— 2004.— Vol. 42, № 3.— P. 323–333.
41. Friedrich-Rust M., Rosenberg W., Parkes J. et al. Comparison of ELF, FibroTest and FibroScan for the non-invasive assessment of liver fibrosis // *BMC Gastroenterology.*— 2010.— Vol. 10.— P. 103.
42. Koda M., Matunaga Y., Kawakami M., Kishimoto Y. et al. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 45.— P. 297–306.
43. Sebastiani G., Vario A., Guido M. et al. Performance of noninvasive markers for liver fibrosis is reduced in chronic hepatitis C with normal transaminases // *J. Viral. Hepat.*— 2008.— Vol. 15, № 3.— P. 212–218.
44. Pilette C., Rousselet M. C., Bedossa P. et al. Histopathological evaluation of liver fibrosis: quantitative image analysis vs semi-quantitative scores. Comparison with serum markers // *J. Hepatol.*— 1998.— Vol. 28.— P. 439–446.
45. Cales P., Boursier J., Oberti F. et al. FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis // *Gastroenterol. Clin. Biol.*— 2008.— Vol. 32, № 6.— P. 40–51.
46. Angulo P., Hui J. M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatology.*— 2007.— Vol. 45.— P. 846–854.
47. Rosenberg W.M., Voelker M., Thiel R. et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study // *Gastroenterology.*— 2004.— Vol. 127.— P. 1704–1713.
48. Guha I. N., Parkes J., Roderick P. et al. Non-invasive markers of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis panel and exploring simple markers // *Hepatology.*— 2008.— Vol. 47, № 2.— P. 455–460.
49. Callewaert N., Vlierberghe H. V., Hecke A. V. et al. Noninvasive diagnosis of liver cirrhosis using DNA sequencer-based total serum protein glycomics // *Nature Medicine.*— 2004.— Vol. 10.— P. 429–434.
50. Blomme B., Van Steenkiste C., Callewaert N. et al. Alteration of protein glycosylation in liver diseases // *J. Hepatol.*— 2009.— Vol. 50, № 3.— P. 592–603.
51. Younossi Z.M., Baranova A., Stepanova M. et al. Phosphoproteomic biomarkers predicting histologic nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis // *J. Proteom. Res.*— 2010.— Vol. 9.— № 6.— P. 3218–3224.
52. Sebastiani G., Vario A., Guido M. et al. Stepwise combination algorithms of non-invasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 44, № 4.— P. 686–693.
53. Sebastiani G., Halfon P., Castera L. et al. SAFE biopsy: a validated method for large-scale staging of liver fibrosis in chronic hepatitis C // *Hepatology.*— 2009.— Vol. 49, № 6.— P. 1821–1827.
54. Ibanez J. G., Perez M., Lamas J. L. et al. Grade of consistency existing in the grade of hepatic fibrosis calculated with the APRI and FORNS biochemistry indexes and transient elastography (Fibroscan) in patients coinfecting with HIV-ВГС // *Rev. Clin. Esp.*— 2010.— Vol. 210, № 7.— P. 317–322.

Поступила в редакцию: 13.03.2014 г.

Контакт: Фёдоров Павел Николаевич. efv@inbox.ru

Коллектив авторов:

Фёдоров Павел Николаевич — научный сотрудник Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; врач-инфекционист ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, наб. Обводный канал, д. 179.

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; руководитель ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, наб. Обводный канал, д. 179, (812) 251-08-53.

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

УДК 577.352

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ β 2-МИКРОГЛОБУЛИНОВОГО АМИЛОИДОЗА

Д. С. Поляков, М. М. Шавловский

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

MOLECULAR BASIS OF β 2-MICROGLOBULIN AMYLOIDOSIS

D. S. Polyakov, M. M. Shavlovsky

Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, St.-Petersburg, Russia

© Д. С. Поляков, М. М. Шавловский, 2014 г.

Бета-2-микроглобулиновый амилоидоз ($A\beta$ 2M-амилоидоз) — это осложнение хронического гемодиализа, развивающееся в результате накопления в тканях больного амилоидных отложений, главным компонентом которых являются фибриллы бета-2-микроглобулина (β 2M). В норме β 2M выводится из организма почками, однако у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности концентрация β 2M постоянно повышена из-за нарушенной почечной экскреции. Высокая сывороточная концентрация β 2M является необходимым, но не достаточным условием развития $A\beta$ 2M-амилоидоза. Другие факторы, способствующие полимеризации β 2M и отложению амилоидных фибрилл, не вполне ясны и в настоящее время являются предметом *in vivo* и *in vitro* исследований.

Несмотря на клиническую значимость и довольно большую распространенность данного заболевания, в отечественной литературе ему уделяется крайне мало внимания. В частности, нам не известны работы, детально рассматривающие молекулярный аспект $A\beta$ 2M-амилоидоза. В настоящем обзоре мы предприняли попытку обобщить литературные данные, а также результаты, полученные в нашей лаборатории, по биохимическим процессам, лежащим в основе аномального фибриллогенеза β 2M. Отдельно рассмотрены вопросы *in vitro* моделирования, диагностики, а также иммунологические аспекты заболевания. Кратко представлены клинические проявления $A\beta$ 2M-амилоидоза.

Ключевые слова: β 2-микроглобулин, олигомеры, амилоидоз, фибриллогенез, гемодиализ, хроническая почечная недостаточность.

Beta2-microglobulin amyloidosis ($A\beta$ 2M-amyloidosis) — is complication of chronic hemodialysis, resulting from accumulation of amyloid deposits in the patient's tissues. The major component of the amyloid is presented by beta2-microglobulin (β 2M) fibrils. Normally β 2M is excreted by kidneys, but in patients with end-stage renal disease β 2M concentration is continuously increased due to impaired renal excretion. High β 2M serum concentration is necessary but not sufficient for the development of $A\beta$ 2M-amyloidosis. Other factors resulting in the β 2M polymerization and the deposition of amyloid fibrils are not clear, and in present time they the subject of *in vivo* and *in vitro* studies.

Despite the clinical importance and fairly high incidence of this disease, in Russian literature these issue is gaining very little attention. In particular, we do not know works, describing in detail the molecular aspect of the $A\beta$ 2M amyloidosis. In this review, we have attempted to summarize the literature data and the results obtained in our laboratory regarding to the biochemical processes underlying the abnormal fibrillogenesis of β 2M. Individually it is written about the problems of *in vitro* simulation, diagnosis, and immunological aspects of the disease. The clinical manifestations of $A\beta$ 2M amyloidosis are briefly summarized.

Key words: β 2-microglobulin, oligomers, amyloidosis, fibrillogenesis, hemodialysis, chronic renal failure.

Введение. Проблема бета-2-микроглобулинового амилоидоза ($A\beta$ 2M-амилоидоза) связана с введением гемодиализа в медицинскую практику. При длительной гемодиализной терапии концентрация β 2M в плазме крови больных постоянно существенно превышает норму. «Гемодиализный» амилоидоз связан не с самой лечебной процедурой, а с устранением

смертельных уремических состояний, которые в прежние времена быстро приводили к летальным исходам, что исключало саму возможность длительного повышения уровня β 2M в плазме крови.

В отличие от других амилоидозов, $A\beta$ 2M-амилоидоз редко сам по себе является причиной летального исхода. В то же время $A\beta$ 2M-амилоидоз служит

основной причиной выраженного снижения качества жизни, что проявляется болями в суставах и сокращением объема движений у больных, находящихся на длительном диализе [1]. В большинстве публикаций сообщается о начале проявления β_2 М-амилоидоза у больных спустя несколько лет после начала гемодиализа. В редких случаях данный амилоидоз наблюдается у больных после непродолжительной гемодиализной терапии или даже до ее начала [2, 3].

Бета-2-микроглобулин (11 800 Да) синтезируется практически во всех клетках организма. Этот белок нековалентно связан с тяжелой цепью молекул класса I главного комплекса гистосовместимости, располагающихся на поверхности мембран. Исключительная важность белка подтверждается отсутствием у здоровых людей полиморфизма кодирующей части соответствующего гена. Нарушения структуры белка выявляются при злокачественном перерождении клеток, что связано с участием нормального β_2 М в антигенной презентации [4, 5]. В мировой практике описаны единичные исключения — клинические случаи системного амилоидоза и иммунодефицита, связанные с мутацией β_2 М и не ведущие к онкогенезу. Эти случаи будут отдельно рассмотрены ниже.

β_2 М синтезируется в количестве от 2 до 4 мг/кг в день, при этом период его полувыведения составляет 2,5 часа, а концентрация в плазме здоровых лиц — 1–3 мг/л. Так как элиминация β_2 М на 95% обеспечивается путем клубочковой фильтрации (с последующей реабсорбцией и внутриклеточным протеолизом в проксимальных канальцах), его концентрация в плазме крови обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации. Уровень β_2 М у больных с хронической почечной недостаточностью многократно повышается, в зависимости от степени снижения функции почек, возрастая примерно в 60 раз вследствие значительного (в 10–15 раз) увеличения периода полувыведения данного белка [6].

Длительная персистенция высоких концентраций β_2 М считается основной причиной появления молекул белка в аномальной конформации и образования амилоидных фибрилл [7]. У некоторых из этих больных развивается осложнение гемодиализа, получившее название «гемодиализного» амилоидоза или β_2 М-амилоидоза. Сывороточные концентрации β_2 М у пациентов, подвергающихся хроническому гемодиализу, значимо выше нормы. Но в то же время не обнаружена разница между уровнем β_2 М у диализных пациентов с амилоидозом (с клиническими проявлениями) и без амилоидоза [8]. Остаются не вполне понятными условия и конкретные механизмы образования и отложения β_2 М амилоидных фибрилл. В результате многочисленных клинических

исследований было установлено, что к факторам риска развития β_2 М-амилоидоза относятся возраст начала диализа, длительность диализного лечения, использование низкопоточных диализных мембран, а также степень очистки воды и солей для диализата [9].

История открытия β_2 -микроглобулинового амилоидоза. Бета-2-микроглобулин впервые был выделен из мочи нефротических больных в 1968 г [10]. Однако участие этого белка в амилоидогенезе, являющемся осложнением хронического гемодиализа, в то время не могло быть обнаружено.

Синдром запястного канала у пациентов на хроническом гемодиализе был впервые описан D. J. Warren и L. S. Otieno [11], когда гемодиализная техника применялась уже 15 лет. В первых работах [11–13] было отмечено увеличение числа больных с синдромом запястного канала, наблюдаемое у пациентов, длительно находящихся на гемодиализе. Авторы связывали это увеличение с наличием сосудистого доступа (артериовенозного шунта). В 1980 году были обнаружены амилоидные отложения в синовиальной мембране у диализных пациентов, страдающих синдромом запястного канала, и с тех пор установлена взаимосвязь между синдромом запястного канала и новым типом амилоидоза, присущим длительному диализу [14]. В 1984 году Чагга и соавт. показали, что боль и тугоподвижность плеча у гемодиализных пациентов коррелирует с операцией по поводу синдрома запястного канала и обнаружением амилоидных отложений [15]. В 1984 году D. Kuntz и соавт. сообщили о 10 случаях специфических деструктивных изменений шейного отдела позвоночника среди пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Они предположили, что деструктивная спондилоартропатия является новым специфическим для диализных пациентов синдромом [16]. В 1985 году β_2 -микроглобулин, имеющий молекулярную массу 11 800 Да, был идентифицирован как основной структурный компонент этого амилоида [17].

Структура и функция β_2 -микроглобулина. Название белка отражает его электрофоретическую подвижность (β_2 -фракция) и небольшие размеры молекулы. Белок состоит из 99 аминокислотных остатков, молекулярная масса составляет 11,8 кДа. Остатки цистеина 25 и 80 соединены дисульфидной связью. В норме свободных сульфгидрильных групп белок не содержит. Выяснение первичной структуры β_2 М сразу определило принадлежность этого белка к семейству иммуноглобулиноподобных белков, а именно к их константным доменам. Изоэлектрическая точка соответствует 5,8 при 5° С. Как оказалось, β_2 М входит в состав практически всех клеток

организма. Главная функция $\beta 2M$ состоит в антигенной презентации за счет нековалентной связи с тяжелой (α) цепью молекулы первого класса главного комплекса гистосовместимости (МНС-I) [4]. Кроме антигенной презентации, данный комплекс необходим для защиты от клеточно-опосредованной цитотоксичности N-киллеров. Ген $\beta 2m$ расположен на хромосоме 15 (15q21-q22.2). С $\alpha 3$ -доменом молекулы МНС-I $\beta 2$ -микроглобулин связан нековалентно, образуя антигенпрезентирующий комплекс. В этом комплексе $\beta 2M$ представляет собой семитяжевый бета-сендвич, подобный C_H^3 -домену Fc фрагмента иммуноглобулинов. Эта структура образована двумя антипараллельными β -листами, соединенными между собой дисульфидным мостиком. Домен $\alpha 3$ молекулы МНС-I имеет похожее пространственное строение. β -Тяжи, образующие структуру $\alpha 3$, и β -тяжи $\beta 2$ -микроглобулина располагаются в пространстве практически перпендикулярно друг другу [18]. Молекула МНС-I и $\beta 2M$ соединяются в комплекс посредством водородных связей, основной вклад в которые вносят А и В цепи, а также Asp98 и Met99 C-концевого участка.

Вторичная структура мономера $\beta 2$ -микроглобулина, определенная с помощью рентгеноструктурного анализа и ядерного магнитного резонанса, была опубликована в 1992 году [19]. Дальнейшее ее детальное изучение показало, что конформации свободного мономера $\beta 2M$ и $\beta 2M$, связанного с молекулой МНС I, мало отличаются друг от друга. В нормальных физиологических условиях $\beta 2M$ представляет собой компактную глобулу за счет плотной упаковки β -тяжей.

В отличие от иммуноглобулинов, белки класса I у отдельных индивидуумов представлены максимум 6 вариантами, а $\beta 2M$ вообще инвариантен. Пептидные антигены образуются в клетках либо из собственных белков клетки (например, из белков-антигенов опухолевой трансформации), либо из белков вирусного происхождения. Пептиды необходимы для формирования комплекса молекул класса I с $\beta 2M$. Вновь синтезированная α -цепь МНС-I вступает в связь с мембранным протеином эндоплазматического ретикула кальнексином, который обеспечивает частичный фолдинг α -цепи. При присоединении к α -цепи $\beta 2$ -микроглобулина связь с кальнексином диссоциирует, и комплекс $\alpha\beta 2M$ связывается с кальретикулином эндоплазматического ретикула и TAP-1-ассоциированным белком тапазином. В ходе взаимодействия комплекс приобретает активную конформацию. Таким образом, создаются условия для соединения пептида — антигена с образующимся комплексом МНС-I.

Комплексы молекул класса I представляют пептиды длиной 8–10 аминокислотных остатков $CD8^+$ Т-клеткам, фиксируя пептид по его С- и N-концам. За время своей жизни молекула МНС класса I может несколько раз подвергаться эндоцитозу (вместе с $\beta 2$ -микроглобулином) обратно в клетку с последующим возвращением на мембрану, что позволяет одной и той же молекуле участвовать в презентации нескольких разных антигенов [20].

Кроме антигенпрезентирующей функции, $\beta 2M$ принимает участие и в других важных клеточных процессах. Он играет роль в транспорте иммуноглобулинов класса G и в обмене железа. $\beta 2M$ связан с белком HFE (гемохроматозный белок, называемый также HLA-H — МНС-I-подобной молекулой) и обеспечивает стабильность HFE, его внутриклеточный процессинг и презентацию на клеточную мембрану. Комплекс $\beta 2M$ —HFE необходим для трансферрин-опосредованного захвата железа [21, 22]. Кроме того, $\beta 2M$ формирует димер с неонатальным Fc-рецептором, что необходимо для транспорта иммуноглобулинов класса G от матери к плоду [23].

Недавно опубликована работа корейских авторов, в которой предполагается антибактериальная функция $\beta 2M$ в амниотической жидкости [24]. Таким образом, этот белок может играть некоторую роль в защите плода от инфекций.

В клетках $\beta 2M$ синтезируется с некоторым избытком по отношению молекулами класса I. При этом объем синтеза сильно зависит от типа клеток. Лимфопоэтические клетки и активированные лимфоидные клетки продуцируют наибольшие количества $\beta 2M$. Избыточный $\beta 2M$ выделяется в околоклеточную среду. В частности, поэтому некоторое количество $\beta 2M$ в норме содержат все жидкости организма. Бета-2M плазмы крови проникает в почечный ультрафильтрат и попадает в мочу. Большая часть $\beta 2M$ ультрафильтрата реабсорбируется. Реабсорбированный $\beta 2M$ деградирует в клетках почечных канальцев. Повреждения почек автоматически приводят к снижению катаболизма $\beta 2M$. При полиурии выведение неизмененного белка возрастает, что компенсирует пониженный катаболизм. Нарушения ультрафильтрации создают предпосылки для повышения концентрации белка в плазме крови [25]. Помимо почечных повреждений повышенные концентрации $\beta 2M$ в плазме крови имеют место при многих патологических состояниях. Это характерно для аутоиммунных заболеваний, вирусных инфекций, туберкулеза и злокачественных новообразований. Таким образом, при этих заболеваниях измерение концентрации $\beta 2M$ в плазме крови имеет диагностическое и прогностическое значение.

Состав амилоидных отложений при $\beta 2M$ -амилоидозе. Бета-2-микроглобулин — основной компонент амилоидных отложений при «гемодиализном» амилоидозе. В 1985 году был впервые охарактеризован состав фибрилл, выделенных из лучезапястного канала пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе [17]. Процедура выделения включала в себя водную экстракцию гомогенизированной ткани и растворение фибрилл в гуанидинхлориде. Секвенирование 16 N-концевых аминокислот выделенного мономера позволило идентифицировать белок как $\beta 2M$.

В том же году Р. D. Gogevic и соавт. [26] опубликовал сиквенс первых 30 аминокислот белка, выделенного из головки бедренной кости пациента, находившегося на гемодиализе 10 лет. Фибриллы были экстрагированы, полученный материал был проанализирован с помощью электрофоретического разделения в денатурирующих условиях. Размер белка и его частичный аминокислотный сиквенс позволили авторам утверждать, что основным компонентом фибрилл является интактный $\beta 2M$.

В 1986 году та же группа [27] опубликовала полную аминокислотную последовательность $\beta 2M$, полученного из фибрилл, выделенных из костного биоптата. В этом случае они опять же заключили, что основным компонентом фибрилл является немодифицированный $\beta 2M$. Двумерный электрофорез растворенных амилоидных фибрилл выявил присутствие мономеров, димеров и олигомеров $\beta 2M$ с изоформами, имеющими рI 5.7 и 5.3, типичные для нормального $\beta 2M$ [28], а также с более кислыми изоэлектрическими точками.

А. Argiles [29] анализировал амилоидные отложения, удаленные во время операций на лучезапястном канале у 13 пациентов, находящихся на гемодиализе. Амилоид был гомогенизирован и растворен в гуанидинхлориде. С помощью двумерного электрофореза было установлено присутствие различных изоформ $\beta 2M$ с рI < 5,7. Полученные белки были очищены гель-фильтрацией с последующим изофокусированием. Аминокислотный сиквенс различных очищенных изоформ показал, что все изоформы соответствуют $\beta 2M$ без аминокислотных замен.

Для сравнения $\beta 2$ -микроглобулина выделенного из фибрилл с нативным $\beta 2$ -микроглобулином необходим способ выделения последнего. Большие количества $\beta 2M$ обнаруживаются в моче нефротических больных, у которых нарушена реабсорбция белка из первичного фильтрата. Такая моча обычно служит источником получения природного белка человека [30]. Предложен и способ препаративного выделения $\beta 2M$ из диализата плазмы крови больных, полу-

чаемого во время лечебной процедуры гемодиализа [31].

Гликирование $\beta 2M$. Т. Miyata и соавт. [32] и Т. Niwa и соавт. [33] показали наличие кислых изоформ $\beta 2M$, полученного из фибрилл, выделенных из тканей лучезапястного канала различных гемодиализных пациентов. Используя иммуногистохимические методы с антителами к гликированным белкам, исследователи показали, что $\beta 2M$ гликированы. Для этого амилоидные фибриллы были выделены из амилоидной ткани, лиофилизированы, а затем растворены в 80% уксусной кислоте в течение 8 часов и подвергнуты гель-фильтрации. В результате получены мономер и димер $\beta 2M$, как следует из результатов электрофореза и масс-спектрометрического анализа [34]. Высказано предположение, что гликирование $\beta 2M$ может быть вовлечено в образование амилоида. Такое предположение было сделано на основании того факта, что амилоидные отложения при деструктивной спондилоартропатии имеют антигенные детерминанты, свойственные гликированным белкам. Показана провоспалительная роль гликированного $\beta 2M$ и описаны аминокислоты, вовлеченные в этот процесс [35]. Однако нет доказательств, что гликирование $\beta 2M$ играет роль в патогенезе деструктивной спондилоартропатии. Во-первых, гликированным в амилоидных отложениях может быть не $\beta 2M$, а, например, коллаген. Во-вторых, если предположить, что в амилоидных отложениях гликирован именно $\beta 2M$, то остается неясным, происходит ли гликирование мономера, который затем образует фибриллы, или наоборот, уже сформировавшиеся фибриллы подвергаются гликированию. Кроме того, гликирование может быть связано с основным заболеванием — диабетом, который часто осложняется почечными нарушениями, требующими хронического гемодиализа.

Деамидирование $\beta 2M$. Показано, что одна из указанных выше форм $\beta 2M$, соответствующая изоэлектрической точке 5,2, образуется при деамидировании остатков аспарагина в 17 [36] и 42 [37] положениях аминокислотной последовательности $\beta 2M$, в результате чего его место в белковой цепи занимает аспарагиновая кислота. В 18 и 43 положениях аминокислотной последовательности $\beta 2M$ находится глицин, что облегчает реакцию деамидирования.

Бета2-микроглобулин с усеченными аминокислотными последовательностями. В 1987 Р. Р. Linke и соавт. [38] впервые обнаружил $\beta 2M$ с усеченными аминокислотными последовательностями в амилоидных фибриллах, выделенных из синовиальной оболочки пациентов, длительное время находящихся на гемодиализе. Фибриллы были выде-

лены водной экстракцией, лиофилизированы и растворены в 80% муравьиной кислоте. Белки были разделены HPLC в 60% муравьиной кислоте и 20% изопропаноле. N-концевой сиквенс двух выделенных белковых фракций (12 и 24 кДа), составляющих основную часть фибрилл, показал, что они являются интактным мономером и димером $\beta 2M$. Также обнаружен $\beta 2M$, в котором отсутствуют первые 6 аминокислотных остатков. Такой же результат был продемонстрирован теми же авторами на амилоидных фибриллах, выделенных из костной ткани и синовиальных оболочек семи пациентов, проходивших длительную диализную терапию [30]. При этом аналогичный анализ ультрафильтратов плазмы показал наличие только интактного $\beta 2M$. По мнению авторов, это может свидетельствовать об исключении возможности фрагментирования $\beta 2M$ в результате процедуры экстракции. Такой вывод подкрепляется также тем, что на всех стадиях очистки использовались ингибиторы протеаз.

Сходные результаты получены M. Stoppini и соавт. в 2000 г. [39]. Проанализированы амилоидные фибриллы, выделенные из лучезапястного канала и головки бедренной кости шести пациентов на длительном гемодиализе. Фибриллы получали водной экстракцией и осаждали ультрацентрифугированием, растворяли в гуанидинхлориде, и полученные белки очищали гель-фильтрацией. Фракцию, содержащую $\beta 2M$, анализировали с помощью N-концевого секвенирования и масс-спектрометрии (ESI-MS). Большая часть фракции состояла из полноразмерного $\beta 2M$ без значимых химических модификаций. Кроме того, были представлены варианты $\beta 2M$ без первых 6, 10 и 17 N-концевых аминокислотных остатков, а также без C-концевого метионина 99 и без последних 13 C-концевых аминокислотных остатков [40]. Авторы оценивают процентное содержание интактного $\beta 2M$ примерно в 70%, а содержание $\beta 2M$ с усеченным N-концом — в 30%. Эти цифры соответствуют данным R. P. Linke и соавт. [38].

Независимо от локализации выделенных *ex vivo* $\beta 2M$ амилоидных фибрилл (плечевой сустав, тазобедренный сустав, лучезапястный канал), не менее 25% $\beta 2M$, входящего в состав фибрилл, имеет укороченную аминокислотную последовательность [37]. При этом $\beta 2M$, находящийся в плазме, спинномозговой жидкости и моче больных A $\beta 2M$ -амилоидозом, не имеет укороченных форм [41]. Выделенный из амилоидных фибрилл человека $\beta 2M$ без первых 6 аминокислот, а также рекомбинантный $\beta 2M$ без первых 6 аминокислот проявляют гораздо большую способность к агрегации, чем полнораз-

мерный $\beta 2M$ [40, 42]. Однако остается открытым вопрос, является ли укороченный белок продуктом протеолиза $\beta 2M$ в нативной конформации, или протеолитическое отщепление данного фрагмента осуществляется в уже сформированных фибриллах.

Нами получены генетические конструкции, кодирующие укороченные с N-конца варианты $\beta 2M$. Показана фибрилlogenность и склонность к образованию олигомеров укороченных на 6 и 10 аминокислотных остатков рекомбинантных $\beta 2M$ (данные не опубликованы).

Общие для амилоидозов компоненты амилоидных отложений при A $\beta 2M$. При помощи электронной микроскопии высокого разрешения и иммуногистохимии было показано, что амилоидные отложения, сформированные из $\beta 2M$, сывороточного амилоида А, амилоида бета и транстиретина, включают в себя, помимо амилоидных фибрилл, сывороточный амилоид Р, геперан сульфат и хондроитин сульфат [43].

Сывороточный амилоид Р тесно связан с амилоидами всех типов [44]. В составе амилоидных отложений сывороточный амилоид Р (белок, принадлежащий к классу пентраксинов) присутствует в виде так называемого пентагонального компонента и представляет приблизительно 5% всех белков амилоидных отложений. При введении радиоактивно меченого сывороточного амилоида Р пациентам с амилоидозами наблюдали накопление этого компонента в органах, где происходило образование амилоидных отложений, поэтому было предложено использовать этот белок при диагностике амилоидозов [45]. В экспериментах на животных показано, что отсутствие сывороточного амилоида Р снижает скорость образования амилоидных бляшек. Сывороточный амилоид Р защищает амилоидные фибриллы от протеолитических ферментов и фагоцитоза [46]. Существуют работы, целью которых является поиск веществ, ингибирующих связывание сывороточного амилоида Р с фибриллами или снижающих взаимодействие фибрилл с протеогликанами [44, 47]. Авторы надеются таким образом способствовать естественному протеолизу амилоидных фибрилл и их деполимеризации.

Также иммуногистохимическими методами показана связь основной металлопротеиназы 1 (ММП-1) с амилоидными отложениями $\beta 2M$. Экспрессия гена данной протеазы коррелирует с инфильтрацией тканей макрофагами и синовиальной гиперплазией [48].

Исследование амилоидных отложений при A $\beta 2M$ -амилоидозе, а также изучение аналогичных отложений у HLA-B27 трансгенных мышей показали присутствие коллагеновых волокон в амилоидных отложениях [49, 50]. Атомно-силовая микроскопия *ex vivo* амило-

идных отложений $\beta 2M$ показала специфическое взаимодействие фибрилл и коллагена [51]. Фибриллы $\beta 2M$, обнаруживаемые в стенках сосудов, демонстрируют avidность к эластическим волокнам [52].

В обзорной статье J. V. Anclin [53], обобщив данные литературы, делает вывод о том, что во всех природных амилоидных отложениях обязательно присутствуют гликозаминогликаны, в том числе гепарансульфат. Существует и экспериментальная работа, в которой показано, что гепарансульфат ускоряет фибрилlogenез $\beta 2M$ [54]. Амилоидные отложения $\beta 2M$ могут регрессировать после трансплантации почки [55]. Основным условием такой регрессии считается снижение концентрации $\beta 2M$ [41], но механизм деполимеризации не вполне ясен. Было изучено влияние гликозаминогликанов и протеогликанов на деполимеризацию сформированных *in vitro* фибрилл [56]. Авторами сделан вывод, что данные вещества связываются с фибриллами и защищают их от деполимеризации при нейтральных значениях pH.

Олигомеризация как промежуточная стадия фибрилlogenеза $\beta 2M$. В кислых условиях среды *in vitro* фибрилlogenез $\beta 2M$ начинается самопроизвольно, для образования фибрилл в нейтральных условиях необходимы дополнительные факторы [57]. Наличие в растворе восстановителя, например дитиотреитола, также способствует образованию олигомеров и протофиламентов даже в условиях нейтральных pH [58]. Показано, что после инкубации мономера $\beta 2M$ в нейтральных условиях с восстановителем, в смеси появляются также димеры, тримеры и высшие олигомеры белка. Большое количество восстановителя приводит к деградации этих форм в мономеры [58].

Исследование кристаллической структуры димера $\beta 2M$, полученного из олигомерной смеси, образованной из мономерного белка путем пятидневной инкубации с дитиотреитолом, показало, что структура димера образована за счет взаимодействия доменов двух мономеров $\beta 2M$. Участки E, F, G одной молекулы $\beta 2M$ заменяются на соответствующие участки другой и наоборот, образуя семитяжевые β -сэндвичи, подобные структуре мономера. Между вновь сформированными β -листами устанавливаются новые дисульфидные сшивки. Вместо интрамолекулярных дисульфидных связей образуются новые, интермолекулярные. Участки, представляющие собой петлю между D и E β -нитями в мономере ($S^{52}DLSFSKDWSFYLL^{65}$), образуют двутяжевый антипараллельный β -лист, «мост», соединяющий части димера, образованного из мономеров за счет обменного механизма. Получившийся в результате димер представляет собой относительно устойчивую симметричную структуру. Также было пока-

зано, что каждый из участков LFSKSD и KDWSFY, входящих в состав «моста», сами по себе способны к фибриллообразованию. Каждая молекула LFSKSD может образовывать водородные связи с другой такой же молекулой. Таким образом, несколько сегментов LFSKSD антипараллельно укладываются в длинный β -лист. Мутантная форма белка C25S-C80S, не способная образовывать дисульфидную сшивку Cys25-Cys80, не образует фибриллярных структур в тех условиях, при которых белок дикого типа образует фибриллы [58]. На основании этих исследований была предложена модель фибрилlogenеза $\beta 2M$, согласующаяся с более ранними предположениями о том, что наибольшую роль в образовании фибриллярных структур играют три участка аминокислотной последовательности $\beta 2M$: аминокислоты 60–70 — участок богатый ароматическими остатками, участок аминокислот 20–41 и C-конец (аминокислоты 83–89). Инициация процесса происходит, когда у части мономеров белка нарушаются интрамолекулярные дисульфидные связи. Это повреждение структуры мономера может быть вызвано, в том числе, добавлением восстановителя. Такие поврежденные молекулы организуют димеры обменным механизмом, описанным выше. Также образуются олигомерные формы. В то же время происходит междимерное взаимодействие, посредством участков $S^{52}DLSFSKDWSFYLL^{65}$, следствием чего является образование протяженного антипараллельного β -листа, представляющего собой ось растущего протофиламента [58]. Подобные обменные механизмы образования олигомеров с участием дисульфидных связей также предложены для объяснения фибрилlogenеза человеческого прионного белка [59].

Строение фибриллярных структур $\beta 2M$. Изучение процесса фибрилlogenеза привело к обнаружению способности фибрилл удлиняться с течением времени за счет присоединения белковых молекул к концам фибрилл [60]. Детальное исследование различных видов фибриллярных структур с помощью атомно-силовой микроскопии выявило наличие протофибрилл, предшествующих формированию зрелых амилоидных фибрилл. Протофибриллы в диаметре составляют от 3 до 8 нм и по длине значительно короче зрелых фибрилл [61]. Протофибриллы — это промежуточная форма организации белковых молекул, которые ассоциируются между собой, образуя впоследствии зрелые амилоидные фибриллы. На стадии формирования протофибрилл реакция фибрилlogenеза еще обратима, поскольку резкое разведение раствора, содержащего протофибриллы, приводит к их диссоциации до белковых мономеров [61].

Существует модель укладки фибрилл $\beta 2M$, не противоречащая модели образования димеров белка через взаимный обмен доменами, описываемый выше. Фибриллы, образованные полноразмерным $\beta 2M$, имеют диаметр около 20 нм, хотя встречаются и структуры диаметром 10 нм. Существуют различия в шаге спирализации: 120–185 нм. Предполагается, что димеры $\beta 2M$ укладываются в серповидные структуры по три. Затем эти формы соединяются между собой, образуя комплексы из шести димеров $\beta 2M$, что формирует полный единичный слой фибриллы. Множество таких слоев укомплектовывается с небольшим сдвигом вдоль фибриллярной оси, образуя спираль. Тяжи, образованные стопками димеров белка, представляют собой протофиламенты [62].

Однако, по-видимому, это не единственный вариант упаковки протофиламентов в фибриллы $\beta 2M$, поскольку различные условия фибриллогенеза приводят к разным значениям диаметра фибрилл. Модели, приведенные выше, были предположены на основании исследований фибрилл $\beta 2M$, образованных в нейтральных рН, фибриллогенез индуцировался добавлением к раствору $\beta 2M$ заранее сформированных в кислых условиях фибрилл. Условия, отличающиеся от вышеприведенных добавлением лизофосфатидиловой кислоты, приводили к образованию структур с большим диаметром: 20–50 нм [63].

Моделирование фибриллогенеза $\beta 2$ -микροглобулина *in vitro*. Для моделирования фибриллогенеза *in vitro* и для анализа факторов и условий, способствующих и препятствующих фибриллогенезу, необходимы значительные количества очищенного нативного $\beta 2M$. Интересен тот факт, что полноразмерный $\beta 2M$ сам по себе не образует фибрилл в водном растворе при физиологических рН. В экспериментах V. J. McParland и соавт. мономер не полимеризовался в растворе с рН 7,0 даже в концентрациях, превышающих сывороточное содержание $\beta 2M$ у диализных пациентов в тысячи раз [64]. При закислении среды можно добиться спонтанного (т. е. без затравки) фибриллогенеза. Благодаря удобству и воспроизводимости, этот метод применяется наиболее часто для получения амилоидных фибрилл *in vitro* [37, 64, 65]. Конформационные перестройки нормального хорошо растворимого $\beta 2M$ необходимы для формирования амилоидных фибрилл *in vitro*. Нативный $\beta 2M$ не является амилоидогенным, и для образования амилоидных фибрилл необходимо частичное или полное разворачивание белка. Ненативные конформации $\beta 2M$ инициируют фибриллогенез [65].

Использование рекомбинантных аналогов природного белка позволяет не только получать практически любые количества материала для исследова-

ния, но и вносить всевозможные модификации в целевой белок с последующим анализом влияния этих модификаций на его свойства. Первые созданные рекомбинантные $\beta 2M$ в бактериальных культурах имеют дополнительный метионин на N-конце и аккумулируются внутри бактерий в тельцах включения [42, 64, 66, 67]. Обычно извлечение белка из тельц включения требует их растворения в сильных детергентах (мочевина, гуанидинхлорид и т. д.), после чего требуется стадия рефолдинга. Однако ренатурация происходит не всегда, и не может быть уверенности, что в дальнейшей работе используется белок в нативной конформации [68]. Мы получили растворимый не образующий тельц включения рекомбинантный $\beta 2M$ [69], для чего на основе кДНК $\beta 2M$ была создана серия плазмид, экспрессирующихся в бактериальных системах. Мы сконструировали векторы таким образом, чтобы $\beta 2M$ синтезировался вместе с бактериальным PelB «лидерным пептидом», транспортирующим белок в периплазматическое пространство бактерии и впоследствии отщепляющимся под воздействием бактериальной протеазы. Это позволяет получить $\beta 2M$, не содержащий дополнительного метионина на N-конце и начинающийся сразу с изолейцина, первой аминокислоты $\beta 2M$ человека. При помощи электронной, конфокальной и атомно-силовой микроскопии, а также при помощи анализа связывания с конго красным и тиофлавином Т показано, что полученный таким образом белок способен образовывать амилоидные фибриллы, сходные с амилоидными фибриллами, полученными из природного $\beta 2M$.

Факторы, влияющие на фибриллогенез $\beta 2$ -микροглобулина. Некоторые вещества, при добавлении их к $\beta 2M$, даже в нейтральных условиях (рН 7,4) инициируют фибриллогенез. К таким веществам относится, к примеру, коллаген, соли Cu^{2+} , NaCl в высоких концентрациях, лизофосфатидиловая кислота [18, 57]. Примечательно, что инициаторами фибриллогенеза белка при нейтральных значениях рН могут служить заранее сформированные в кислых условиях и стабилизированные с помощью гепарина или лаурилсульфата натрия фибриллы данного белка или фибриллы других белков, имеющих значительную гомологию аминокислотных последовательностей [57].

Механизм инициации фибриллогенеза добавлением вышеприведенных факторов остается не вполне ясным. Основные гипотезы заключаются в том, что эти вещества могут дестабилизировать мономеры белка, способствуя приобретению мономерами амилоидогенной конформации, или же могут стабилизировать формирующиеся фибриллярные структуры, не давая им быстро деполимеризоваться. В эксперимен-

тах по *in vitro* фибриллогенезу, осуществляемых в нашей лаборатории, «затравками» для образования фибрилл в нейтральных рН служили фрагменты заранее сформированных при кислых рН фибрилл. Фибриллярная структура стабилизировалась при помощи SDS [69]. Для моделирования фибриллогенеза мы решили использовать не только полноразмерный $\beta 2M$ [70], но и $\beta 2M$ без первых шести и десяти аминокислот. С этой целью мы создали соответствующие экспрессионные генетические конструкции для получения рекомбинантного $\beta 2M$ человека без N-концевых шести аминокислот рекомбинантного $\beta 2M$ человека без N-концевых десяти аминокислот (данные не опубликованы). Очищенные белки в обоих случаях получали из телец включения, которые растворялись 8M мочевиной в присутствии β -меркаптоэтанола, затем проводилась аффинная очистка. Полученные образцы анализировались при помощи элетрофореза. Показано, что образцы состояли из мономеров (11 кДа), димеров (23 кДа) и тримеров (34 кДа) $\beta 2M$. Кроме того, наблюдалась дополнительная зона, соответствующая молекулярной массе около 25 кДа. Димеры и тримеры образованы из мономеров за счет S-S связей. Комплекс, соответствующий дополнительной зоне, устойчив к восстановлению S-S связей при помощи β -меркаптоэтанола. Это может свидетельствовать о наличии недисульфидных ковалентных взаимодействий, участвующих в образовании данного комплекса. Аналогичные результаты были получены для $\beta 2M$ без 10 N-концевых аминокислотных остатков.

Лизофосфатидиловая кислота способствует образованию фибрилл $\beta 2M$ в нейтральных условиях (рН 7,4). Фибриллы, сформированные в этих условиях, гораздо медленнее деполимеризуются, чем фибриллы, сформированные при низких рН, при переходе в среду, не содержащую инициатора фибриллогенеза [63]. Показано, что контакт с диализной мембраной активирует многие клетки крови, включая тромбоциты [71], которые вырабатывают лизофосфатидиловую кислоту. Максимальная индукция фибриллогенеза в нейтральных условиях наблюдалась при 300 мкМ/мл концентрации лизофосфатидиловой кислоты, концентрация же ее в сыворотке крови 3 мкМ/мл, но, возможно, в очаге воспаления ее больше, и это способствует образованию фибрилл в организме [63].

In vitro показано, что коллаген является потенциальным стимулятором фибриллогенеза при закислении среды до рН 6,4 или при повышении температуры до 40°С [51]. Данные изменения рН и температуры связаны со значительным увеличением количества и размеров олигомеров $\beta 2M$. Важно от-

метить, что удаление олигомеров при помощи фильтрации через микропористые фильтры ингибирует индуцированный коллагеном фибриллогенез при рН 6,4 [51]. Гепарин способствует образованию олигомеров $\beta 2M$ и значительно ускоряет формирование амилоидных фибрилл на коллагене в экспериментах *in vitro* [72]. Поскольку гепарин используется в качестве антикоагулянта при проведении гемодиализа, с учетом его роли в стабилизации фибрилл $\beta 2M$ подробно изучено влияние гепарина на молекулу белка [73]. Авторы пришли к выводу, что гепарин, при взаимодействии с нативным $\beta 2M$, не влияет на появление амилоидных структур, но при этом он способствует фибриллогенезу некоторых ненативных форм $\beta 2M$.

В результате компьютерного моделирования образования димеров вариантов $\beta 2M$ сделано предположение, что увеличение степени симметрии в первичной структуре мономера приводит к увеличению симметричных взаимодействий в димере, что потенциально может влиять на процесс фибриллогенеза [74]. Созданные рекомбинантные $\beta 2M$, несущие соответствующие аминокислотные замены, способны к образованию амилоидных фибрилл. При этом не показано отличие в фибриллогенезе нормального и полученных мутантных $\beta 2M$.

Детекция $\beta 2$ -микроглобулиновых амилоидных фибрилл. Для изучения фибриллогенеза в основном применяются такие биофизические методы, как флуоресцентная спектроскопия (взаимодействие фибрилл с различными флуоресцентными красителями), динамическое светорассеяние, электронная и атомно-силовая микроскопия. Эти методы позволяют детально охарактеризовать строение фибрилл, сорбированных на подложках, или детектировать наличие и определить размер фибрилл в растворе, однако они трудноприменимы для изучения кинетики реакции фибриллогенеза (образование промежуточных префибриллярных форм) и процесса формирования фибрилл *in vivo*. В дополнение к вышеперечисленным методам представляется интересным использовать конфокальную микроскопию для визуализации промежуточных стадий фибриллогенеза, в которых большую роль играют, в том числе, и агрегаты белков, размеры которых находятся в пределах разрешения данного типа микроскопии, а также для исследования внутриклеточной локализации как зрелых фибрилл, так и префибриллярных структур. Для этих целей могут быть использованы белки слияния исследуемого белка с флуоресцентным белком «superfolder GFP» (SF) [75]). Продемонстрирована возможность получения фибриллогенного белка слияния $\beta 2MSF$. Белок синтезируется внутриклеточно в бактериальной системе и выделяется в растворимом виде. $\beta 2MSF$, с од-

ной стороны, обладает флюоресцентными свойствами, как и нативный superfolder GFP. С другой стороны, $\beta 2\text{MSF}$ способен образовывать фибриллы (по крайней мере, в описанных для $\beta 2\text{M}$ условиях фибриллогенеза при нейтральном рН), не теряя при этом своих флюоресцентных свойств.

Хорошо известно, что стандартным методом обнаружения фибрилл является их способность взаимодействовать с красителями. Связывание флюоресцентного красителя тиофлавина Т с фибриллами, сформированными разными белками, сопровождается резким возрастанием квантового выхода флюоресценции [76]. Увеличение интенсивности флюоресценции, таким образом, может служить маркером фибриллогенеза [64, 65, 76]. Нужно заметить, что величина интенсивности флюоресценции тиофлавина Т, связанного с фибриллами на основе разных белков, может существенно различаться. Например, при связывании тиофлавина Т с фибриллами на основе транстиретина и $\beta 2\text{M}$ интенсивность флюоресценции возрастает в 13–30 раз по сравнению с мономерными формами белков (для сравнения: эта величина для фибрилл инсулина составляет 670 раз).

Наши исследования подтверждают относительно слабое возрастание интенсивности флюоресценции при связывании красителя с фибриллами. Различие интенсивностей флюоресценции красителя, встроенного в фибриллы, полученные на основе различных форм $\beta 2\text{M}$, может быть обусловлено различием конформаций связанного красителя.

Клинические проявления $A\beta 2\text{M}$ -амилоидоза. Клинически $A\beta 2\text{M}$ -амилоидоз проявляется главным образом симптомами поражения опорно-двигательного аппарата, где по не вполне ясным причинам происходит накопление амилоидных отложений [77]. Наиболее часто отмечается синдром запястного канала, скапулофemorальный периаартроз, деструктивная спондилоартропатия, атлантоаксиальная артропатия, бурситы, костные кисты [2, 78]. В международной Классификации болезней 10-го пересмотра $A\beta 2\text{M}$ -амилоидоз, как и другие амилоидозы, обозначен нечетко. На наш взгляд, в большинстве случаев это заболевание будет попадать в раздел E85.3 — Вторичный системный амилоидоз (Амилоидоз, связанный с гемодиализом).

Синдром запястного канала. Синдром запястного канала — это заметное и сравнительно яркое клиническое проявление $A\beta 2\text{M}$ -амилоидоза. Амилоид откладывается в перитендинии и синовиальных мембранах запястного канала, вызывая тендовагинит. Это ведет к компрессии срединного нерва. Синдром запястного канала может быть обнаружен через 3–5 лет после начала гемодиализной терапии. Частота его встречае-

мости возрастает по мере увеличения общей продолжительности терапии и достигает 100% после более 20 лет гемодиализа [8, 9]. Помимо срока гемодиализной терапии, в качестве фактора риска синдрома запястного канала выявлен возраст начала гемодиализной терапии (прямая корреляция) [9]. Клинически синдром запястного канала у гемодиализных пациентов проявляется так же, как синдром запястного канала другой этиологии: парестезия ладонных поверхностей первых трех пальцев кисти, мышечная слабость, мышечная атрофия. Боль обычно обостряется ночью или во время сеансов гемодиализа. В большинстве случаев со временем поражаются обе руки.

Лечение синдрома запястного канала — фиксация кисти в максимально щадящем положении во время процедуры диализа и в ночное время может временно уменьшить выраженность клинических симптомов [6]. Интенсивный болевой синдром, нарушения моторной и сенсорной функции срединного нерва являются показанием к хирургическому лечению.

Амилоидная артропатия. $A\beta 2\text{M}$ -амилоидоз также проявляется хроническими артралгиями и артропатиями. Амилоид обычно откладывается на поверхности хряща и распространяется в последствие на синовию, суставные капсулы и сухожилия. Вокруг отложений амилоида появляются макрофаги (асептическое воспаление) [79]. Суставное воспаление вызывает симптомы хронической артропатии, такие как боль, припухлость сустава, ограничение подвижности сустава. Однако возможны амилоидные отложения, не сопровождающиеся воспалением. В таком случае они обычно бессимптомны. Распространенность артралгий возрастает с длительностью гемодиализной терапии и возрастом пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе. Хронические артралгии обычно билатеральные. Как и в случае синдрома запястного канала, вызванного $A\beta 2\text{M}$ -амилоидозом, боль при амилоидной артропатии обычно обостряется ночью или во время сеансов гемодиализа.

Контрактуры сгибателей пальцев. Контрактуры сгибателей пальцев развиваются вследствие отложений амилоида вдоль сухожилий сгибательных мышц и поражения нервных стволов. Со временем сухожилия уплотняются, рельефно выделяясь на ладони, при этом кисть находится в полусогнутом положении, а объем движений как при сгибании, так и разгибании ограничен, что названо «симптомом гитарной струны». Наблюдается атрофия мышц сгибателей и разгибателей кисти вследствие вовлечения срединного и локтевого нерва, нарушения их моторной и трофической функции [6].

Деструктивная спондилоартропатия. Деструктивная спондилоартропатия также может осложнять

основное заболевание у пациентов на хроническом гемодиализе. Деструктивная спондилоартропатия чаще всего поражает шейный отдел позвоночника. Вначале она асимптоматична, затем ведет к умеренным болям в позвоночнике, но в редких случаях может вызывать компрессию нервных корешков с интенсивным болевым синдромом (радикулопатия), и в некоторых случаях — компрессии спинного мозга [80, 81]. Описано несколько случаев шейной деструктивной спондилоартропатии со смертельным исходом [82]. Рентгенологически деструктивная спондилоартропатия характеризуется дисковертебральной деструкцией и сужением межпозвоночного пространства, деформациями в замыкательной пластинке позвонков, без значимого остеофитоза. Отмечаются кисты в телах позвонков, реже — разрушение тел позвонков и межпозвоночных дисков без образования остеофитов, с протрузией диска и/или грыжеобразованием [16].

Костные кисты и патологические переломы. Еще одно клиническое проявление гемодиализного амилоидоза — развитие субхондральных костных кист. Костные кисты обычно развиваются в ладьевидной и полулунной кости, в головке плеча и бедра, в надвертлужной области и выявляются при рентгенологическом исследовании. Они являются полостями деструкции, в той или иной степени заполненными массами амилоида. Субхондральные кисты определяются в костях запястья, тазовых костях, головке бедренной и плечевой кости, в дистальном отделе лучевой кости, медиальной лодыжке. Костные кисты необходимо дифференцировать с «бурой» опухолью, связанной с вторичным гиперпаратирозом. Количество и размеры костных кист увеличивается по мере увеличения длительности гемодиализной терапии [83, 84]. Патологические переломы, особенно длинных трубчатых костей, являются серьезным осложнением, снижают физическую активность и в целом качество жизни пациентов, требуют хирургического вмешательства. Переломы обычно происходят в местах расположения крупных кист или скопления мелких.

Амилоидоз кожи. Кожные отложения амилоида на основе $\beta 2M$ не относятся к частым проявлениям $A\beta 2M$ -амилоидоза. Они встречаются у больных, получающих длительное гемодиализное лечение [85, 86]. Описаны случаи кожных проявлений $A\beta 2M$ -амилоидоза после короткого периода гемодиализа [87]. У некоторых пациентов были зарегистрированы лихеноидные кожные высыпания, папулы или вялые папулы на руках и туловище. Могут быть подкожные узелки, в основном в ягодичной области [88]. Описаны также язычные папулы.

Висцеральные амилоидные отложения. Диализ-ассоциированный амилоид откладывается не

только в костно-суставных тканях, но и во внутренних органах. К поражаемым органам относятся сердце, желудочно-кишечный тракт и легкие. Мелкие отложения могут наблюдаться в кровеносных сосудах среднего диаметра [89, 90]. С развитием болезни системное отложение может встречаться, например, в стенке желудка и в сердце [89].

Большинство пациентов с висцеральными отложениями амилоида получали длительную гемодиализную терапию. Часто висцеральные отложения амилоида бессимптомны, однако иногда вызывают серьезные осложнения, такие как сердечная недостаточность с легочной гипертензией, кровотечения в желудочно-кишечном тракте, перфорация, инфаркт или псевдообструкция кишки, хроническая диарея, макроглоссия [91].

Не «гемодиализный» $A\beta 2M$ -амилоидоз. Отдельного упоминания заслуживает опубликованное недавно наблюдение наследственного системного амилоидоза (5 пробандов), вызванного $Asp76Asp$ вариантом $\beta 2M$ [92]. Описана семья с медленно прогрессирующей желудочно-кишечной патологией и вегетативной нейропатией, вызванной наследственным системным амилоидозом. Тип наследования, как и при большинстве амилоидозов, аутосомно-доминантный, то есть накопление амилоида происходит за счет экспрессии одного «неправильного» аллеля. Амилоидные фибриллы больных состоят из $Asp76Asp$ варианта $\beta 2M$. Нужно отметить, что эти пациенты не страдают почечной недостаточностью и, соответственно, не проходили процедуру хронического гемодиализа. В отличие от пациентов с «гемодиализным» амилоидозом, вызванным устойчиво высоким содержанием в плазме $\beta 2$ -микроглобулина дикого типа, у больных членов описываемой родословной была нормальная концентрация циркулирующего $\beta 2M$. N-концевое секвенирование белка, полученного из фибрилл, выделенных из амилоидных отложений описываемых пациентов, показало наличие только полноразмерного $\beta 2M$. Укороченных форм данного белка не обнаружено, а их значение обсуждается в разделе «Состав амилоидных отложений при $A\beta 2M$ -амилоидозе» настоящего обзора. Вариант $\beta 2$ -микроглобулина $Asp76Asp$, при изучении *in vitro*, оказался термодинамически неустойчивым и фибриллогенным при физиологических условиях. Мы внимательно отслеживаем публикации о мутациях в гене $\beta 2M$ и можем утверждать, что это единственное опубликованное описание амилоидоза, вызванного мутантным аллелем гена $\beta 2M$.

Иммунологические особенности больных с хронической почечной недостаточностью. Любые инвазивные способы терапии в той или иной

степени сопряжены с ответной реакцией организма, которая имеет много общего с обычным воспалительным процессом. Так как при воспалении задействована система цитокинов, которые либо усиливают, либо ослабляют течение процесса, то изучение цитокинового ответа при инвазивной терапии может способствовать выбору правильной тактики лечебных мероприятий. Гемодиализ — пример инвазивной терапии. Так как эта процедура проводится у больных с почечной недостаточностью, то необходимо четко представлять вклад основного заболевания и проводимых лечебных мероприятий в развитие ответных реакций со стороны цитокинов. Для нас наибольший интерес представляют условия развития гемодиализного амилоидоза, и на этот процесс могут существенно влиять отдельные цитокины. Поэтому весьма актуально знать картину изменения некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных с почечной недостаточностью и влияние гемодиализа на эти показатели.

В данном разделе представлен обзор работ по вопросу содержания цитокинов в плазме крови больных с хронической почечной недостаточностью. Эта тема изучалась нами в аспекте возможного влияния некоторых цитокинов на развитие $A\beta 2M$ -амилоидоза. Работа, в которой бы напрямую сравнивалось содержание цитокинов у больных на хроническом гемодиализе с признаками $A\beta 2M$ -амилоидоза и без признаков $A\beta 2M$ -амилоидоза, была выполнена в 2002 г. [93]. Исследователи не обнаружили достоверных различий между этими группами по содержанию сывороточного амилоида A и $IL-6$. При этом в группе больных $A\beta 2M$ -амилоидозом содержание макрофагального колониестимулирующего фактора было выше по сравнению с группой без признаков $A\beta 2M$ -амилоидоза. Следует отметить, что в исследовании было включено всего 20 пациентов, разделенных на две группы. Кроме того, при подборе групп и анализе результатов не учитывался такой фактор, как длительность хронического гемодиализа.

По нашим данным, содержание таких цитокинов, как $IL-2$, $IL-4$, $IL-6$, $IL-8$, $IL-10$, $GM-CSF$, $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$, в плазме крови больных на хроническом гемодиализе достоверно повышено по сравнению с контрольной группой. Обнаружена статистически значимая обратная корреляция между уровнем $IL-6$, $IL-10$ и продолжительностью хронического гемодиализа. При этом для остальных изученных цитокинов подобной зависимости не выявлено [94].

Таким образом, у обследованных больных на гемодиализе уровень цитокинов существенно превышал норму. При этом с увеличением срока, в течение которого больные подвергались процедуре хрониче-

ского диализа, уровень $IL-2$, $IL-4$, $IL-6$, $IL-8$, $GM-CSF$, $IFN-\gamma$, $TNF-\alpha$ увеличивался или, по крайней мере, не уменьшался. Содержание же $IL-10$ снижалось после трех лет диализа до уровня, статистически не отличающегося от нормы.

Следует отметить, что среди обследованных в данной работе пациентов около половины получает гемодиализ, а остальные — процедуру гемодиальфильтрации. Мы решили выяснить, существуют ли различия между этими группами по уровню исследованных цитокинов. Группа больных на гемодиализе отличалась от группы на гемодиальфильтрации только по уровню $GM-CSF$ ($p < 0,04$). В ходе нашей работы [94] обнаружено значительное увеличение содержания цитокинов у больных, получающих процедуру гемодиализа, по сравнению с контрольной группой. Существует несколько объяснений высокого уровня цитокинов в обследованной группе пациентов.

Почечная недостаточность сама по себе может вносить вклад в воспалительный ответ. В некоторых исследованиях сывороточные концентрации $IL-6$, $IL-1$ и $TNF-\alpha$ были значимо увеличены у пациентов с почечной недостаточностью, причем не наблюдалось различий между пациентами на диализе и пациентами с претерминальными стадиями почечной недостаточности [95, 96]. Однако в других исследованиях [97–99] обнаружено увеличение маркеров воспаления в основном у пациентов на диализе. В исследовании В. Descamps-Latscha и соавт. [100] показано, что концентрация цитокинов увеличена у больных с уремическим синдромом, вне зависимости от того, находятся они на преддиализной стадии, на гемодиализе или на перитонеальном диализе. Аналогичные изменения продемонстрированы для цитокинов и в других работах [101, 102].

Нерешенным является вопрос о причине специфической локализации амилоидных отложений при $A\beta 2M$ -амилоидозе. Относительно большое число работ посвящено возможному влиянию некоторых иммунных факторов, в частности цитокинов и самого $\beta 2M$, на костную патологию при $A\beta 2M$ -амилоидозе. В разделе о клинических проявлениях $A\beta 2M$ -амилоидоза упоминалась клиническая значимость таких проявлений амилоидоза, как костные кисты и спондилоартропатии. Суммируя данные изученной литературы, можно говорить об увеличенной костной резорбции, о нарушенном остеогенезе, или об обоих вариантах одновременно. При этом не вполне ясна причина того, что амилоидные отложения встречаются чаще всего в костях, связках, суставах. Продемонстрировано, что $\beta 2M$ вызывает отток кальция из культивируемых клеток свода черепа новорожденных мышей [103]. Этот отток отчасти

вызван стимуляцией остеокластов. Продукт гликирования $\beta 2M$ вызывает больший отток кальция, чем немодифицированный $\beta 2M$, и может прямо вызывать костную резорбцию остеокластами *in vitro* [35]. О гликировании $\beta 2M$ и/или его фибрилл при $A\beta 2M$ -амилоидозе упоминалось в разделе «Состав амилоидных отложений при $A\beta 2M$ -амилоидозе».

Немодифицированный $\beta 2M$ и гликированный $\beta 2M$ вызывают высвобождение моноцитами/макрофагами $IL-1-\beta$, $TNF-\alpha$ и $IL-6$ [35]. Цитокины $IL-1$, $TNF-\alpha$ и $IL-6$ обладают множественными эффектами на костную ткань, в том числе они являются медиаторами резорбции кости [104, 105]. $IL-6$ образуется стромальными клетками костного мозга, моноцитами/макрофагами и остеобластами, он обладает прямым действием на остеокласты и остеобласты [106, 107]. $IL-6$ способен регулировать как остеокластогенез, так и остеобластогенез, участвуя таким образом в ремоделировании кости в норме. Костные кисты при гемодиализном амилоидозе могут быть вызваны нарушениями в ремоделировании кости [108]. Показано, что $\beta 2M$ вызывает экспрессию гена и высвобождение цитокина $IL-6$ из костей и культур костных клеток, причем концентрация $\beta 2M$, при которой наблюдались данные эффекты, выше нормальной сывороточной концентрации $\beta 2M$, но может встречаться у больных на гемодиализе [108]. В работе С. Менаа, опубликованной в 2008 г., продемонстрировано, что $\beta 2M$ вызывает остеокластогенез *in vitro*, при этом увеличивая экспрессию $IL-1$ и $TNF-\alpha$ [109].

Эти данные свидетельствуют о возможном прямом участии $\beta 2M$ и некоторых цитокинов, в частности $IL-1$, $IL-6$, $TNF-\alpha$, в индукции деструктивных процессов костной ткани у больных ХПН. Возможно, указанные факторы могут служить одной из причин «тропности» фибрилл $\beta 2M$ к костно-связочному аппарату при $A\beta 2M$ -амилоидозе. У больных с терминальной стадией почечной недостаточности наблюдаются увеличенные концентрации $IL-1$, $IL-6$ и $TNF-\alpha$ в плазме крови. Это относится как к пациентам на гемодиализе, так и к пациентам на перитонеальном диализе [96–98]. Кроме того, известно, что многие цитокины повышены и у больных с претерминальными стадиями почечной недостаточности [95, 96]. В исследовании В. Descamps-Latscha и соавт. [100] продемонстрировано увеличенное содержание цитокинов в крови больных с уремическим синдромом. При этом больные на преддиализной стадии, на гемодиализе или на перитонеальном диализе значительно не различались по исследованным признакам. Аналогичные изменения были продемонстрированы для цитокинов и в других работах [101, 102].

К факторам, вызывающим воспаление у больных ХПН, находящихся как на диализной, так и преддиализной стадии, можно отнести оксидативный стресс [110, 111], накопление продуктов карбонильного стресса [112] и патологически модифицированных белков, например гликированных белков [113] вследствие сниженного почечного клиренса. При этом к факторам, вызывающим воспаление у больных ХПН, находящихся на хроническом диализе, помимо перечисленных выше, можно отнести инфицирование сосудистого доступа [114, 115] и перитонеальный диализ [116]. Индукцию лейкоцитов вызывают некоторые компоненты диализата, например липополисахариды и их фрагменты [99]. Контакт элементов крови с диализатором также вносит немалый вклад в этот процесс. Известно, что купрофановые и другие немодифицированные целлюлозные диализные мембраны активируют систему комплемента, что ведет к продукции и высвобождению цитокинов [117].

Часть цитокиновой фракции может быть связана с белками плазмы крови [118]. При уремическом синдроме существенно изменяется белковый состав плазмы и связывающая способность белков [119]. Это должно быть учтено в исследованиях *in vivo* при оценке соотношения между иммунологически определяемой концентрацией цитокинов в плазме и концентрацией биологически активной фракции. Кроме того, у больных с терминальной стадией ХПН может существовать резистентность к цитокинам [120].

Диагностика $A\beta 2M$ -амилоидоза. Клинически $A\beta 2M$ -амилоидоз проявляется через несколько месяцев или лет после начала хронического диализа. Выявлены значимые отличия клинических проявлений $A\beta 2M$ -амилоидоза, определяемых по частоте развития синдрома запястного канала (2% больных) от рентгенологических изменений в костях (4% больных) и от гистологического обнаружения амилоидных отложений в аутопсийном материале (48% пациентов) [121]. В этом же исследовании показано, что $A\beta 2M$ -амилоидоз был выявлен у 21% больных, в течение двух лет находящихся на гемодиализной терапии. После 2–4 лет гемодиализной терапии у 33% больных выявлен $A\beta 2M$ -амилоидоз, после 4–7 лет гемодиализной терапии — у 50% больных, после 7–13 лет гемодиализной терапии — у 90% больных и после более 13 лет гемодиализной терапии — у 100% больных. В этом исследовании частота выявления отложений $\beta 2M$ варьировала от 28% у больных в первые 2 года гемодиализа до 100% у пациентов, находящихся на хроническом диализе более 13 лет. В исследовании К. Ohashi и соавт. [122] у 90% больных уже через 5 лет имели место гистологически обнаруживаемые проявления

Аβ2М-амилоидоза. Амилоид откладывается через несколько лет после начала гемодиализной терапии, а клинические симптомы появляются еще позже, после увеличения размеров амилоидных отложений или развития воспаления. Диагноз Аβ2М-амилоидоза ставился с помощью гистологического исследования.

С точки зрения морфологии, диализный амилоидоз фактически отождествляется с отложением в различных органах фибрилл β2М. Однако у многих больных значимые клинические проявления данного амилоидоза часто отсутствуют. Кроме того, симптомы обычно неспецифичны и легко принимаются за суставные нарушения другой этиологии.

«Золотым стандартом» диагностики является биопсия с положительным окрашиванием тканей конго красным и выявление β2М при иммуногистохимическом исследовании [1]. Однако прижизненная морфологическая оценка затруднена, потому что обычные методы получения материала для гистологического исследования, применяемые при других формах амилоидоза, такие как аспирация подкожного жира, биопсия прямой кишки или десны, в данном случае не информативны. Исследуется материал, полученный в ходе операции на запястном канале и при артроскопии или пункции пораженного сустава [6]. Еще одним достоверным способом диагностики Аβ2М-амилоидоза является сцинтиграфия костей скелета после введения β2М, меченного ¹¹¹In. С помощью этого метода визуализируется характерное накопление изотопа в зоне крупных суставов, мелких суставов и позвонков, что позволяет оценить степень их поражения амилоидными массами [123]. Однако биопсия сустава является весьма инвазивной процедурой, а вместе с последующим иммуногистохимическим исследованием — еще и трудозатратной, а сцинтиграфия малодоступна большинству больных терминальной стадией хронической почечной недостаточности.

Из представленного выше понятно, что способ малоинвазивной лабораторной диагностики Аβ2М-амилоидоза может быть весьма востребован. Одним из направлений нашей работы по поиску такого способа явилась попытка обнаружить цитокиновые маркеры возможного начала отложения фибрилл β2М [94]. Кроме того, теоретически не до конца ясна роль иммунных реакций в патогенезе как Аβ2М-амилоидоза, так и других амилоидозов. Целью нашего исследования, представленного в статье, являлась оценка содержания цитокинов в плазме крови пациентов на различных сроках хронического гемодиализа. Отмечена корреляция между содержанием IL-10 в плазме крови и длительностью диализа у больных как на гемодиализе, так и на гемодиализации. Обнаружена корреляция между содержанием IL-6 в плазме

крови и длительностью диализа у больных на гемодиализации. Показано, что при разделении пациентов на группы «до 3 лет диализа» и «более 3 лет диализа», такие группы будут различаться по содержанию IL-10 и IL-6 в плазме крови. Эти результаты, на наш взгляд, позволяют предложить IL-10 и IL-6 (но IL-6 только у больных на гемодиализации) для дальнейших исследований в качестве маркеров-кандидатов Аβ2М-амилоидоза.

Проводимые нами в настоящее время исследования, направленные на обнаружение диагностически значимых конформационных антител к фибриллам, а также олигомерам β2М, будут осуществлены на этих же образцах плазмы крови. Такой дизайн исследования позволит осуществить многомерный анализ полученных результатов. Помимо фундаментального интереса, обнаружение, очистка и выделение антител, аффинных к фибриллам β2М может иметь и прикладное значение. Как упоминалось выше, «золотым стандартом» диагностики гемодиализного амилоидоза является биопсия с окраской β2М специфическими антителами при иммуногистохимическом исследовании. Однако не следует забывать, что β2М присутствует в тканях и в норме. У больных на хроническом гемодиализе концентрация данного белка может быть увеличена в десятки раз, поэтому у таких пациентов не исключена вероятность принять фибриллы другого происхождения за фибриллы β2М. В связи с этим мы надеемся, что использование при иммуногистохимическом исследовании антител, аффинных к фибриллам β2М, но не к его мономеру, позволит более корректно диагностировать Аβ2М-амилоидоз.

Заключение. Несмотря на значительное число работ, посвященных различным аспектам амилоидогенеза, от фундаментальных (аномальный фолдинг амилоидогенных белков и причины конформационных переходов) до чисто клинических (своевременная диагностика, причины разнообразия клинических проявлений и предпосылки для рациональной терапии), до сих пор многие проблемы остаются нерешенными. Аβ2М-амилоидоз не составляет в этом плане исключения. Совершенно не известны факторы, способствующие началу отложения фибрилл. Только повышенная концентрация β2М, по-видимому, не может быть единственной причиной заболевания, поэтому изучение закономерностей патогенеза гемодиализного амилоидоза на молекулярном уровне представляется актуальным. Выявление факторов, способствующих фибриллогенезу β2М, позволит, помимо чисто фундаментальных проблем, решить и некоторые прикладные, в результате чего могут быть разработаны эффективные диагностические и лечебные мероприятия.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 14-04-31145 мол_а и № 14-04-01912 а.

Литература

1. Massry S. G., Coburn J. W. Guideline 10. β 2-microglobulin amyloidosis. Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease // Amer. J. of Kidney Diseases.— 2003.— Vol. 42, Suppl. 3.— P. 1–202.
2. Zingraff J. J., Noel L. H., Bardin T. et al. Beta2-microglobulin amyloidosis in chronic renal failure // N. Engl. J. Med.— 1990.— Vol. 323.— P. 1070–1071.
3. Moriniere P., Marie A., el Esper N. et al. Destructive spondyloarthropathy with beta 2-microglobulin amyloid deposits in a uremic patient before chronic hemodialysis // Nephron.— 1991.— Vol. 59.— P. 654–657.
4. Goldsby R. A., Kindt T. J., Osborne B. A. Major histocompatibility complex // Kuby Immunology / ed. W. H. Freeman.— 2007.— P. 166–178.
5. Bjorkman P. J., Saper M. A., Samraoui B. et al. Structure of the human class-I histocompatibility antigen, HLA-A2 // Nature.— 1987.— Vol. 329.— P. 506–512.
6. Шило В. Ю., Денисов А. Ю. Позднее осложнение программного гемодиализа: бета 2-микрoглобулиновый амилоидоз // Врач: Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал.— 2002.— № 6.— P. 7–12.
7. Maruyama H., Gejyo F., Arakawa M. Clinical studies of destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients // Nephron.— 1992.— Vol. 61.— P. 37–44.
8. Gejyo F., Narita I. Current clinical and pathogenetic understanding of b2-m amyloidosis in long-term haemodialysis patients // Nephrology.— 2003.— Vol. 8.— P. S45–S49.
9. Davison A. M. B2-microglobulin and amyloidosis: who is at risk? // Nephrol. Dial. Transplant.— 1995.— Vol. 10.— P. 48–51.
10. Berggard I., Beam A. G. Isolation and properties of a low molecular weight B2-globulin occurring in human biological fluids // J. Biol. Chem.— 1968.— Vol. 243.— P. 4095–4103.
11. Warren D. J., Otieno L. S. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent haemodialysis // Postgrad. Med. J.— 1975.— Vol. 51.— P. 450–452.
12. Kenzora J. E. Dialysis carpal tunnel syndrome // Orthopedics.— 1978.— Vol. 1.— P. 195–203.
13. Jain V. K., Cestero R. V., Baum J. Carpal tunnel syndrome in patients undergoing maintenance HD // JAMA.— 1979.— Vol. 242.— P. 2868–2869.
14. Assenat H., Caemard E., Charra B. et al. Hemodialyse, syndrome du canal carpien et substance amyloid // Nouv. Presse. Med.— 1980.— Vol. 24.— P. 1715.
15. Charra B., Caemard E., Uzan M. et al. Carpal tunnel syndrome, shoulder pain and amyloid deposits in longterm hemodialysis patients // Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.— 1984.— Vol. 21.— P. 291–295.
16. Kuntz D., Naveau B., Bardin T. et al. Destructive spondylarthropaty in hemodialyzed patients. A new syndrome // Arthritis Rheum.— 1984.— Vol. 27.— P. 369–375.
17. Gejyo F., Yamada T., Odani S. et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as b2-microglobulin // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1985.— Vol. 129.— P. 701–706.
18. Heegaard N. H. β 2-microglobulin: from physiology to amyloidosis // Amyloid.— 2009.— Vol. 16.— P. 151–173.
19. Okon M., Bray P., Vucelic D. NMR assignments and secondary structure of human beta 2-microglobulin in solution // Biochemistry.— 1992.— Vol. 31.— P. 8906–8915.
20. Chiu I., Davis D., Strominger J. Trafficking of spontaneously endocytosed MHC proteins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1999.— Vol. 96, № 24.— P. 13944–13949.
21. Drakesmith H., Townsend A. The structure and function of HFE // Bioessays.— 2000.— Vol. 22.— P. 595–598
22. Waheed A., Grubb J. H., Zhou X. Y. Regulation of transferrin-mediated iron uptake by HFE, the protein defective in hereditary hemochromatosis // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.— 2002.— Vol. 99.— P. 3117–3122.
23. Leitner K., Ellinger A., Zimmer K. P. et al. Localization of b2-microglobulin in the term villous syncytiotrophoblast // Histochem Cell Biol.— 2002.— Vol. 117.— P. 187–193.
24. Kim J. Y., Park S. C., Lee J. K. et al. Novel antibacterial activity of β (2)-microglobulin in human amniotic fluid // PLoS One.— 2012.— Vol. 7 (11)— P. e47642.
25. Miyata T., Inagi R., Iida Y. et al. Involvement of beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. Induction of human monocyte chemotaxis and macrophage secretion of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 // J. Clin. Invest.— 1994.— Vol. 93.— P. 521–528.
26. Gorevic P. D., Casey T. T., Stone W. J. et al. Beta-2 microglobulin is an amyloidogenic protein in man // J. Clin. Invest.— 1985.— Vol. 76.— P. 2425–2429.
27. Gorevic P. D., Munoz P. C., Casey T. T. et al. Polymerization of intact beta 2-microglobulin in tissue causes amyloidosis in patients on chronic haemodialysis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1986.— Vol. 83.— P. 7908–7912.

28. Hall P. W., Ricanati E. S., Vacca C. V. Characterization of human beta2-microglobulin by isoelectric focusing // *Clin. Chim. Acta.*— 1977.— Vol. 77.— P. 37–42.
29. Argiles A., Garcia-Garcia M., Derancourt J. et al. Beta 2 microglobulin isoforms in healthy individuals and in amyloid deposits // *Kidney Int.*— 1995.— Vol. 48.— P. 397–405.
30. Linke R. P., Hampl H., Lobeck H. et al. Lysine-specific cleavage of beta2-microglobulin in amyloid deposits associated with haemodialysis // *Kidney Int.*— 1989.— Vol. 36.— P. 675–681.
31. Поляков Д. С., Тоголян Арег А., Шавловский М. М. Получение природного бета2-микроглобулина человека // *Молекулярная медицина.*— 2010.— Vol. 6.— P. 39–43.
32. Miyata T., Oda O., Inagi R. et al. Beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis // *J. Clin. Invest.*— 1993.— Vol. 92.— P. 1243–1252.
33. Niwa T., Miyazaki S., Katsuzaki T. et al. Immunohistochemical detection of advanced glycation end products in dialysis-related amyloidosis // *Kidney Int.*— 1995.— Vol. 48.— P. 771–778.
34. Niwa T., Sato M., Katsuzaki T. et al. Amyloid beta 2-microglobulin is modified with N epsilon-(carboxymethyl)lysine in dialysis-related amyloidosis // *Kidney Int.*— 1996.— Vol. 50.— P. 1303–1309.
35. Miyata T., Sprague S. M. Advanced glycation of b2-microglobulin in the pathogenesis of bone lesions in dialysis-associated amyloidosis // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 1996.— Vol. 11.— P. 86–90.
36. Odani H., Oyama R., Titani K. et al. Purification and complete amino acid sequence of novel beta 2-microglobulin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1990.— Vol. 168.— P. 1223–1229.
37. Stoppini M., Mangione P., Monti M. et al. of beta2-microglobulin amyloid fibrils // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2005.— Vol. 1753.— P. 23–33.
38. Linke R. P., Hampl H., Bartel-Schwarze S., Eulitz M. Beta2-microglobulin, different fragments and polymers thereof in synovial amyloid in long-term haemodialysis // *Biol. Chem.*— 1987.— Vol. 368.— P. 137–144.
39. Stoppini M., Arcidiaco P., Mangione P. et al. Detection of fragments of beta2-microglobulin in amyloid fibrils // *Kidney Int.*— 2000.— Vol. 57.— P. 349–350.
40. Bellotti V., Stoppini M., Mangione P. et al. Beta2-microglobulin can be refolded into a native state from ex vivo amyloid fibrils // *Eur. J. Biochem.*— 1998.— Vol. 258.— P. 61–67
41. Bellotti V., Chiti F. Amyloidogenesis in its biological environment: challenging a fundamental issue in protein misfolding diseases // *Current Opinion in Structural Biology.*— 2008.— Vol. 18.— P. 771–779.
42. Esposito G., Michelutti R., Verdone G. et al. Removal of the N-terminal hexapeptide from human beta2-microglobulin facilitates protein aggregation and fibril formation // *Protein Sci.*— 2000.— Vol. 9.— P. 831–845.
43. Inoue S., Kuroiwa M., Kisilevsky R. Basement membranes, microfibrils and beta amyloid fibrillogenesis in Alzheimer's disease: high resolution ultrastructural findings // *Brain Res Brain Res Rev.*— 1999.— Vol. 29.— P. 218–231.
44. Pepys M. B., Herbert J., Hutchinson W. L. et al. Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis // *Nature.*— 2002.— Vol. 417.— P. 254–259.
45. Jakobson D. J., Eidelman L. A., Worner T. M. et al. Evaluation of changes in forgoing life-sustaining treatment in Israeli ICU patients // *Chest.*— 2004.— Vol. 126 (6).— P. 1969–1973.
46. Tennent C. A., Lovat L. B., Pepys M. B. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 1995.— Vol. 92.— P. 4299–4303.
47. Kisilevsky R., Ancsin J. B., Szarek W. A., Petanceska S. Heparan sulfate as a therapeutic target in amyloidogenesis: prospects and possible complications // *Amyloid.*— 2007.— Vol. 14.— P. 21–32.
48. Ohashi K., Kawai R., Hara M. et al. Increased matrix metalloproteinases as possible cause of osseointegration tissue destruction in long-term haemodialysis and beta 2-microglobulin amyloidosis // *Virchows Arch.*— 1996.— Vol. 428.— P. 37–46.
49. Brancaccio D., Gallieni M., Niwa T. et al. Ultrastructural localization of advanced glycation end products and beta2-microglobulin in dialysis amyloidosis // *J. Nephrol.*— 2000.— Vol. 13.— P. 129–136.
50. Fukunishi S., Yoh K., Kamae S., Yoshiya S. Beta 2-microglobulin amyloid deposit in HLA-B27 transgenic rats // *Mod. Rheumatol.*— 2007.— Vol. 17.— P. 380–384.
51. Relini A., Canale C., De Stefano S. et al. Esposito G. Collagen plays an active role in the aggregation of beta2-microglobulin under physiopathological conditions of dialysis-related amyloidosis // *J. Biol. Chem.*— 2006.— Vol. 281.— P. 16521–16529.
52. Garcia-Garcia M., Mourad G., Durfort M. et al. Vascular involvement and cell damage in experimental AA and clinical beta(2)-microglobulin amyloidosis // *Nephrol Dial Transplant.*— 2002.— Vol. 8.— P. 1450–1456.
53. Ancsin J. B. Amyloidogenesis: historical and modern observations point to heparan sulfate proteoglycans as a major culprit // *Amyloid.*— 2003.— Vol. 10.— P. 67–79.
54. Yamamoto S., Yamaguchi I., Hasegawa K. et al. Glycosaminoglycans enhance the trifluoroethanol-induced extension of beta2-microglobulin-related amyloid fibrils at a neutral pH // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 2004.— Vol. 15.— P. 126–133.

55. Tan S. Y., Irish A., Winearls C. G. et al. Long term effect of renal transplantation on dialysis-related amyloid deposits and symptomatology // *Kidney Int.*— 1996.— Vol. 50.— P. 282–289.
56. Yamaguchi I., Suda H., Tszuiki N. et al. Glycosaminoglycan and proteoglycan inhibit the depolymerization of beta2-microglobulin amyloid fibrils in vitro // *Kidney Int.*— 2003.— Vol. 64.— P. 1080–1088.
57. Myers S. L., Jones S., Jahn T. R. et al. A systematic study of the effect of physiological factors on beta2-microglobulin amyloid formation at neutral pH // *Biochemistry.*— 2006.— Vol. 45.— P. 2311–2321.
58. Cong L., Sawaya M., Eisenberg D. β 2-microglobulin forms three-dimensional domain-swapped amyloid fibrils with disulfide linkages // *Nature.*— 2011.— Vol. 18, № 1.— P. 49–56.
59. J. Knaus, M. Morillas, W. Swietnicki, M. Malone, W. Surewic, V. Yee. Crystal structure of the human prion protein reveals a mechanism for oligomerization // *Nature Structure Biology.*— 2001.— Vol. 8, № 9.— P. 770–774.
60. Kusumoto Y., Lomakin A., Teplov D. B., Benedek G. B. Temperature dependence of amyloid beta-protein fibrillization // *Proc. Natl. Acad. Sci.*—1998.— Vol. 95.— P. 12277–12282.
61. Walsh D. M., Hartley D. M., Kusumoto Y. et al. Amyloid beta-protein fibrillogenesis. Structure and biological activity of protofibrillar intermediates // *J. Biol. Chem.*— 1999.— Vol. 274.— P. 25945–25952.
62. White H. E., Hodgkinson J. L., Jahn T. R. et al. Globular Tetramers of β 2-microglobulin Assemble into Elaborate Amyloid Fibrils // *J. Mol. Biol.*— 2009.— Vol. 389, № 1.— P. 48–58.
63. Pal-Gabor H., Gombos L., Micsonai A. et al. Mechanism of lysophosphatidic acid-induced amyloid fibril formation of beta(2)-microglobulin in vitro under physiological conditions // *Biochemistry.*— 2009.— Vol. 48.— P. 5689–5699.
64. McParland V. J., Kad N. M., Kalverda A. P. et al. Partially unfolded states of β 2-microglobulin and amyloid formation in vitro // *Biochemistry.*— 2000.— Vol. 39.— P. 8735–8746.
65. Radford S. E., Gosal W. S., Platt G. W. Towards an understanding of the structural molecular mechanism of β 2-microglobulin amyloid formation in vitro // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2005.— Vol. 1753.— P. 51–63.
66. Chiba T., Hagihara Y., Higurashi T. et al. Amyloid fibril formation in the context of full-length protein. Effects of proline mutations on the amyloid fibril formation of B2-microglobulin // *J. Biol. Chem.*— 2003.— Vol. 278.— P. 47016–47024.
67. Kihara M., Chatani E., Sakai M. et al. Seeding-dependent maturation of β 2-microglobulin amyloid fibrils at neutral pH // *J. Biol. Chem.*— 2005.— Vol. 280.— P. 12012–12018.
68. Ventura S., Villaverde A. Protein quality in bacterial inclusion bodies // *Trends Biotechnol.*— 2006.— Vol. 24.— P. 179–185.
69. Поляков Д. С., Грудинина Н. А., Соловьев К. В. и др. Получение рекомбинантного β 2-микроглобулина человека и его фибриллогенез при низких и нейтральных значениях pH // *Молекулярная медицина.*— 2011.— № 2.— С. 36–39.
70. Поляков Д. С., Грудинина Н. А., Соловьев К. В. и др. Бета-2-микроглобулиновый амилоидоз: фибриллогенез природного и рекомбинантных бета-2-микроглобулинов человека // *Медицинский академический журнал.*— 2010.— Т. 10, № 2.— С. 40–49.
71. Lonnemann G., Koch K. β 2-Microglobulin Amyloidosis: Effect of Ultrapure Dialysate and Type of Dialyzer Membrane // *Journal of the American Society of Nephrology.*— 2002.— Vol. 13, Suppl. 1.— P. 72–77.
72. Relini A., De Stefano S., Torrassa S. et al. Heparin strongly enhances the formation of beta2-microglobulin amyloid fibrils in the presence of type I collagen // *J. Biol. Chem.*— 2008.— Vol. 283.— P. 4912–4920.
73. Uji Y., Motomiya Y., Ando Y. Effect of heparin on conformation of the β 2-microglobulin molecule // *Ther. Apher Dial.*— 2012.— Vol. 16 (2).— P. 159–162.
74. Артеева И. В., Егоров В. В., Горшков А. Н. и др. Моделирование олигомеризации и фибриллогенез мутантных форм бета-2 микроглобулина // *Медицинский академический журнал.*— 2013.— Т. 13, № 4.— С. 92–100.
75. Solovyov K. V., Polyakov D. S., Grudinina N. A. et al. Expression in E.coli and purification of the fibrillogenic fusion proteins TTR–SFGFP and β 2M–SFGFP // *Preparative biochemistry and biotechnology.*— 2011.— № 41.— P. 1–13.
76. Levine H. III. Thioflavine T interaction with synthetic Alzheimer's disease b-amyloid peptides: detection amyloid aggregation in solution // *Prot. Sci.*— 1993.— Vol. 3, № 2.— P. 404–410.
77. Mangione P. P., Esposito G., Relini A. et al. Structure, folding dynamics, and amyloidogenesis of D76N β 2-microglobulin: roles of shear flow, hydrophobic surfaces, and α -crystallin // *J Biol Chem.*— 2013.— Vol. 288 (43).— P. 30917–30930.
78. Sprague S. M., Moe S. M. Clinical manifestations and pathogenesis of dialysis-related amyloidosis // *Semin. Dial.*— 1996.— Vol. 9.— P. 360–369.
79. Carbar C., Jadoul M., Noel H., van Ypersele de Strihou C. Histological characteristics of sternoclavicular b2-microglobulin amyloidosis and clues for its histogenesis // *Kidney Int.*— 1999.— Vol. 55.— P. 1983–1990.
80. Sanchez R., Praga M., Salas J. J. R. et al. Compressive myelopathy due to dialysis-associated amyloidosis // *Nephron.*— 1993.— Vol. 65.— P. 463–465.
81. Deforges-Lasseur C., Combe C., Cernier A. et al. Destructive spondyloarthropathy presenting with progressive paraplegia in a dialysis patient. Recovery after surgical spinal cord decompression and parathyroidectomy // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 1993.— Vol. 8.— P. 180–184.

82. Danesh F.R., Klinkmann J., Yokoo H., Ivanovich P. Fatal cervical spondyloarthropathy in a hemodialysis patient with systemic deposition of β 2-microglobulin amyloid // *Am. J. Kidney Dis.*— 1999.— Vol. 33.— P. 563–566.
83. Di Raimondo C. R., Casey T. T., Di Raimondo C. V., Stone W. J. Pathologic fractures associated with idiopathic amyloidosis of bone in chronic hemodialysis patients // *Nephron.*— 1986.— Vol. 43.— P. 22–27.
84. Bardin T., Zingraff J., Shirahama T. et al. Hemodialysis-associated amyloidosis and β 2-microglobulin. Clinical and immunohistochemical study // *Am. J. Med.*— 1987.— Vol. 83.— P. 419–424.
85. Uenotsuchi T., Imafuku S., Nagata M. et al. Cutaneous and lingual papules as a sign of beta2microglobulin-derived amyloidosis in a longterm hemodialysis patient // *Eur. J. Dermatol.*— 2003.— Vol. 13.— P. 393–395.
86. Sato K. C., Kumakiri M., Koizumi H. et al. Lichenoid skin lesions as a sign of beta 2-microglobulin-induced amyloidosis in a long-term haemodialysis patient // *Br. J. Dermatol.*— 1993.— Vol. 128.— P. 686–689
87. Albers S. E., Fenske N. A., Glass L. F. et al. Atypical beta 2-microglobulin amyloidosis following short-term hemodialysis // *Am. J. Dermatopathol.*— 1994.— Vol. 16.— P. 179–184
88. Shimizu S., Yasui C., Yasukawa K. et al. Subcutaneous nodules on the buttocks as a manifestation of dialysis-related amyloidosis: a clinicopathological entity? // *Br. J. Dermatol.*— 2003.— Vol. 149.— P. 400–404.
89. Gal R., Korzets A., Schwartz A. et al. Systemic distribution of beta 2-microglobulin-derived amyloidosis in patients who undergo long-term hemodialysis. Report of seven cases and review of the literature // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 1994.— Vol. 118.— P. 718–721.
90. Takayama F., Miyazaki S., Morita T. et al. Dialysis related amyloidosis of the heart in long-term homodialysis patients // *Kidney Int.*— 2001.— Vol. 59, suppl. 78.— P. S172–S176.
91. Lopez-Davia J., Vilata J. J., Hernandez-Bel P. et al. Deposits of Amyloid (Beta-2 Microglobulin Type) in the Tongue // *Amer. J. of Dermatopathology.*— 2013.— April 4.
92. Valleix S., Gillmore J. D., Bridoux F. et al. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant β 2-microglobulin // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 366 (24).— P. 2276–2283.
93. Rysava R., Merta M., Tesar V. et al. Mediators of amyloidogenesis and cytokines in dialysis-related amyloidosis // *Cas. Lek. Cesk.*— 2002.— Vol. 26.— P. 244–247.
94. Поляков Д. С., Домашенко О. М., Белобородов П. В. и др. Содержание цитокинов в плазме крови больных, находящихся на хроническом гемодиализе // *Медицинская иммунология.*— 2011.— Vol. 2–3.— P. 211–218.
95. Herbelin A., Urena P., Nguyen A. T. et al. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure // *Kidney Int.*— 1991.— Vol. 39.— P. 954–960.
96. Pereira B. J., Shapiro L., King A. J. et al. Plasma levels of IL-1 beta, TNF- α and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients // *Kidney Int.*— 1994.— Vol. 45.— P. 890–896.
97. Cavaillon J. M., Poinet J. L., Fitting C., Delons S. Serum interleukin-6 in long-term hemodialyzed patients // *Nephron.*— 1992.— Vol. 60.— P. 307–313.
98. Libetta C., De Nicola L., Rampino T. et al. Inflammatory effects of peritoneal dialysis: evidence of systemic monocyte activation // *Kidney Int.*— 1996.— Vol. 49.— P. 506–511.
99. Pereira B. J., Snodgrass B. R., Hogan P. J., King A. J. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialysis membranes // *Kidney Int.*— 1995.— Vol. 47.— P. 603–610.
100. Descamps-Latscha B., Herbelin A., Nguyen A. T. et al. Balance between IL-1 beta, TNF- α , and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T cells, B cells, and monocytes // *J. Immunol.*— 1995.— Vol. 154.— P. 882–892.
101. Kaizu Y., Kimura M., Yoneyama T. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients // *Am J Kidney Dis.*— 1998.— Vol. 31.— P. 93–100.
102. Kimmel P. L., Phillips T. M., Simmens S. J. Immunologic function and survival in hemodialysis patients // *Kidney Int.*— 1998.— Vol. 54.— P. 236–244.
103. Moe S. M., Sprague S. M. β 2-microglobulin induces calcium efflux from cultured neonatal mouse calvariae // *Am. J. Physiol.*— 1992.— Vol. 263.— P. F540–F545.
104. Gowen M., Wood D. D., Ihrie E. J. et al. An interleukin-1 like factor stimulates bone resorption in vitro // *Nature.*— 1983.— Vol. 306.— P. 378–380.
105. Horowitz M. C. Cytokines and estrogen in bone. Anti-osteoporotic effects // *Science.*— 1993.— Vol. 260.— P. 626–627.
106. Ishimi Y., Miyaura C., Jin C. H. et al. IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption // *J. Immunol.*— 1990.— Vol. 145.— P. 3297–3303.
107. Kurihara N., Bertolini D., Suda T. et al. IL-6 stimulated osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release // *J. Immunol.*— 1990.— Vol. 144.— P. 4226–4230.
108. Balant E., Marshall C. F., Sprague S. M. Role of interleukin-6 in β 2-microglobulin-induced bone mineral dissolution // *Kidney Int.*— 2000.— Vol. 57.— P. 1599–1607.

109. Mena C., Esser E., Sprague S. M. β 2-microglobulin stimulates osteoclast formation // *Kidney International*. 2008.— Vol. 73.— P. 1275–1281.
110. McGrath L. T., Douglas A. F., McClean E. et al. Oxidative stress and erythrocyte membrane fluidity in patients undergoing regular dialysis // *Clin Chim Acta*.— 1995.— Vol. 235.— P. 179–188.
111. Loughrey C. M., Young I. S., Lightbody J. H. et al. Oxidative stress in haemodialysis // *QJM87*.— 1994.— P. 679–683.
112. Miyata T., van Ypersele de Strihou C., Kurokawa K., Baynes J. W. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of «carbonyl stress» in long-term uremic complications // *Kidney Int*.— 1999.— Vol. 55.— P. 389–399.
113. Odetti P., Cosso L., Pronzato M. A. et al. Plasma advanced glycosylation end-products in maintenance haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant*.— 1995.— Vol. 10, № 11.— P. 2110–2113.
114. Sheikh-Hamad D., Ayus J. C. The patient with a clotted PTFE graft developing fever // *Nephrol. Dial. Transplant*.— 1998.— Vol. 13.— P. 2392–2393.
115. Palestro C. J., Vega A., Kim C. K. et al. Indium-111-labeled leukocyte scintigraphy in hemodialysis access-site infection // *J. Nucl. Med*.— 1990.— Vol. 31.— P. 319–324.
116. Naugle K., Darby M. L., Bauman D. B. et al. The oral health status of individuals on renal dialysis // *Ann. Periodontol*.— 1998.— Vol. 3.— P. 197–205.
117. Varela M. P., Kimmel P. L., Phillips T. M. Biocompatibility of hemodialysis membranes: interrelations between plasma complement and cytokine levels // *Blood Purif*.— 2001.— Vol. 19.— P. 370–379.
118. Hughes R. D. Review of methods to remove protein-bound substances in liver failure // *Int. J. Artif. Org.*— 2002.— Vol. 25.— P. 911–917.
119. De Smet R., Van Kaer J., van Vlem B. Toxicity of free ρ -cresol: a prospective and cross-sectional analysis // *Clin Chem*.— 2003.— Vol. 49.— P. 470–478.
120. Jacobs P., Glorieux G., Vanholder R. Interleukin/cytokine profiles in haemodialysis and in continuous peritoneal dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant*.— 2004.— Vol. 19, Suppl. 5.— P. v41–v45.
121. Jadoul M., Garbar C., Noel H. et al. Histological prevalence of β 2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective postmortem study // *Kidney Int*.— 1997.— Vol. 51.— P. 1928–1932.
122. Ohashi K., Hara M., Kawai R. et al. Cervical discs are most susceptible to beta 2-microglobulin amyloid deposition in the vertebral column // *Kidney Int*.— 1992.— Vol. 41.— P. 1646–1652.
123. Ketteler M., Koch K. M., Floege J. Imaging techniques in the diagnosis of dialysis-related amyloidosis // *Semin Dial*.— 2001.— Vol. 14, № 2.— P. 90–93.

Поступила в редакцию: 10.02.2014 г.

Контакт: Поляков Дмитрий Степанович. gavendoctor@mail.ru

Коллектив авторов:

Поляков Дмитрий Степанович — к.м.н., научный сотрудник отдела молекулярной генетики ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12.

Шавловский Михаил Михайлович — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, 12.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

УДК 616.892.3-073.756

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПОТЕНЦИАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

В. Н. Мухин, В. М. Клименко

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

MECHANISMS OF LONG TERM POTENTIATION IMPAIRMENT IN ALZHEIMER'S DISEASE

V. N. Mukhin, V. M. Klimenko

Institute of Experimental Medicine of the NorthWest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, St.-Petersburg, Russia

© В. Н. Мухин, В. М. Клименко, 2014 г.

Долговременная потенция синаптического проведения (ДВП) — один из важнейших нейрофизиологических механизмов формирования энграмм декларативной памяти. Нарушение декларативной памяти — генуинный признак и обязательный диагностический критерий болезни Альцгеймера. Среди патофизиологических компонентов нарушения декларативной памяти — подавление NMDA-зависимой ДВП. К настоящему времени в научной литературе накоплены сведения о патогенетических механизмах такого подавления. Дальнейшее изучение патогенеза нарушения декларативной памяти при болезни Альцгеймера и разработка средств лечения требуют обобщения и систематизации этих сведений, что и является целью данной статьи.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, память, долговременная потенция, β -амилоид, NMDA-рецептор, микроглия, нейроиммунные взаимодействия.

Long term potentiation of synaptic strength (LTP) is an important neurophysiological mechanism of formation of declarative memory engram. Declarative memory disorder is a genuine symptom and obligate diagnostic criterion of Alzheimer's disease. One of pathophysiological components of such disorder is NMDA-dependent LTP impairment. To date, the scientific literature has accumulated data on the pathogenetic mechanisms of this impairment. Further study of pathogenesis of the declarative memory disorder in Alzheimer's disease and development of ways to treat the disease requires summarizing of the data. This is the purpose of this literature review.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, memory, long term potentiation, β -amyloid, NMDA receptor, microglia, neuro-immune interactions.

Введение. Один из важнейших нейрофизиологических механизмов, участвующих в формировании декларативной памяти — долговременная потенция синаптического проведения (ДВП), зависящая от NMDA-рецепторов (NMDA-ДВП) [1–3]. Данное положение, ранее вызывавшее сомнения, подтверждено экспериментально: обучение животных сопровождается индукцией долговременной потенции в гиппокампе [4] и миндалине [5].

Нарушение ДВП — один из патофизиологических компонентов нарушения декларативной памяти при болезни Альцгеймера [6, 7]. Это общепринятое предположение подтверждено исследованиями, выполненными на больных. С использованием неинвазивного метода транскраниальной магнитной стимуляции обнаружено, что у больных отсутствует ДВП-подобная корковая пластичность в неокортексе [8, 9].

Обобщение и систематизация накопленных к настоящему времени в литературе сведений о патогенетических механизмах нарушения долговременной потенции при болезни Альцгеймера рассматривалось авторами в качестве основной задачи данной работы.

В соответствии с общепринятой теорией патогенеза болезни Альцгеймера нарушение NMDA-ДВП вызвано накоплением в мозге растворимых олигомеров β -амилоида ($\text{oA}\beta$) — белка, секретируемого нейронами [10], астроцитами [11] и печенью [12] и играющего существенную роль в реализации синаптической пластичности в норме [13–15]. Накопление $\text{oA}\beta$ при болезни Альцгеймера происходит в первую очередь в структурно-функциональных отделах мозга, ответственных за декларативную память [16]: неокортексе и гиппокампальной формации [17]. В них $\text{oA}\beta$ вызывают характерные для болезни Альцгеймера патологические изменения,

включая подавление NMDA-ДВП [18, 19]. Оно проявляется меньшим долговременным увеличением амплитуды постсинаптического потенциала действия в ответ на тетаническое раздражение [19] и меньшей продолжительностью такого увеличения [20]. Доказательства получены в экспериментах на животных *in vivo* и *ex vivo*, путем прямой аппликации высоких доз¹ экзогенного β -амилоида (см., например, [21, 22]), а также при воздействии эндогенного β -амилоида на мозг трансгенных животных [23]. Растворимые олигомеры β -амилоида подавляют как раннюю, так и позднюю фазы ДВП [24]. Изменения ДВП продолжаются несколько дней и обратимы [25].

Анализ литературы показал, что возможны различные механизмы нарушения ДВП индуцированного β -амилоидом. Одни из них опосредованы микроглией, другие обусловлены непосредственным действием β -амилоида на нейроны.

1. Механизмы подавления ранней фазы ДВП

1.1. Механизмы подавления ДВП, опосредованные микроглией. Экспериментальным доказательством роли микроглии служит тот факт, что оА β не вызывают депрессию ДВП *in vivo* и на срезах гиппокампа животных при условии подавления секреции клетками активированной микроглии фактора некроза опухолей- α (ФНО- α) или блокирования рецепторов к этому фактору на нейронах [29]. Эти результаты соответствуют изменениям, наблюдающимся у больных: активированная микроглия и хронический воспалительный процесс в мозге [30].

Активация микроглии под влиянием оА β опосредована рецептором конечных продуктов гликозилирования (RAGE) (рисунок, а) [31, 32]. Это мультилигандный рецептор семейства иммуноглобулинов [33], одним из лигандов которого является β -амилоид [34]. Вследствие взаимодействия оА β с микроглиальными RAGE в клетках микроглии повышается активность митоген-активированной протеинкиназы р38 (МАРК р38) и экстрацеллюлярных сигнал-регулируемых киназ 1 и 2 (ERK 1/2). Этим обусловлена секреция провоспалительных цитокинов [35, 36] и последующее нарушение памяти у экспериментальных животных [37]. Можно предположить, что синтез и секреция провоспалительных цитокинов опосредованы активирующимся под влиянием МАРК р38 и ERK 1/2 транскрипционным фактором NF- κ B, поскольку этот путь считается общим для разных активирующих микроглию агентов [38]. Однако подтверждения этому предположению мы в литературе не обнаружили.

Описан и другой путь активации микроглии — с участием клеточных прионов PrP^C (рисунок, б). Связываясь с ними, оА β повышают инфлюкс ионов кальция в клетки микроглии через потенциалзависимые кальциевые каналы (L-, N- или P-типа) [39, 40], что приводит к кальций-зависимой активации МАРК р38 и последующей секреции оксида азота (NO) [41]. Функциональная роль потенциалзависимых кальциевых каналов в подавлении ДВП под влиянием β -амилоида показана и на тканевом уровне, без указания клеточной специфичности этих каналов (нейроны или глия) [26, 42, 43]. В то же время нельзя не учитывать, что наличие потенциалзависимых кальциевых каналов в клетках микроглии подвергается сомнению [44].

Анализ данных литературы позволяет предположить, что наблюдающееся при болезни Альцгеймера снижение уровня ацетилхолина в новой коре и гиппокампе [45] тоже вносит вклад в опосредованное микроглией подавление ДВП, так как ацетилхолин является модулятором активности микроглии и снижает секрецию ФНО- α , действуя через микроглиальные α 7-N-холинорецепторы (рисунок, с) [46].

Действуя на клетки микроглии, оА β вызывают активацию того же клеточно-молекулярного механизма, что и другие нейротоксические агенты [38]. Повышение активности НАДФ-оксидазы приводит к синтезу супероксид-анионов (O_2^-), которые, действуя как вторичный посредник, активируют МАР-киназы, транскрипционный фактор NF- κ B, повышают экспрессию индуцибельной NO-синтазы, что в конечном счете усиливает синтез нейротоксических цитокинов, в частности ФНО- α и NO [47–51]. В свою очередь, ФНО- α [29, 52] и NO [51] опосредуют подавление NMDA-зависимой ДВП, что показано в эксперименте на зубчатой извилине крыс [53].

Механизм подавления ДВП, опосредованный ФНО- α , изучен более подробно (рисунок, д). Этот интерлейкин действует на постсинаптический нейрон через рецептор TNF-R1 с участием метаболического глутаматного рецептора группы I mGluR5 и МАР-киназы р38 [29], запуская механизм, описанный в обзоре Mark Pickering и соавт. [54]. Активация mGluR5 приводит к опосредованному инозитол-3-фосфатом высвобождению ионов кальция из эндоплазматической сети и накоплению его в цитоплазме нейронов, что нарушает ДВП [55].

Непосредственная причина ослабления ДВП для механизмов, связанных с активацией микроглии, не описана. Однако можно предположить, что она ана-

¹ Низкие дозы β -амилоида, соответствующие его физиологическому уровню, не только не подавляют долговременную потенциацию [26], но даже усиливают ее [27, 28].

логична причинам, к которым приводит непосредственное действие оАβ на постсинаптический нейрон.

1.2. Нейронные механизмы нарушения ДВП под влиянием β-амилоида. Действие оАβ на постсинаптический нейрон приводит к ослаблению инфлюкса ионов кальция в дендритные шипики, опосредованного каналами NMDA-рецепторов [24] — тригге-

рция, входящий в дендритный шипик, и, следовательно, вероятность активации в нейроне механизма ранней и поздней фаз NMDA-ДВП, включающего кальций-кальмодулин-зависимую протеинкиназу (CaMKII), протеинкиназу C, протеинкиназу B, митоген-активированную протеинкиназу p38 и повышение числа AMPA-

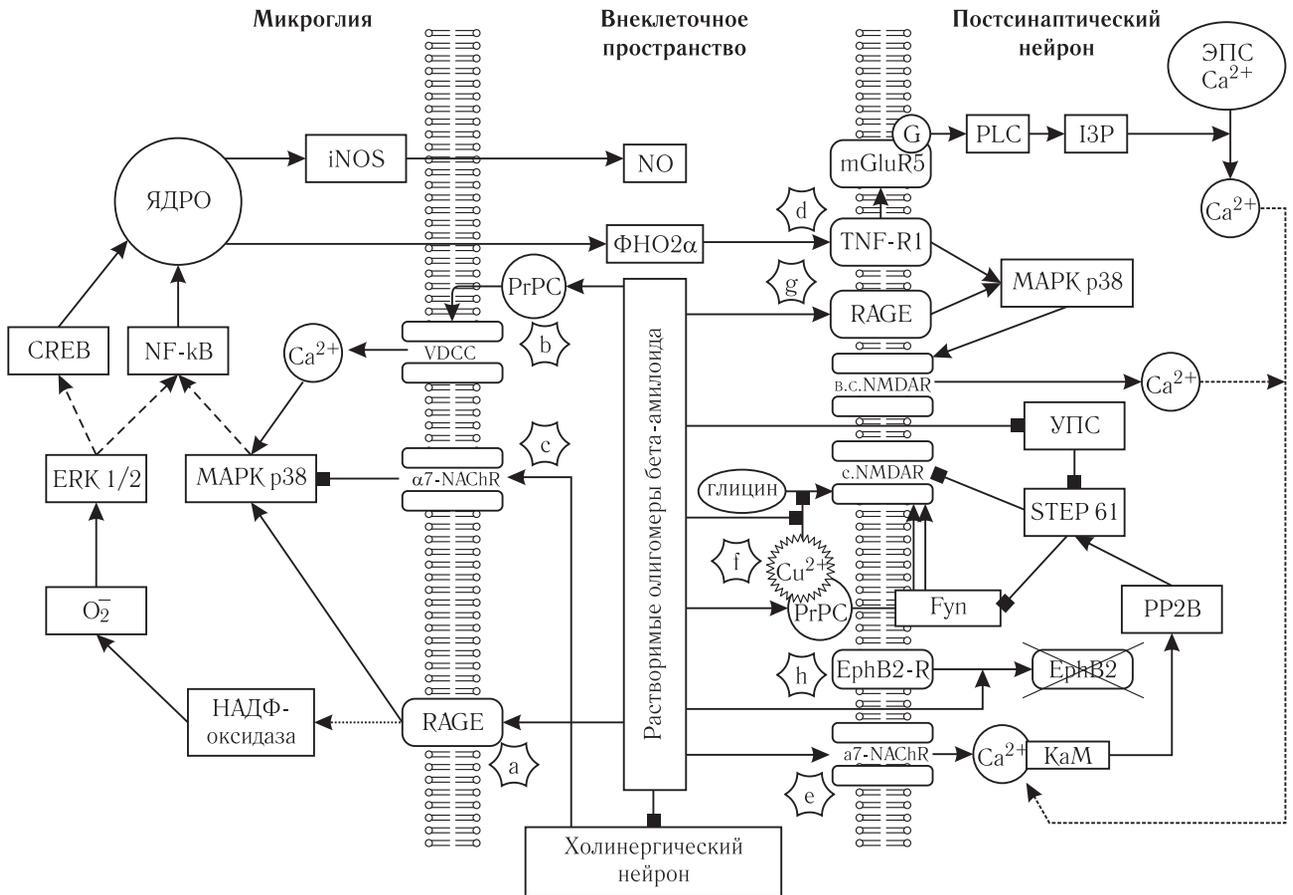


Рисунок. Обобщенная схема механизмов нарушения ранней фазы долговременной потенциации синаптического проведения при болезни Альцгеймера.

α7-NACHR — холинергические рецепторы α7; Ca²⁺ — ионы кальция; CREB — цАМФ-элемент-связывающий белок; Cu²⁺ — ионы меди; EphB2-R — эфринные рецепторы B2; ERK 1/2 — внеклеточные сигнал-регулируемые киназы; Fyn — протеинкиназа Fyn; G — G-белок; IP3 инозитол-1;4;5-трифосфат; iNOS — индуцибельная NO-синтаза; КаМ — кальмодулин; MAPK p38 — митоген-активированная протеинкиназа p38; mGluR5 — metabotropic glutamate receptors class 5; NF-κB — транскрипционный фактор NF-κB; в. с. NMDAR — внесинаптические NMDA-рецепторы; с. NMDAR — синаптические NMDA-рецепторы; NO — молекулы оксида азота; O₂⁻ — супероксидный анион; PLC — фосфолипаза C; PP2B — протеинфосфатаза 2B (кальциневрин); PrPC — клеточный прион PrP^C; RAGE — рецептор конечных продуктов гликозилирования; STEP 61 — тирозин-фосфатаза STEP 61; VDCC — потенциалзависимые кальциевые каналы; ФНО2α — фактор некроза опухолей-2α; ЭПС — эндоплазматическая сеть; UPS — убиквитин-протеасомная система.

Латинскими буквами обозначены элементы схемы, соответствующие различным механизмам, описанным в литературе. Пояснения в тексте.

ра NMDA-зависимой долговременной потенциации [56]. Ослабление инфлюкса обусловлено снижением чувствительности постсинаптических NMDA-рецепторов к глутамату [57] или усилением нормального процесса регулируемого эндоцитоза (интернализации) этих рецепторов [58–61].

В результате интернализации NMDA-рецепторов (NMDAR) снижается опосредованный ими ток каль-

рецепторов на постсинаптической мембране, а также активацию фактора транскрипции CREB [56, 62–64].

Один из механизмов усиления интернализации NMDAR связан с действием оАβ на нейрональные Н-холинорецепторы α7 (α7-N-XP) (рисунок, e). В этом механизме непосредственной причиной усиления интернализации NMDA-рецептора является дефосфорилирование одной из его субъединиц —

NR2B — под влиянием тирозин-фосфатазы STEP61 вследствие повышения ее уровня и активности [61, 65]. Повышение уровня этого фермента связывают со снижением его убиквитинирования в результате подавления убиквитин-протеасомной системы под влиянием $\alpha\beta$ [66]. Повышение активности STEP61 вызвано током ионов кальция, входящим в постсинаптический нейрон через $\alpha 7$ -Н-ХР [67, 68] и опосредовано кальциневрином, который напрямую или посредством других киназ дефосфорилирует этот фермент [24]. Существенным доказательством участия описанного механизма интернализации NMDAR в патогенезе болезни Альцгеймера является то, что изменение его элементов выявлено в мозге больных: увеличение уровня и активности STEP61, снижение уровня NR2B-субъединиц и их фосфорилирования [69], повышение уровня кальция в нейронах [70, 71].

Авторы изложенной гипотезы не настаивают, что $\alpha\beta$ взаимодействуют с $\alpha 7$ -Н-ХР непосредственно [61]. Однако это не исключено, поскольку экспериментально доказано, что такое взаимодействие возможно [72] и вызывает функциональную активацию $\alpha 7$ -Н-ХР и входящий через их каналы в клетку ток ионов кальция [65, 73, 74].

Теоретически, активировать описанный механизм интернализации NMDAR могут и другие механизмы инфлюкса ионов кальция в нейрон, не опосредованные $\alpha 7$ -Н-ХР. Данные литературы свидетельствуют о возможности формирования неселективных катионных каналов в мембране нейронов из молекул β -амилоида. Диффузия ионов кальция через такие каналы показана в эксперименте на искусственных клеточных мембранах, различных клеточных линиях и мембранах нейронов гиппокампа [23]. Другой вероятный механизм инфлюкса ионов кальция связан с тем, что в гидрофобном слое клеточной мембраны могут формироваться кольцевидные протофибриллы, состоящие из молекул β -амилоида [75]. Интрамембранная олигомеризация β -амилоида нарушает плотное расположение липидных молекул мембраны, ее текучесть, снижает ее толщину и повышает проницаемость для ионов [76–79]. Однако сведений о возможности реализации последних двух механизмов в подавлении ДВП *in vivo* и при болезни Альцгеймера в литературе не обнаружили.

Вызванный $\alpha\beta$ инфлюкс ионов кальция в нейроны может осуществляться и через потенциалзависимые кальциевые каналы. Роль этих каналов в вызванном $\alpha\beta$ нарушении NMDA-ДВП показана на уровне ткани [42]. Эксперименты, выполненные в условиях, при которых клетки глии отсутствуют — на культуре нейронов — показывают возможную

роль нейрональных потенциалзависимых кальциевых каналов в реализации описанного выше механизма интернализации NMDAR и нарушении NMDA-ДВП [80, 81].

Взаимодействие $\alpha\beta$ с клеточными прионами (PrPC) нейронов [82] активизирует другие механизмы интернализации NMDA-рецепторов. В литературе обсуждаются два таких механизма (рисунок, *f*).

В основе одного из них тот факт, что PrPC составляет с NMDAR единый сигнальный комплекс [83]. В норме PrPC, связывая ионы меди, снижает сродство NMDAR к его коагонисту глицину и тем самым десенситизирует рецептор. $\alpha\beta$ также связывают ионы меди. Конкуренция за эти ионы между прионом и $\alpha\beta$ и/или связь приона с $\alpha\beta$, нагруженными ионами меди, приводит к повышению сродства NMDAR к глицину и продолжительному постоянному току ионов кальция, входящему в нейрон. Этот ток нарушает механизм ДВП [84].

В соответствии с другой теорией, взаимодействие $\alpha\beta$ с PrPC приводит к двухфазному ответу. Первая фаза связана с активацией киназы Fyn и последующим фосфорилированием NR2B субъединицы NMDAR [85, 86]. В результате происходит кратковременное (15 мин) увеличение числа поверхностных NMDAR и, по-видимому, входящего через них тока ионов кальция. Вторая фаза заключается в снижении активности Fyn до нормального уровня и повышении активности STEP. Это вызывает уменьшение числа поверхностных NMDA-рецепторов и уменьшение числа дендритных шипиков, что проявляется нарушением когнитивных функций у экспериментальных животных [87]. Эта теория согласуется с данными, полученными при обследовании больных, в мозге которых экспрессия Fyn увеличена [88, 89].

Авторы изложенных теорий полагают, что клеточные прионы PrPC — обязательный элемент механизма угнетения ДВП [90] и нарушения памяти [87] у экспериментальных животных под влиянием $\alpha\beta$. Однако другие исследователи придерживаются иного мнения [91, 92].

Еще один механизм подавления ДВП (вероятно включающий в себя интернализацию NMDAR) обусловлен взаимодействием $\alpha\beta$ с нейрональным рецептором конечных продуктов гликозилирования (RAGE) (см. выше) и опосредован MAP-киназой p38 [93] (рисунок, *g*). Конечная причина подавления ДВП в этом механизме не изучена. В статье, не связанной с RAGE, показано, что активация MAPK p38 под влиянием $\alpha\beta$ приводит к увеличению тока ионов кальция, входящего в нейрон через внесинаптические NMDAR, и последующему нарушению чувствительности синаптических NMDAR

к тетаническому раздражению (вероятно, вследствие их интернализации) [94].

Другой механизм усиления интернализации NMDAR под влиянием $\alpha\text{A}\beta$ связан с эфриновыми рецепторами типа B2 (EphB2) [95] (рисунок, *h*). Эти рецепторы расположены на постсинаптической мембране [96] и в норме обеспечивают восприятие информации от аксонов, секретирующих лиганд этих рецепторов эфрин B2. Активация EphB2 оказывает позитивное модулирующее влияние на ДВП, заключающееся в повышении экспрессии постсинаптических NMDAR [97]. Повышение экспрессии постсинаптических NMDAR обусловлено тирозиновым фосфорилированием субъединицы NR2B. Предполагают существование двух путей фосфорилирования NR2B: прямое действие EphB2 на NMDAR на экстрацеллюлярном уровне без участия киназной активности рецептора [98] и с участием посредников, в число которых входит тирозин-киназа Fyn [99].

$\alpha\text{A}\beta$ связываются с EphB2, что приводит к усилению деградации этих рецепторов в протеосомах [100]. Результатом является уменьшение числа EphB2 на поверхности нейрона и, следовательно, снижение их позитивного модулирующего влияния на ДВП. Об участии EphB2 в патогенезе болезни Альцгеймера свидетельствуют данные, полученные в исследовании гиппокампов умерших больных. В них снижена плотность этих рецепторов [101]. В гиппокампах трансгенных животных с повышенным уровнем β -амилоида также наблюдалось снижение экспрессии EphB2 и связанное с ним нарушение пространственной памяти [61, 100, 101].

2. Механизм подавления поздней фазы ДВП

Подавление поздней фазы ДВП объясняется снижением активности биосинтеза в постсинаптических нейронах, которое препятствует одному из механизмов поздней фазы ДВП — увеличению числа дендритных шипиков и синапсов на этих клетках [102].

Подавление биосинтеза обусловлено снижением активности транскрипционных факторов CREB и mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) [62, 103].

CREB является элементом нормального механизма ДВП. Снижение активности (дефосфорилирование) CREB обусловлено снижением тока ионов кальция, входящего через NMDA-рецепторы (механизмы описаны выше).

mTOR играет существенную роль в научении и памяти, а нарушение mTOR (генно-модифициро-

ванные мыши) приводит к нарушению этих функций [104–111]. Снижение активности mTOR связывают с повышением активности киназы гликоген-синтазы 3 (GSK3) [62, 103, 112]. Этот фермент считают ключевым регулятором синаптической пластичности, вовлеченным в механизм ДВП, лежащий в основе научения и памяти [60, 113, 114]. К активации GSK3 приводит внутриклеточное накопление β -амилоида в результате его интернализации. Внутриклеточные мономеры β -амилоида через каспазу-3 инактивируют PKB(Akt), что приводит к активации GSK3 [62, 115–117]. Участие каспазы-3 в модуляции синаптической пластичности подтверждено рядом исследований [118].

Обобщая данные литературы, можно заключить, что в настоящее время выявлена роль растворимых олигомеров β -амилоида и намечены в общих чертах механизмы нарушения ДВП под их влиянием. Остается неясным, активируются ли описанные механизмы все вместе или вид задействованного патогенетического механизма зависит от тех или иных условий: количества аминокислотных остатков в молекуле β -амилоида, уровня его полимеризации, структуры мозга и т. п. Зависимость от структуры мозга более вероятна, так как в одних экспериментах прерывание влияния глии на нейрон полностью блокирует подавление ДВП β -амилоидом, а в других — подавление ДВП по-видимому не опосредовано глией, так как обусловлено влиянием $\alpha\text{A}\beta$ на рецепторы нейрона и весь (?) механизм локализуется в нем.

Основной массив описанных в литературе экспериментальных работ посвящен патогенезу нарушения ДВП в гиппокампальной формации, и лишь малая часть — в новой коре.

Ряд элементов сигнальных путей, задействованных в патогенезе подавления ДВП, локализуется и в нейронах, и в микроглии: $\alpha 7$ -N-холинорецепторы, клеточные прионы PrP^C, рецепторы RAGE, потенциалзависимые кальциевые каналы, MAP-киназа p38 и кальциневрин. Это делает неопределенными результаты исследований, выполненных на уровне ткани без учета клеточной специфичности процессов. В то же время перечисленные элементы могут служить лучшей терапевтической мишенью, так как их фармакологическое блокирование могло бы с большей вероятностью нейтрализовать механизмы подавления ДВП, приводящие к нарушению декларативной памяти при болезни Альцгеймера.

Литература

1. *Cavus I., Teyler T.* Two forms of long-term potentiation in area CA1 activate different signal transduction cascades // *J. Neurophysiol.*— 1996.— Vol. 76 (5).— P. 3038–3047.
2. *Lüscher C., Malenka R. C.* NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation and Long-Term Depression (LTP/LTD) // *Cold Spring Harb Perspect Biol.*— 2012.— Vol. 4 (6).
3. *Lynch M. A.* Long-Term Potentiation and Memory // *Physiol Rev.*— 2004.— Vol. 84 (1).— P. 87–136.
4. *Whitlock J. R., Heynen A. J., Shuler M. G., Bear M. F.* Learning Induces Long-Term Potentiation in the Hippocampus // *Science.*— 2006.— Vol. 313 (5790).— P. 1093–1097.
5. *Rogan M. T., Stäubli U. V., LeDoux J. E.* Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala // *Nature.*— 1997.— Vol. 390 (6660).— P. 604–607.
6. *Rowan M. J., Klyubin I., Wang Q., Anwyl R.* Synaptic plasticity disruption by amyloid beta protein: modulation by potential Alzheimer's disease modifying therapies // *Biochem. Soc. Trans.*— 2005.— Vol. 33 (Pt 4).— P. 563–567.
7. *Selkoe D. J.* Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure // *Science.*— 2002.— Vol. 298 (5594).— P. 789–791.
8. *Battaglia F., Wang H.-Y., Ghilardi M. F. et al.* Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease in Humans and Rodents // *Biological Psychiatry.*— 2007.— Vol. 62 (12).— P. 1405–1412.
9. *Koch G., Di Lorenzo F., Bonni S. et al.* Impaired LTP-but not LTD-Like Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease Patients // *Journal of Alzheimer's Disease.*— 2012.— Vol. 31 (3).— P. 593–599.
10. *Wei W., Nguyen L. N., Kessels H. W. et al.* Amyloid beta from axons and dendrites reduces local spine number and plasticity // *Nature Neuroscience.*— 2010.— Vol. 13 (2).— P. 190–196.
11. *Busciglio J., Gabuzda D. H., Matsudaira P., Yankner B. A.* Generation of beta-amyloid in the secretory pathway in neuronal and nonneuronal cells // *PNAS.*— 1993.— Vol. 90 (5).— P. 2092–2096.
12. *Koudinov A. R., Koudinova N. V.* Alzheimer's soluble amyloid beta protein is secreted by HepG2 cells as an apolipoprotein // *Cell Biol. Int.*— 1997.— Vol. 21 (5).— P. 265–271.
13. *Kamenetz F., Tomita T., Hsieh H. et al.* APP processing and synaptic function // *Neuron.*— 2003.— Vol. 37 (6).— P. 925–937.
14. *Koudinov A. R., Berezov T. T.* Alzheimer's amyloid-beta (A beta) is an essential synaptic protein, not neurotoxic junk // *Acta Neurobiol Exp (Wars).*— 2004.— Vol. 64 (1).— P. 71–79.
15. *Lesne S., Ali C., Gabriel C. et al.* NMDA Receptor Activation Inhibits a-Secretase and Promotes Neuronal Amyloid-b Production // *J. Neurosci.*— 2005.— Vol. 25 (41).— P. 9367–9377.
16. *Sweatt J. D.* Mechanisms of Memory.— Academic Press, 2009.
17. *Duyckaerts C., Delatour B., Potier M.-C.* Classification and basic pathology of Alzheimer disease // *Acta Neuropathologica.*— 2009.— Vol. 118 (1).— P. 5–36.
18. *Cirrito J. R., Yamada K. A., Finn M. B. et al.* Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo // *Neuron.*— 2005.— Vol. 48 (6).— P. 913–922.
19. *Cleary J. P., Walsh D. M., Hofmeister J. J. et al.* Natural oligomers of the amyloid-beta protein specifically disrupt cognitive function // *Nat. Neurosci.*— 2005.— Vol. 8 (1).— P. 79–84.
20. *Cullen W. K., Suh Y. H., Anwyl R., Rowan M. J.* Block of LTP in rat hippocampus in vivo by beta-amyloid precursor protein fragments // *Neuroreport.*— 1997.— Vol. 8 (15).— P. 3213–3217.
21. *Walsh D. M., Klyubin I., Fadeeva J. V. et al.* Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo // *Nature.*— 2002.— Vol. 416 (6880).— P. 535–539.
22. *Wang H.-W., Pasternak J. F., Kuo H. et al.* Soluble oligomers of b amyloid (1–42) inhibit long-term potentiation but not long-term depression in rat dentate gyrus // *Brain Research.*— 2002.— Vol. 924 (2).— P. 133–140.
23. *Randall A.D., Witton J., Booth C. et al.* The functional neurophysiology of the amyloid precursor protein (APP) processing pathway // *Neuropharmacology.*— 2010.— Vol. 59 (4–5).— P. 243–267.
24. *Chen Q.-S., Wei W.-Z., Shimahara T., Xie C.-W.* Alzheimer Amyloid b-Peptide Inhibits the Late Phase of Long-Term Potentiation through Calcineurin-Dependent Mechanisms in the Hippocampal Dentate Gyrus // *Neurobiology of Learning and Memory.*— 2002.— Vol. 77 (3).— P. 354–371.
25. *Holscher C., Gengler S., Gault V. A. et al.* Soluble beta-amyloid[25–35] reversibly impairs hippocampal synaptic plasticity and spatial learning // *Europ. J. of Pharmacology.*— 2007.— Vol. 561 (1–3).— P. 85–90.
26. *Zhang J.-M., Wu M.-N., Qi J.-S., Qiao J.-T.* Amyloid b-protein fragment 31–35 suppresses long-term potentiation in hippocampal CA1 region of rats in vivo // *Synapse.*— 2006.— Vol. 60 (4).— P. 307–313.
27. *Wu J., Anwyl R., Rowan M. J.* beta-Amyloid-(1–40) increases long-term potentiation in rat hippocampus in vitro // *Eur. J. Pharmacol.*— 1995.— Vol. 284 (3).— P. R1–3.
28. *Wu J., Anwyl R., Rowan M.* beta-Amyloid selectively augments NMDA receptor-mediated synaptic transmission in rat hippocampus // *Neuroreport.*— 1995.— Vol. 6 (17).— P. 2409–2413.

29. Wang Q., Wu J., Rowan M. J., Anwyl R. b-amyloid inhibition of long-term potentiation is mediated via tumor necrosis factor // *Europ. J. of Neuroscience.*— 2005.— Vol. 22 (11).— P. 2827–2832.
30. Akiyama H., Barger S., Barnum S. et al. Inflammation and Alzheimer's disease // *Neurobiology of Aging.*— 2000.— Vol. 21 (3).— P. 383–421.
31. Lue L.-F., Walker D. G., Brachova L. et al. Involvement of Microglial Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) in Alzheimer's Disease: Identification of a Cellular Activation Mechanism // *Experimental Neurology.*— 2001.— Vol. 171 (1).— P. 29–45.
32. Yan S. D., Chen X., Fu J. et al. RAGE and amyloid-b peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease // *Nature.*— 1996.— Vol. 382 (6593).— P. 685–691.
33. Rouhiainen A., Kuja-Panula J., Tumova S., Rauvala H. RAGE-Mediated Cell Signaling. Calcium-Binding Proteins and RAGE / ed. C. W. Heizmann.— Humana Press, 2013.— P. 239–263.
34. Yan S., Chen X., Walker D. et al. RAGE: A Potential Target for A-beta -Mediated Cellular Perturbation in Alzheimers Disease // *Current Molecular Med.*— 2007.— Vol. 7 (8).— P. 735–742.
35. Bachstetter A. D., Xing B., de Almeida L. et al. Microglial p38a MAPK is a key regulator of proinflammatory cytokine up-regulation induced by toll-like receptor (TLR) ligands or beta-amyloid (Ab) // *J. Neuroinflammation.*— 2011.— Vol. 8 (1).— P. 1–12.
36. Pyo H., Jou I., Jung S. et al. Mitogen-activated protein kinases activated by lipopolysaccharide and beta-amyloid in cultured rat microglia // *Neuroreport.*— 1998.— Vol. 9 (5).— P. 871–874.
37. Fang F., Lue L.-F., Yan S. et al. RAGE-dependent signaling in microglia contributes to neuroinflammation, Ab accumulation, and impaired learning/memory in a mouse model of Alzheimer's disease // *FASEB J.*— 2010.— Vol. 24 (4).— P. 1043–1055.
38. Block M. L., Hong J.-S. Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism // *Progress in Neurobiology.*— 2005.— Vol. 76 (2).— P. 77–98.
39. MacManus A., Ramsden M., Murray M. et al. Enhancement of 45Ca^{2+} influx and voltage-dependent Ca^{2+} channel activity by b-Amyloid-(1–40) in rat cortical synaptosomes and cultured cortical neurons modulation by the proinflammatory cytokine interleukin-1b // *J. Biol. Chem.*— 2000.— Vol. 275 (7).— P. 4713–4718.
40. Silei V., Fabrizi C., Venturini G. et al. Activation of microglial cells by PrP and b-amyloid fragments raises intracellular calcium through L-type voltage sensitive calcium channels // *Brain Research.*— 1999.— Vol. 818 (1).— P. 168–170.
41. Thellung S., Villa V., Corsaro A. et al. ERK1/2 and p38 MAP kinases control prion protein fragment 90-231-induced astrocyte proliferation and microglia activation // *Glia.*— 2007.— Vol. 55 (14).— P. 1469–1485.
42. Freir D. B., Herron C. E. Inhibition of l-type voltage dependent calcium channels causes impairment of long-term potentiation in the hippocampal CA1 region *in vivo* // *Brain Research.*— 2003.— Vol. 967 (1–2).— P. 27–36.
43. Rovira C., Arbez N., Mariani J. Abeta(25–35) and Abeta(1–40) act on different calcium channels in CA1 hippocampal neurons // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2002.— Vol. 296 (5).— P. 1317–1321.
44. Kettenmann H., Hanisch U.-K., Noda M., Verkhratsky A. Physiology of Microglia // *Physiol Rev.*— 2011.— Vol. 91 (2).— P. 461–553.
45. Bartus R. T., Dean R. L. 3rd, Beer B., Lippa A. S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction // *Science.*— 1982.— Vol. 217 (4558).— P. 408–414.
46. Minghetti L., Carnevale D., Simone R. D. Microglia-Neuron Interaction in Inflammatory and Degenerative Diseases: Role of Cholinergic and Noradrenergic Systems // *CNS & Neurological Disorders — Drug Targets (Formerly Current Drug Targets — CNS & Neurological Disorders).*— 2007.— Vol. 6 (6).— P. 388–397.
47. Bianca V. D., Dusi S., Bianchini E. et al. Beta-amyloid activates the O₂-forming NADPH oxidase in microglia, monocytes, and neutrophils. A possible inflammatory mechanism of neuronal damage in Alzheimer's disease // *J. Biol. Chem.*— 1999.— Vol. 274 (22).— P. 15493–15499.
48. Li M., Sunamoto M., Ohnishi K., Ichimori Y. b-Amyloid protein-dependent nitric oxide production from microglial cells and neurotoxicity // *Brain Research.*— 1996.— Vol. 720 (1–2).— P. 93–100.
49. Meda L., Cassatella M. A., Szendrei G. I. et al. Activation of microglial cells by b-amyloid protein and interferon-g // *Nature.*— 1995.— Vol. 374 (6523).— P. 647–650.
50. Qin L., Liu Y., Cooper C. et al. Microglia enhance b-amyloid peptide-induced toxicity in cortical and mesencephalic neurons by producing reactive oxygen species // *Journal of Neurochemistry.*— 2002.— Vol. 83 (4).— P. 973–983.
51. Wang Q., Rowan M. J., Anwyl R. b-Amyloid-Mediated Inhibition of NMDA Receptor-Dependent Long-Term Potentiation Induction Involves Activation of Microglia and Stimulation of Inducible Nitric Oxide Synthase and Superoxide // *J. Neurosci.*— 2004.— Vol. 24 (27).— P. 6049–6056.
52. Alkam T., Nitta A., Mizoguchi H. et al. Restraining tumor necrosis factor-alpha by thalidomide prevents the Amyloid beta-induced impairment of recognition memory in mice // *Behavioural Brain Research.*— 2008.— Vol. 189 (1).— P. 100–106.
53. Wang Q., Walsh D. M., Rowan M. J. et al. Block of Long-Term Potentiation by Naturally Secreted and Synthetic Amyloid b-Peptide in Hippocampal Slices Is Mediated via Activation of the Kinases c-Jun N-Terminal Kinase, Cyclin-Dependent Kinase 5, and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase as well as Metabotropic Glutamate Receptor Type 5 // *J. Neurosci.*— 2004.— Vol. 24 (13).— P. 3370–3378.

54. *Pickering M., Cumiskey D., O'Connor J. J.* Actions of TNF- α on glutamatergic synaptic transmission in the central nervous system // *Exp. Physiol.*— 2005.— Vol. 90 (5).— P. 663–670.
55. *Piers T. M., Kim D. H., Kim B. C. et al.* Translational concepts of mGluR5 in synaptic diseases of the brain. *Front. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 3.— P. 199.
56. *Mayford M., Siegelbaum S. A., Kandel E. R.* Synapses and Memory Storage // *Cold Spring Harb Perspect Biol.*— 2012.— Vol. 4 (6).
57. *Kessels H. W., Nabavi S., Malinow R.* Metabotropic NMDA receptor function is required for b-amyloid-induced synaptic depression // *PNAS.*— 2013.
58. *Nong Y., Huang Y.-Q., Ju W. et al.* Glycine binding primes NMDA receptor internalization // *Nature.*— 2003.— Vol. 422 (6929).— P. 302–307.
59. *Snyder E. M., Philpot B. D., Huber K. M. et al.* Internalization of ionotropic glutamate receptors in response to mGluR activation // *Nature Neuroscience.*— 2001.— Vol. 4 (11).— P. 1079–1085.
60. *Dewachter I., Ris L., Jaworski T. et al.* GSK3 β , a centre-staged kinase in neuropsychiatric disorders, modulates long term memory by inhibitory phosphorylation at Serine-9 // *Neurobiology of Disease.*— 2009.— Vol. 35 (2).— P. 193–200.
61. *Snyder E. M., Nong Y., Almeida C. G. et al.* Regulation of NMDA receptor trafficking by amyloid-beta // *Nat. Neurosci.*— 2005.— Vol. 8 (8).— P. 1051–1058.
62. *Jo J., Whitcomb D. J., Olsen K. M. et al.* Ab(1–42) inhibition of LTP is mediated by a signaling pathway involving caspase-3, Akt1 and GSK-3 β // *Nat. Neurosci.*— 2011.— Vol. 14 (5).— P. 545–547.
63. *Stornetta R. L., Zhu J. J.* Ras and Rap Signaling in Synaptic Plasticity and Mental Disorders // *Neuroscientist.*— 2011.— Vol. 17 (1).— P. 54–78.
64. *Townsend M., Mehta T., Selkoe D. J.* Soluble Ab Inhibits Specific Signal Transduction Cascades Common to the Insulin Receptor Pathway // *J. Biol. Chem.*— 2007.— Vol. 282 (46).— P. 33305–33312.
65. *Kurup P., Zhang Y., Xu J. et al.* Ab-Mediated NMDA Receptor Endocytosis in Alzheimer's Disease Involves Ubiquitination of the Tyrosine Phosphatase STEP61 // *J. Neurosci.*— 2010.— Vol. 30 (17).— P. 5948–5957.
66. *Tseng B. P., Green K. N., Chan J. L. et al.* Ab inhibits the proteasome and enhances amyloid and tau accumulation // *Neurobiology of Aging.*— 2008.— Vol. 29 (11).— P. 1607–1618.
67. *Begley J. G., Duan W., Chan S. et al.* Altered Calcium Homeostasis and Mitochondrial Dysfunction in Cortical Synaptic Compartments of Presenilin-1 Mutant Mice // *Journal of Neurochemistry.*— 1999.— Vol. 72 (3).— P. 1030–1039.
68. *Mattson M. P., Cheng B., Davis D. et al.* beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity // *J. Neurosci.*— 1992.— Vol. 12 (2).— P. 376–389.
69. *Sze C.-I., Bi H., Kleinschmidt-DeMasters B. K. et al.* N-Methyl-d-aspartate receptor subunit proteins and their phosphorylation status are altered selectively in Alzheimer's disease // *Journal of the Neurological Sciences.*— 2001.— Vol. 182 (2).— P. 151–159.
70. *Mattson M. P., Duan W., Pedersen W. A., Culmsee C.* Neurodegenerative disorders and ischemic brain diseases // *Apoptosis.*— 2001.— Vol. 6 (1).— P. 69–81.
71. *Murray F. E., Landsberg J. P., Williams R. J. et al.* Elemental analysis of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease using proton-induced X-ray analysis // *Ciba Found. Symp.*— 1992.— Vol. 169.— P. 201–210; discussion 210–216.
72. *Hernandez C. M., Dineley K. T.* $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors in Alzheimer's Disease: Neuroprotective, Neurotrophic or Both? // *Curr. Drug Targets.*— 2012.— Vol. 13 (5).— P. 613–622.
73. *Dineley K. T., Westerman M., Bui D. et al.* b-Amyloid Activates the Mitogen-Activated Protein Kinase Cascade via Hippocampal $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors: In Vitro and In Vivo Mechanisms Related to Alzheimer's Disease // *J. Neurosci.*— 2001.— Vol. 21 (12).— P. 4125–4133.
74. *Mehta T. K., Dougherty J. J., Wu J. et al.* Defining pre-synaptic nicotinic receptors regulated by beta amyloid in mouse cortex and hippocampus with receptor null mutants // *Journal of Neurochemistry.*— 2009.— Vol. 109 (5).— P. 1452–1458.
75. *Zhang Y.-J., Shi J.-M., Bai C.-J. et al.* Intra-membrane Oligomerization and Extra-membrane Oligomerization of Amyloid-b Peptide Are Competing Processes as a Result of Distinct Patterns of Motif Interplay // *J. Biol. Chem.*— 2012.— Vol. 287 (1).— P. 748–756.
76. *Kayed R., Pensalfini A., Margol L. et al.* Annular Protofibrils Are a Structurally and Functionally Distinct Type of Amyloid Oligomer // *J. Biol. Chem.*— 2009.— Vol. 284 (7).— P. 4230–4237.
77. *Kayed R., Sokolov Y., Edmonds B. et al.* Permeabilization of Lipid Bilayers Is a Common Conformation-dependent Activity of Soluble Amyloid Oligomers in Protein Misfolding Diseases // *J. Biol. Chem.*— 2004.— Vol. 279 (45).— P. 46363–46366.
78. *Small D. H., Maksud D., Kerr M. L. et al.* The b-amyloid protein of Alzheimer's disease binds to membrane lipids but does not bind to the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor // *Journal of Neurochemistry.*— 2007.— Vol. 101 (6).— P. 1527–1538.
79. *Sokolov Y., Kozak J. A., Kaye R. et al.* Soluble Amyloid Oligomers Increase Bilayer Conductance by Altering Dielectric Structure // *J. Gen. Physiol.*— 2006.— Vol. 128 (6).— P. 637–647.
80. *Ekinci F. J., Malik K. U., Shea T. B.* Activation of the L Voltage-sensitive Calcium Channel by Mitogen-activated protein (MAP) kinase following exposure of neuronal cells to b-amyloid kinase mediates b-amyloid-induced neurodegeneration // *J. Biol. Chem.*— 1999.— Vol. 274 (42).— P. 30322–30327.

81. Ueda K., Shinohara S., Yagami T. et al. Amyloid b Protein Potentiates Ca²⁺ Influx Through L-Type Voltage-Sensitive Ca²⁺ Channels: A Possible Involvement of Free Radicals // *Journal of Neurochemistry*.— 1997.— Vol. 68 (1).— P. 265–271.
82. Lauren J., Gimbel D. A., Nygaard H. B. et al. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid- β oligomers // *Nature*.— 2009.— Vol. 457 (7233).— P. 1128–1132.
83. You H., Tsutsui S., Hameed S. et al. Ab neurotoxicity depends on interactions between copper ions, prion protein, and N-methyl-d-aspartate receptors // *PNAS*.— 2012.— Vol. 109 (5).— P. 1737–1742.
84. Stys P. K., You H., Zamponi G. W. Copper-dependent regulation of NMDA receptors by cellular prion protein: implications for neurodegenerative disorders // *The Journal of Physiology*.— 2012.— Vol. 590 (6).— P. 1357–1368.
85. Sala C., Sheng M. The fyn art of N-methyl-d-aspartate receptor phosphorylation // *PNAS*.— 1999.— Vol. 96 (2).— P. 335–337.
86. Um J. W., Strittmatter S. M. Amyloid- β induced signaling by cellular prion protein and Fyn kinase in Alzheimer disease // *Prion*.— 2013.— Vol. 7 (1).— P. 37–41.
87. Gimbel D. A., Nygaard H. B., Coffey E. E. et al. Memory Impairment in Transgenic Alzheimer Mice Requires Cellular Prion Protein // *J. Neurosci*.— 2010.— Vol. 30 (18).— P. 6367–6374.
88. Ho G. J., Hashimoto M., Adame A. et al. Altered p59Fyn kinase expression accompanies disease progression in Alzheimer's disease: implications for its functional role // *Neurobiology of Aging*.— 2005.— Vol. 26 (5).— P. 625–635.
89. Shirazi S. K., Wood J. G. The protein tyrosine kinase, fyn, in Alzheimer's disease pathology // *Neuroreport*.— 1993.— Vol. 4 (4).— P. 435–437.
90. Barry A. E., Klyubin I., Donald J. M. M. et al. Alzheimer's Disease Brain-Derived Amyloid- β -Mediated Inhibition of LTP In Vivo Is Prevented by Immunotargeting Cellular Prion Protein // *J. Neurosci*.— 2011.— Vol. 31 (20).— P. 7259–7263.
91. Cisse M., Sanchez P. E., Kim D. H. et al. Ablation of Cellular Prion Protein Does Not Ameliorate Abnormal Neural Network Activity or Cognitive Dysfunction in the J20 Line of Human Amyloid Precursor Protein Transgenic Mice // *J. Neurosci*.— 2011.— Vol. 31 (29).— P. 10427–10431.
92. Forloni G., Balducci C. β -amyloid oligomers and prion protein: Fatal attraction? // *Prion*.— 2011.— Vol. 5 (1).— P. 10–15.
93. Origlia N., Righi M., Capsoni S. et al. Receptor for Advanced Glycation End Product-Dependent Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Contributes to Amyloid- β -Mediated Cortical Synaptic Dysfunction // *J. Neurosci*.— 2008.— Vol. 28 (13).— P. 3521–3530.
94. Li S., Jin M., Koeglsperger T. et al. Soluble Ab Oligomers Inhibit Long-Term Potentiation through a Mechanism Involving Excessive Activation of Extrasynaptic NR2B-Containing NMDA Receptors // *J. Neurosci*.— 2011.— Vol. 31 (18).— P. 6627–6638.
95. Hruska M., Dalva M. B. Ephrin regulation of synapse formation, function and plasticity // *Molecular and Cellular Neuroscience*.— 2012.— Vol. 50 (1).— P. 35–44.
96. Buchert M., Schneider S., Meskenaite V. et al. The Junction-associated Protein AF-6 Interacts and Clusters with Specific Eph Receptor Tyrosine Kinases at Specialized Sites of Cell-Cell Contact in the Brain // *J. Cell Biol*.— 1999.— Vol. 144 (2).— P. 361–371.
97. Henkemeyer M., Itkis O. S., Ngo M. et al. Multiple EphB receptor tyrosine kinases shape dendritic spines in the hippocampus // *J. Cell Biol*.— 2003.— Vol. 163 (6).— P. 1313–1326.
98. Dalva M. B., Takasu M. A., Lin M. Z. et al. EphB Receptors Interact with NMDA Receptors and Regulate Excitatory Synapse Formation // *Cell*.— 2000.— Vol. 103 (6).— P. 945–956.
99. Takasu M. A., Dalva M. B., Zigmond R. E., Greenberg M. E. Modulation of NMDA Receptor-Dependent Calcium Influx and Gene Expression Through EphB Receptors // *Science*.— 2002.— Vol. 295 (5554).— P. 491–495.
100. Cisse M., Halabisky B., Harris J. et al. Reversing EphB2 depletion rescues cognitive functions in Alzheimer model // *Nature*.— 2011.— Vol. 469 (7328).— P. 47–52.
101. Simon A. M., de Maturana R. L., Ricobaraza A. et al. Early Changes in Hippocampal Eph Receptors Precede the Onset of Memory Decline in Mouse Models of Alzheimer's Disease // *Journal of Alzheimer's Disease*.— 2009.— Vol. 17 (4).— P. 773–786.
102. Shankar G. M., Bloodgood B. L., Townsend M. et al. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid- β protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway // *J. Neurosci*.— 2007.— Vol. 27 (11).— P. 2866–2875.
103. Ma T., Hoeffler C. A., Capetillo-Zarate E. et al. Dysregulation of the mTOR Pathway Mediates Impairment of Synaptic Plasticity in a Mouse Model of Alzheimer's Disease // *PLoS One*.— 2010.— Vol. 5 (9).
104. Antion M. D., Merhav M., Hoeffler C. A. et al. Removal of S6K1 and S6K2 leads to divergent alterations in learning, memory, and synaptic plasticity // *Learn Mem*.— 2008.— Vol. 15 (1).— P. 29–38.
105. Banko J. L., Merhav M., Stern E. et al. Behavioral alterations in mice lacking the translation repressor 4E-BP2 // *Neurobiol. Learn Mem*.— 2007.— Vol. 87 (2).— P. 248–256.
106. Banko J. L., Poulin F., Hou L. et al. The translation repressor 4E-BP2 is critical for eIF4F complex formation, synaptic plasticity, and memory in the hippocampus // *J. Neurosci*.— 2005.— Vol. 25 (42).— P. 9581–9590.
107. Blundell J., Kouser M., Powell C. M. Systemic inhibition of mammalian target of rapamycin inhibits fear memory reconsolidation // *Neurobiol Learn Mem*.— 2008.— Vol. 90 (1).— P. 28–35.

108. *Cafford G. M., Parsons R. G., Helmstetter F. J.* Consolidation and reconsolidation of contextual fear memory requires mammalian target of rapamycin-dependent translation in the dorsal hippocampus // *Neuroscience*.— 2011.— Vol. 182.— P. 98–104.
109. *Hoeffler C. A., Cowsansage K. K., Arnold E. C.* Inhibition of the interactions between eukaryotic initiation factors 4E and 4G impairs long-term associative memory consolidation but not reconsolidation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 2011.— Vol. 108 (8).— P. 3383–3388.
110. *Hoeffler C. A., Klann E.* mTOR signaling: at the crossroads of plasticity, memory and disease // *Trends Neurosci.*— 2010.— Vol. 33 (2).— P. 67–75.
111. *Stoica L., Zhu P. J., Huang W. et al.* Selective pharmacogenetic inhibition of mammalian target of Rapamycin complex I (mTORC1) blocks long-term synaptic plasticity and memory storage // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*— 2011.— Vol. 108 (9).— P. 3791–3796.
112. *Zhu L.-Q., Wang S.-H., Liu D. et al.* Activation of Glycogen Synthase Kinase-3 Inhibits Long-Term Potentiation with Synapse-Associated Impairments // *J. Neurosci.*— 2007.— Vol. 27 (45).— P. 12211–12220.
113. *Hooper C., Markevich V., Plattner F. et al.* Glycogen synthase kinase-3 inhibition is integral to long-term potentiation // *Europ. J. of Neuroscience*.— 2007.— Vol. 25 (1).— P. 81–86.
114. *Peineau S., Bradley C., Taghibiglou C. et al.* The role of GSK-3 in synaptic plasticity // *Brit. J. of Pharmacology*.— 2008.— Vol. 153 (S1).— P. S428–S437.
115. *Liao Y., Hung M.-C.* Physiological regulation of Akt activity and stability // *Am. J. Transl. Res.*— 2010.— Vol. 2 (1).— P. 19–42.
116. *Magrane J., Rosen K. M., Smith R. C.* Intraneuronal b-Amyloid Expression Downregulates the Akt Survival Pathway and Blunts the Stress Response // *J. Neurosci.*— 2005.— Vol. 25 (47).— P. 10960–10969.
117. *Taru H., Yoshikawa K., Suzuki T.* Suppression of the caspase cleavage of b-amyloid precursor protein by its cytoplasmic phosphorylation // *FEBS Letters*.— 2004.— Vol. 567 (2–3).— P. 248–252.
118. *D'Amelio M., Cavallucci V., Ceconi F.* Neuronal caspase-3 signaling: not only cell death // *Cell Death & Differentiation*.— 2010.— Vol. 17 (7).— P. 1104–1114.

Поступила в редакцию: 05.02.2014 г.

Контакт: Мухин Валерий Николаевич. Valery.Mukhin@gmail.com

Коллектив авторов:

Мухин Валерий Николаевич — к. м. н., старший научный сотрудник физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

Клименко Виктор Матвеевич — д. м. н., профессор, заведующий физиологического отдела им. И. П. Павлова ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.127-003.96-085

ОСТРЫЙ СТРЕСС И ПРОФИБРОТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МИОКАРДЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Член-корреспондент РАН В. Р. Вебер, ¹М. П. Рубанова, ¹С. В. Жмайлова, ¹П. М. Губская, ²В. Е. Карев, ¹Е. Е. Румянцев, ¹Н. А. Кулик, ¹Д. Р. Сулиманова

¹Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

²Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

EXPERIMENTAL ACUTE STRESS AND MYOCARDIAL PROFIBROTIC PROCESS

¹Corresponding member of RAS V. R. Veber, ¹M. P. Rubanova, ¹S. V. Zhmailova, ¹P. M. Gubskaya, ²V. E. Karev, ¹Y. Y. Rumyantsev, ¹N. A. Kulik, ¹D. R. Sulimanova

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Novgorod, Russia

²FSBEI SRI of Childhood infections of FMBA of Russia, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

В работе изучены особенности фиброгенеза миокарда при экспериментальном моделировании адренергического (АС) и холинергического (ХС) стресса. Острый эксперимент проводился на двух сериях крыс (по 20 крыс в каждой серии). Через 2 часа и 1 месяц после введения препаратов исследовали плотность внеклеточных пространств и коллагена в миокарде крыс при различных вариантах стресса, а также экспрессия позитивными клетками миокарда основного фактора роста фибробластов FGF-2 и трансформирующего фактора роста фибробластов TGF- β 1, а также активность эндотелиоцитов, синтезирующих FGF-2 и TGF- β 1. Результаты исследования показали, что как в контрольной точке 2 часа, так и через 1 месяц плотность коллагена при обоих вариантах стресса оставалась значительно выше значений контрольной серии. Экспрессия FGF-2 через 2 часа и через 1 месяц как при АС, так и при ХС была примерно одинакова. Тогда как экспрессия TGF- β 1 в обоих желудочках при ХС была значительно выше, как через 2 часа, так и через 1 месяц по сравнению с АС. Можно думать, что при ХС фиброгенез миокарда в первые часы протекает более активно. Через месяц при этом варианте стресса продолжается выработка фактора роста фибробластов TGF- β 1, вероятно, пролонгируя профибротические процессы в миокарде. Авторы высказывают мнение, что острый стресс является пусковым моментом для развития профибротических процессов, которые затем могут поддерживаться самостоятельно.

Ключевые слова: миокард, крысы линии Вистар, адреналин, прозерин, острый стресс, факторы роста фибробластов FGF-2, TGF- β 1, левый желудочек, правый желудочек.

This research investigates particularities of myocardial fibrogenesis following experimental adrenergic and cholinergic stress. The experiment used 2 series of Wistar rats (20 rats in a serie). 2 hours and 1 month after injection of medicament extracellular space density, collagen density; FGF-2, TGF- β 1 cellular and endothelial expression was studied in right and left ventricle's myocardium. Myocardial collagen density was significantly elevated both 2 hours and 1 month compared to intact animals following acute stress (both adrenergic and cholinergic variant). FGF-2 cellular expression was approximately the same 2 hours and 1 month following both stress variants. TGF- β 1 cellular expression was significantly higher following cholinergic stress, than TGF- β 1 expression following adrenergic stress (both 2 hours and 1 month after). Therefore, this findings may indicate that myocardial fibrogenesis following cholinergic stress proceeds more actively during first hours and persists 1 month after acute cholinergic stress (supported by prolonged TGF- β cellular expression). In our opinion, acute stress activates profibrotic process, wich, once initiated, could become self-supporting.

Key words: myocardium, fibrosis, Wistar rats, adrenalin, proserin, acute stress, fibroblast growth factors, FGF-2, TGF- β , right ventricle, left ventricle.

Введение. Изменение жидкостных пространств миокарда — одно из ранних и значительных проявлений ремоделирования миокарда, во многом определя-

ющее структурное ремоделирование при остром стрессе и его исходы. Ранее в наших работах было показано, что под влиянием адреналина самые началь-

ные проявления ремоделирования миокарда связаны с изменением жидкостных пространств [1, 2]. Считается, что биологические жидкости не имеют устойчивых связей в своей организации, поэтому при появлении во внутренней среде организма нового химического вещества отклик биологической жидкости является более оперативным и более выраженным, чем в клетках [3, 4]. Изменение жидкостных пространств, как увеличение, так и уменьшение, ведет к изменению всех составляющих внеклеточного матрикса — изменяется плотность коллагена, нарушается микроциркуляция. Все это приводит к запуску и прогрессированию механизмов патологического фиброгенеза миокарда.

Цель исследования: изучить особенности фиброгенеза миокарда при экспериментальном моделировании различных вариантов острого стресса.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Вистар, сопоставимых по возрасту и массе, в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта были составлены в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Острый эксперимент проводился на двух сериях крыс (по 20 крыс в каждой серии). Моделирование острого адренергического стресса (АС) — крысам I серии однократно интраперитонеально вводился адреналин из расчета 50 мкг/кг (доза адреналина подбиралась эмпирически, и главным условием было отсутствие при данной дозе некроза кардиомиоцитов). Моделирование острого холинергического стресса (ХС) — крысам II серии однократно интраперитонеально вводился антихолинэстеразный препарат прозерин из расчета 20 мкг/кг. Через 2 часа и через один месяц после однократного введения адреналина и прозерина, под эфирным наркозом проводилась декапитация животных и забор материала на исследование.

В качестве контроля исследованы 10 крыс-самцов соответствующего возраста и массы, не подвергавшиеся медикаментозным и стрессовым воздействиям.

Кусочки тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин-целлоидин. Парафиновые срезы для морфологического исследования окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. С помощью сетки Г. Г. Автандило-

ва [5] проводилась морфометрия в 45 полях зрения в каждом желудочке в каждой серии эксперимента. Оценивалось количество (в объемных процентах, об.%) кардиомиоцитов, коллагена, сосудов и объема внеклеточного пространства (ВКП).

Иммуногистохимические исследования проводили с использованием автоматической установки для иммуногистохимического и иммуноцитологического окрашивания препаратов Autostainer 360 (Thermo Shandon, Великобритания). Использовали мышинные моноклональные антитела к трансформирующему фактору роста фибробластов TGF β 1 (ТВ21) в разведении 1/100, кроличьи поликлональные антитела к основному фактору роста фибробластов FGF-2(147) в разведении 1/400 производства Santa Cruz Biotechnology, Inc., США, антитела к коллагену I типа (коллаген I), а также полимерную иммуногистохимическую систему визуализации EnVision (DAKO, США) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. В качестве оптически плотной метки, визуализирующей продукт иммуногистохимической реакции, использовали диаминобензидин. После проведения иммуногистохимической реакции гистологические препараты докрашивали гематоксилином. Учет результатов иммуногистохимической реакции проводился с использованием светооптического бинокулярного микроскопа AxioscopeA1 (Carl Zeiss, Германия), TGF- β 1-, FGF-2- и коллаген I-позитивные клетки имели отчетливое коричневое окрашивание, по степени окрашивания выделяли клетки с сильной, средней и слабой экспрессией. В анализ включались только клетки с сильной и средней экспрессией. В 9 полях зрения миокарда левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ) каждой крысы в проводимом эксперименте рассчитывался индекс экспрессии (ИЭ) — количество TGF- β 1- и FGF-2-позитивных клеток в 1 мм² миокарда. Площадь 1 поля зрения, с учетом увеличения микроскопа, составляла 0,088 мм² (из расчета длина изображения 0,355 мм, умноженная на ширину изображения 0,248 мм). Так же определяли индекс активности (ИА) эндотелиоцитов, который рассчитывался как доля (в %) эндотелиоцитов, экспрессирующих фактор роста фибробластов TGF- β 1, от общего количества позитивных клеток, экспрессирующих TGF- β 1. Аналогично определяли ИА эндотелиоцитов, экспрессирующих FGF-2.

Результаты и их обсуждение. Результаты исследования показали, что через 2 часа от момента введения адреналина (рис. 1) и прозерина (рис. 2) увеличился объем ВКП, особенно в миокарде ПЖ, причем при ХС через 2 часа объем ВКП увеличился более значительно, чем при АС как в ЛЖ, так и в ПЖ. Наиболее значительно увеличение объема

ВКП отмечалось в ПЖ под влиянием прозерина (с $6,09 \pm 0,33$ об.% до $14,78 \pm 0,80$ об.%, $p < 0,05$).

Через 1 месяц после однократного введения адреналина (рис. 1) как в ЛЖ, так и в ПЖ жидкостные

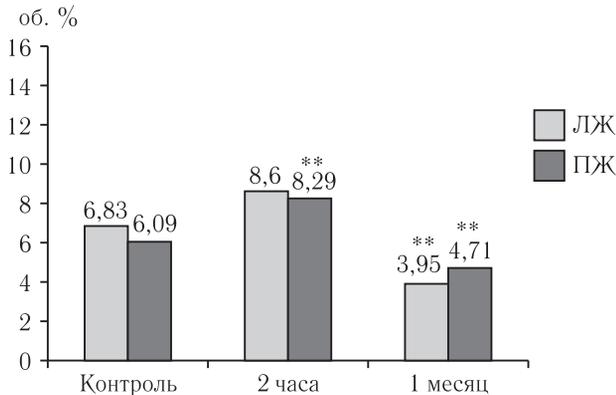


Рис. 1. Плотность внеклеточного пространства в миокарде при адренергическом стрессе. Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

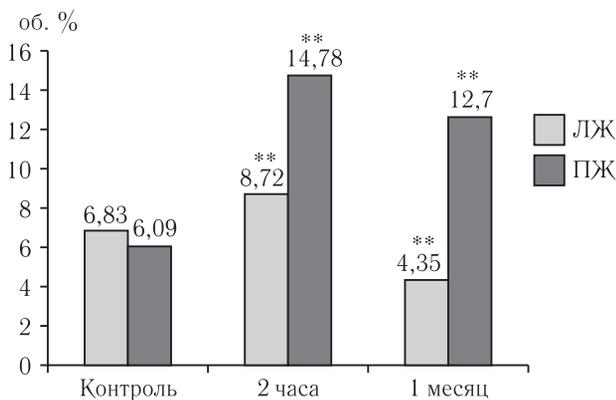


Рис. 2. Плотность внеклеточного пространства в миокарде при холинергическом стрессе. Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

пространства миокарда по сравнению с контролем значительно уменьшились. Так, в ЛЖ объем ВКП уменьшился с $6,83 \pm 0,30$ об.% в контроле до $3,95 \pm 0,35$ об.% через месяц после введения адреналина ($p < 0,05$), а в ПЖ с $6,09 \pm 0,33$ об.% до $4,71 \pm 0,43$ об.% ($p < 0,05$). Под влиянием прозерина в ЛЖ через 1 месяц (рис. 2) объем ВКП уменьшился с $6,83 \pm 0,30$ об.% в контроле до $4,35 \pm 0,58$ об.% ($p < 0,05$), в ПЖ объем ВКП через 1 месяц после однократного введения прозерина увеличился более чем в 2 раза (с $6,09 \pm 0,33$ об.% до $12,7 \pm 1,60$ об.%, $p < 0,05$). Такое изменение ВКП при различных моделях стресса приводит к выраженным нарушениям микроциркуляции.

Плотность коллагена через 2 часа от начала остро-го адренергического стресса (рис. 3) увеличилась

почти в 3 раза с $7,89 \pm 0,60$ об.% в контроле до $20,5 \pm 1,50$ об.% ($p < 0,05$) в ЛЖ и с $8,21 \pm 0,45$ об.% до $25,81 \pm 1,30$ об.% ($p < 0,05$) в ПЖ.

Под влиянием прозерина плотность коллагена тоже возрастала значительно (рис. 4), более чем в 2 раза: с $7,89 \pm 0,60$ об.% в контроле до $17,39 \pm 0,99$ об.%

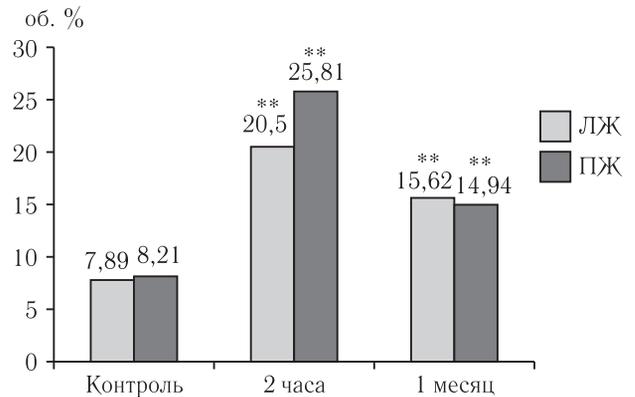


Рис. 3. Плотность коллагена в миокарде при адренергическом стрессе. Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

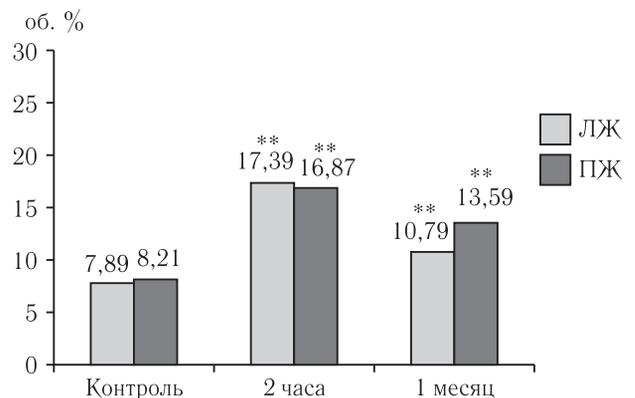


Рис. 4. Плотность коллагена в миокарде при холинергическом стрессе. Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

($p < 0,05$) в ЛЖ и с $8,21 \pm 0,45$ об.% до $16,87 \pm 0,97$ об.% ($p < 0,05$) в ПЖ. Однако плотность коллагена при ХС все-таки достоверно меньше по сравнению с плотностью коллагена при АС в контрольной точке 2 часа.

Интересно отметить, что и через месяц как при АС (рис. 3), так и при ХС (рис. 4) плотность коллагена оставалась значительно выше значений контрольной серии в обоих желудочках. Так, в ЛЖ плотность коллагена под влиянием адреналина составила $15,62 \pm 1,48$ об.%, а под влиянием прозерина — $10,79 \pm 1,34$ об.% (в контроле — $7,89 \pm 0,60$ об.%) через месяц после однократного введения препаратов. В ПЖ как при АС, так и при ХС плотность коллагена через 1 месяц также оставалась высокой:

под влиянием адреналина плотность коллагена составила $14,94 \pm 1,14$ об.%, а под влиянием прозерина — $13,59 \pm 1,05$ об.% (в контроле — $8,21 \pm 0,45$ об.%).

Если через 2 часа от начала острого эксперимента такое увеличение плотности коллагена можно объяснить набуханием коллагена и появлением вновь синтезированных волокон коллагена [6], то высокие значения плотности коллагена, которые наблюдаются в обоих желудочках при моделировании как АС, так и ХС через 1 месяц, позволяют думать, что острый стресс (АС и ХС) запускает механизмы фиброгенеза миокарда, которые пролонгируются уже «самостоятельно» без повторного введения препаратов.

Исследование экспрессии клетками фактора роста фибробластов FGF-2 показало, что через 2 часа индекс экспрессии FGF-2 в обоих желудочках как при АС, так и при ХС был примерно одинаковым.

Через 1 месяц индекс экспрессии FGF-2 достоверно не уменьшался и оставался примерно таким, как и в контрольной точке 2 часа, в обоих желудочках при АС и в ЛЖ при ХС.

Обращает на себя внимание экспрессия FGF-2 в ПЖ через 1 месяц после однократного введения прозерина. Если в ЛЖ ИЭ был равен $12,9$ кл./мм², то ПЖ — $28,5$ кл./мм² ($\chi^2=3,702$; $p=0,054$), что

при ХС (рис. 5): индекс экспрессии TGF- β 1 через 2 часа после введения прозерина был значительно выше, чем через 2 часа после введения адреналина — в ЛЖ в 5,8 раза больше ($p<0,05$), а в ПЖ — в 6,3 раза. То есть при холинергическом стрессе экспрессия фактора роста TGF- β 1 в обоих желудочках сердца значительно выше. Можно думать, что при холинергическом сопровождении стресса фиброгенез миокарда в первые часы происходит более интенсивно.

Через месяц после острого адренергического стресса ИЭ TGF- β 1 значительно уменьшился как в ЛЖ, так и в ПЖ. Индекс экспрессии TGF- β 1 через месяц после острого ХС также значительно уменьшился. В ЛЖ через 1 месяц адренергического стресса ИЭ TGF- β 1 был равен $0,5$ кл./мм², тогда как при ХС — $6,25$ кл./мм² ($\chi^2=30,626$; $p=0,0001$). В ПЖ через 1 месяц после АС (рис. 7) не было найдено клеток, экспрессирующих TGF- β 1, тогда как при ХС через месяц число таких клеток было равно $10,6$ кл./мм² ($\chi^2=7,999$; $p=0,005$). То есть даже через месяц при остром ХС экспрессия TGF- β 1 была значительно выше, чем при остром АС.

Известно, что фактор роста фибробластов TGF- β 1 является одним из основных регуляторов фиброза миокарда [7, 8]. Под влиянием именно этого фактора

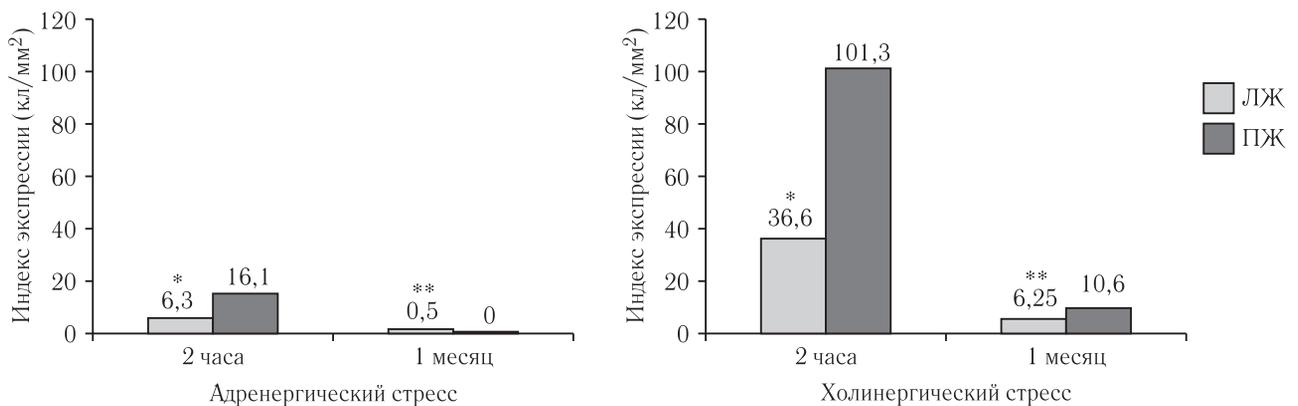


Рис. 5. Индекс экспрессии TGF- β 1 клетками в миокарде при адренергическом и холинергическом стрессе. Достоверность различий по сравнению с контрольной группой: * $p<0,05$; ** $p<0,001$.

позволяет говорить о тенденции увеличения ИЭ FGF-2 в правом желудочке при ХС. Возможно, из-за особенностей дренажной системы ПЖ и большего отека интерстиция и, соответственно, большего времени нахождения действующего вещества во внеклеточном пространстве правого желудочка и по той же причине нахождение FGF-2 в миокарде правого желудочка возможно также более длительное, и, как следствие, плотность коллагена в миокарде ПЖ в контрольной точке 1 месяц больше.

Индекс экспрессии TGF- β 1 в контрольной точке 2 часа при АС достоверно не различался в левом и правом желудочках (рис. 5). Иная ситуация наблюдалась

происходит эндотелиально-мезенхимальная трансформация (ЭндоМТ) эндотелиоцитов, в результате которой эндотелиоциты-«фибробласты» дополняют пул фибробластов миокарда [9, 10].

Эндотелиоциты сосудов играют важную роль в изменении структуры и функции сосудов. Она становится еще более значимой, когда часть эндотелиоцитов трансформируется в фибробласты и происходят качественно новые процессы непосредственно в стенке сосудов. Это было показано в наших исследованиях [11, 12].

В контрольной точке 2 часа при обоих вариантах стресса индекс активности эндотелиоцитов, синтезиру-

ющих FGF-2, был примерно одинаков в обоих желудочках. Достоверных различий между ЛЖ и ПЖ по ИА эндотелиоцитов, экспрессирующих TGF- β 1, как при АС, так и при ХС также не выявлено. При этом следует отметить, что в левом желудочке ИА эндотелиоцитов, экспрессирующих TGF- β 1, по сравнению с ИА эндотелиоцитов, экспрессирующих FGF-2, в контрольной точке 2 часа был несколько больше как при АС (ИА=20% и ИА=7% соответственно, $\chi^2=2,798$, $p=0,094$), так и при ХС (ИА=12% и ИА=3% соответственно, $\chi^2=3,386$, $p=0,066$), тогда как в ПЖ таких различий не выявлено.

В контрольной точке 1 месяц отмечалась небольшая экспрессия FGF-2 эндотелиоцитами, но при этом показатель ИА эндотелиоцитов, экспрессирующих FGF-2, в обоих желудочках значительно не различался как при АС, так и при ХС. Через 1 месяц после однократного введения адреналина эндотелиоцитов, вырабатывающих TGF- β 1, не наблюдалось, тогда как ИА эндотелиоцитов, экспрессирующих TGF- β 1, при ХС в ПЖ составлял 12%, а в ЛЖ — 13%. То есть и через месяц после ХС эндотелиоциты продолжали вырабатывать TGF- β 1 в миокарде обоих желудочков. Видимо, ремоделирование сосудов в миокарде и самого миокарда выражено в большей степени при ХС, нежели при АС.

ИЭ коллагена I эндотелиоцитами в контрольной точке 2 часа в левом желудочке при ХС был в 4,1 раза больше, чем при АС ($p<0,05$), а в ПЖ — в 2,2 раза ($p>0,05$). Через 1 месяц при АС экспрессия коллагена I эндотелиоцитами не выявлена ни в ЛЖ, ни в ПЖ, тогда как при ХС небольшая экспрессия коллагена I была отмечалась только в ПЖ (ИЭ=0,25 кл./мм²).

Таким образом, даже через 1 месяц как при ХС, так и при АС индекс экспрессии FGF-2 оставался на уровне значений ИЭ FGF-2 в контрольной точ-

ке 2 часа, экспрессия TGF- β 1 через месяц после острого как АС, так и ХС в обоих желудочках уменьшилась, но при ХС ИЭ TGF- β 1 остался значительно выше, чем при АС. Кроме того, через месяц после острого ХС выработка коллагена I типа эндотелиоцитами в ПЖ продолжалась. Считается, что эндотелиоциты вырабатывают коллаген только при патологическом процессе в организме.

Заключение. Изменения внеклеточного матрикса при моделировании различных вариантов острого стресса идут по-разному. При остром холинергическом стрессе отек внеклеточных пространств выражен более значительно, чем при адренергическом стрессе, причем он более значителен в правом желудочке и сохраняется через месяц после прекращения введения прозерина. При остром адренергическом стрессе в обоих желудочках по сравнению с холинергическим стрессом преобладает увеличение коллагена, вероятно, преимущественно за счет его набухания. Столь значительные изменения внеклеточных пространств при обоих вариантах острого стресса приводят к развитию выраженного фиброза миокарда через месяц после однократного введения препаратов в обоих желудочках при моделировании острого адренергического стресса и в правом желудочке при холинергическом стрессе.

В основе развития выраженных фиброзных изменений в миокарде желудочков лежит экспрессия факторов роста фибробластов (FGF-2 и TGF- β 1) как клетками миокарда, так и эндотелиоцитами сосудов миокарда. Выявлена значительная экспрессия коллагена I типа эндотелиоцитами сосудов миокарда обоих желудочков через 2 часа при холинергическом стрессе. Создается впечатление, что острый стресс (в большей степени холинергический вариант) является пусковым моментом для развития профибротических процессов, которые затем могут поддерживаться самостоятельно.

Литература

1. Rubanova M. P., Zhmaylova S. V., Antonov E. K. Change of extracellular spaces of myocardium change of myocardium in simulation of various options of acute stress in the experiment // Vestnik of Novgorod State University.— 2011.— Vol. 62.— P. 83–86.
2. Губская П. М., Вебер В. Р., Рубанова М. П. и др. Жидкостные пространства в миокарде крыс линии Вистар при моделировании хронического адренергического и холинергического стресса // Клиническая медицина. Межвузовский сборник стран СНГ.— Великий Новгород — Алматы, 2011.— Т. 19.— С. 92–97.
3. Шабалин В. Н., Шатохина С. Н. Морфология биологических жидкостей человека.— М.: Хризостом, 2001.— 304 с.
4. Shabalin V. N., Shatokhina S. N. Diagnostic markers in the structures of human biological liquids // Singapore med. J.— 2007.— Vol. 48.— P. 440–447.
5. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство.— М.: Медицина, 1990.— С. 204–205.
6. Целлариус Ю. Г., Семенова Л. А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда.— Новосибирск: Наука, 1972.— С. 100–104.
7. Koitabashi N. et al. Pivotal role of cardiomyocyte TGF- β signaling in the murine pathological response to sustained pressure overload // J. Clin. Invest.— 2011.— Vol.121 (6)— P. 2301–2312.

8. *Huntgeburth M. et al.* Transforming Growth Factor b1 Oppositely Regulates the Hypertrophic and Contractile Response to b-Adrenergic Stimulation in the Heart // PLoS ONE 6(2011): e26628. doi:10.1371/journal.pone.0026628. <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0026628>
9. *Yoshimatsu Y., Watabe T.* Roles of TGF- β Signals in Endothelial-Mesenchymal Transition during Cardiac Fibrosis // International Journal of Inflammation.— 2011.— Vol. 10.— P. 1–8.
10. *Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S. A.* Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders // Am. J. Pathol.— 2011.— Vol. 179 (3)— P. 1074–1080.
11. *Лобзин Ю. В., Вебер В. Р., Карев В. Е. и др.* Экспрессия коллагена I типа эндотелиоцитами сосудов миокарда при адренергическом и холинергическом вариантах острого стресса в эксперименте // Мат-лы VII Национального конгресса терапевтов.— М., 2012.— С. 119–120.
12. *Румянцев Е. Е., Вебер В. Р., Рубанова М. П. и др.* Активность эндотелиоцитов сосудов миокарда в фибропластическом процессе при остром стрессе в эксперименте // Мат-лы VII Национального конгресса терапевтов.— М., 2012.— С. 177.

Поступила в редакцию: 7.02.2014 г.

Контакт: *Жмайлова Светлана Викторовна*. zhmailova.svetlana@yandex.ru

Коллектив авторов:

Вебер Виктор Робертович — чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор, ректор Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 173003, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41; тел. (8162) 62-72-44, e-mail: viktor.veber@novsu.ru.

Рубанова Марина Павловна — д.м.н., профессор Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6; тел. (8162) 67-14-85, e-mail: kafpdo@mail.ru.

Жмайлова Светлана Викторовна — д. м. н., доцент, профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6; тел. (8162) 67-14-85, e-mail: zhmailova.svetlana@yandex.ru.

Губская Прасковья Михайловна — к. м. н., Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6; тел. (8162) 67-14-85, e-mail: kafpdo@mail.ru.

Карев Владимир Евгеньевич — к. м. н., ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9; тел. (812) 234-60-04, e-mail: vadimkarev@yandex.ru.

Румянцев Егор Евгеньевич — Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41, e-mail: gogathejedi@gmail.com.

Кулик Надежда Александровна — Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6. E-mail: nadinechist@mail.ru.

Сулиманова Дина Рушиановна — Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого. 173020, Великий Новгород, ул. Державина, 6; тел. (8162) 67-14-85, e-mail: kafpdo@mail.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

УДК 616.895.8

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И КОМПЕНСАЦИИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ

Н. М. Яковлев, В. Б. Слэзин

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия
Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, Россия

NEUROPHYSIOLOGIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND COMPENSATION OF PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS IN ADOLESCENTS WITH FIRST EPISODE OF LESS-PROGRESSION SCHIZOPHRENIA

N. M. Yakovlev, V. B. Slezin

Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, St.-Petersburg, Russia

St.-Petersburg research institute of psychoneurology named by V. M. Bechterev, Russia

© Н. М. Яковлев, В. Б. Слэзин, 2014 г.

С позиции системного подхода проводился анализ нейрофизиологических и биохимических механизмов развития расстройств личности и поведения подростков с шизофренией. Исследовались различные формы малопргредиентной шизофрении — шизотипическое расстройство (F21.0 по МКБ-10), психопатоподобные, невротоподобные и шизоаффективные расстройства, простая и параноидная формы шизофрении. Показана эффективность функциональной коррекции этих расстройств («обратимости») с помощью метода адаптивной саморегуляции состояния с биологической обратной связью (АС-БОС). Дается психофизиологическое обоснование концепции развития шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, аутизм, суицид, биохимические модели, адаптивная саморегуляция с обратной связью (АС-БОС).

Using systemic approach, neurophysiologic and biochemical mechanisms of development of personality disorders and behavior in adolescent with schizophrenia were analyzed. The different forms of less-progredient schizophrenia were studied — schizotypic disorder (F21.0 according МКБ-10), pseudopsychopathic and pseudoneurotic disorders, schizoaffective psychoses, ordinary and paranoid forms of schizophrenia. The effectiveness of functional correction these disorders (convertibility) based on the method of adaptive selfregulation of functional state with biofeedback (AS-BFB). The psychophysiological substantiation of the concept of the development of schizophrenia is suggested.

Key-words: schizophrenia, schizotypic disorders, suicide, biochemical models, biofeedback.

Введение. В настоящее время не вызывает сомнения, что шизофрения — это хроническое психическое заболевание с расстройством личности в виде «расщепления» мышления, эмоций и странности поведения, что приводит к изоляции (отторжению) больного от общества. Однако до сих пор отсутствуют четкие представления о причинах и о природе самого заболевания, что, естественно, приводит к отсутствию эффективных путей его лечения. Продолжается дискуссия о многофакторной концепции развития болезни [1]. В настоящее время остается неясным, какие из факторов риска — биологические или психосоциальные — являются ключевыми и приводят к нарушению психики и поведения. Рассмотрим наиболее значимые биологические под-

ходы к выявлению факторов риска в развитии заболевания.

Генетический подход. Близнецовые и генетико-эпидемиологические исследования показали, что конкордантность однояйцовых близнецов по шизофрении составляет около 50%, тогда как для dizygotic близнецов она более чем в три раза ниже [2]. Существуют также данные, показывающие, что у больных шизофренией встречаются полиформные варианты генов-рецепторов нейротрансмиттеров, но результаты этих исследований противоречивы. В настоящее время к числу молекулярно-генетических факторов, вовлеченных в патогенез заболевания, могут быть отнесены разнообразные генные делеции [3]. В основном наличие генетического

фактора не подвергается сомнению, однако до сих пор не обнаружен конкретный ген, определяющий развитие шизофрении.

Нейромедиаторный подход. Наиболее яркие, характерные для шизофрении симптомы связаны с дисрегуляцией дофаминергической системы. У пациентов с шизофренией наблюдается дисбаланс дофамина и его метаболитов, выражающийся в гиперактивации субкортикальных мезолимбических проекций, ведущих к гиперстимуляции D₂-рецепторов дофамина и, как следствие, развитию позитивных симптомов болезни. В мезокортикальных DA-проекциях к глубоким слоям фронтальной коры, напротив, выявляется гипоактивность дофаминергической передачи, сопровождающаяся гипостимуляцией D₁-рецепторов и развитием негативной симптоматики. По мнению Д. Р. Вайнбергера, именно дефицит мезокортикальной DA-функции приводит к потере ингибиторного контроля над мезолимбической DA-активностью [4]. Однако нарушения функционирования дофаминергической системы нельзя рассматривать только как «чрезмерное повышение» в мезолимбической области и снижение в мезокортикальной.

Так, известно, что кортикально-стволовые проекции соединяются с мезолимбическими дофаминергическими путями через ГАМК-ергические вставочные нейроны вентральной покрывки. Глутамат через NMDA-рецепторы на интернейронах стимулирует выход ГАМК, что, в свою очередь, ингибирует секрецию дофамина нейронами мезолимбического пути. Поэтому нарушение функционирования глутаматергической и ГАМК-ергической передачи приводит к «сбою» в работе дофаминергической системы на любом уровне — от процессов их обратного захвата переносчиками и изменения связывания со специфическими рецепторами до нарушения работы ключевых ферментов.

Психомиметический эффект галлюциногенов, обладающих свойствами агонистов рецепторов серотонина, подтверждает вовлечение в патогенез шизофрении *серотонинергической системы*. Активация этих рецепторов приводит к усилению *глутаматергической передачи*. С помощью методов нейровизуализации показано вовлечение и *ацетилхолинергической системы* [5]. Предполагается, что при активации ведущего наследуемого гена шизофрении возникает дисрегуляция управления дофаминергической системы с последующим «срывом» механизмов компенсации вовлекаемых новых медиаторных систем.

Нейродегенеративный подход. С помощью современных методов нейровизуализации у пациентов с шизофренией были выявлены не только функцио-

нальные, но и структурные нарушения, свидетельствующие о развитии нейродегенеративного процесса. Вероятно, эти морфологические находки обусловлены тяжелыми формами шизофрении или возникли вследствие длительного течения, связанного с вторичными процессами (социальная изоляция или массивная фармакотерапия) [1].

Нейровоспалительный подход. За последнее десятилетие накоплено немало данных, свидетельствующих о повышенном, по сравнению с контролем, содержании в мозге и сыворотке крови больных шизофренией воспалительных медиаторов и аутоантител [2]. Кроме этого, с помощью томографии удалось выявить активацию микроглии в коре и таламусе больных шизофренией даже на ранних стадиях болезни. Показано, что для шизофрении характерны нарушения иммунного статуса пациентов. Параноидная форма шизофрении характеризуется ослаблением клеточного иммунитета. При *простой форме* шизофрении в большей степени нарушены глио-нейрональные взаимоотношения. При *шизоаффективном* типе отмечается более выраженное снижение окислительно-восстановительных процессов, снижение показателей гуморального иммунитета. При шизотипическом расстройстве более выражены нарушения клеточного иммунитета; показана избыточная реактивность гуморального иммунитета и реакция гиперсенсibilизации к белку S100 [6].

У больных в *остром периоде* особой диагностической ценностью обладают *тромбоциты крови*, которые являются, по данным ряда авторов, биохимической моделью, отражающей происходящие в нервной ткани процессы. В тромбоцитах крови больных шизофренией обнаружены «аномалии» работы глутаматергической системы [2]. Пациенты с шизофренией также имеют *высокую концентрацию тромбоцитарного серотонина*. У больных *первого эпизода шизофрении* была повышена *активность моноаминоксидазы тромбоцитов*. Несмотря на противоречивость данных, проведение в дальнейшем подобных исследований необходимо, в частности, для выявления «скрытой» эндогенной депрессии.

Нейроэндокринный подход. Заболевание в 50% случаев возникает в пубертатном периоде [7], характеризующемся бурными гормональными перестройками в организме. Пубертатный криз носит отчетливый психопатологический характер (психический дизонтогенез, черты патологической личности — акцентуации шизоидного и психастенического склада) [8].

Фактор значимости стимула. Синдром нарушения приоритизации — это неспособность отличать значимые стимулы от фоновых и незначимых. В нейрофизиологии этот феномен лежит в основе

функции внимания, облегчая процесс обучения, так как позволяет сконцентрировать когнитивные ресурсы. В этом случае значимость стимула определяется мотивационной окраской (усиление дофаминергической активности в мезолимбических структурах мозга) [9].

Когнитивный фактор. Когнитивное «нарушение» формируется до манифеста психоза, не изменяется на протяжении всего заболевания и мало связано с симптомами различных форм шизофрении [1, 5]. Это дает основание предполагать, что когнитивное «нарушение» есть проявление наследуемого «расщепления» мышления (личности) как ведущего специфического фактора в формировании шизофрении.

Этиопатогенетические факторы риска. Если признать шизофрению как самостоятельное заболевание, появляется возможность оценить ведущую роль этиопатогенетических (предрасполагающих) факторов риска в развитии психического заболевания, особенно в начале заболевания.

К биологическим факторам риска относятся: генетическая предрасположенность, нейровирусная инфекция, лихорадочные заболевания, органическое поражение головного мозга (перинатальная патология, ЧМТ) [7, 10]. Факторы патохарактерологического расстройства личности — подростковый возраст, акцентуации характера, наследуемые психопатоподобные расстройства личности, включая психический инфантилизм.

Психосоциальные факторы: воспитание в неполной семье, в семье душевнобольных, больных алкоголизмом или наркоманией, ВИЧ-инфекцией [7]. Негармоничное воспитание ребенка (гипоопека — социальная депривация). Воспитание шизоидной матерью — принцип двойного связывания. Гиперопека — воспитание холодного эгоиста и тирана. Социальная некоммуникабельность (нет формального контакта со сверстниками и в семье). Провоцирующим началом заболевания может стать личная психическая травма. Это могут быть изменения в семье (гибель или болезнь близких, появление отчима), переживание сильного страха (избиение, надругательство), ломка жизненного стереотипа [7, 11].

Клинические концепции. Среди психиатров разных школ имеются разногласия в понимании сущности заболевания, этиопатогенеза и психопатологических расстройств. Одни авторы придерживаются традиционной позиции, что шизофрения является самостоятельным психическим заболеванием. Эту позицию поддерживала петербургская (ленинградская) школа психиатров — В. Х. Кандинский, В. П. Осипов, П. А. Останков, И. Ф. Случевский, А. Е. Личко, а также другие отечественные и зару-

бежные специалисты. Это позволило им выделить основные факторы риска, предрасполагающие к развитию шизофрении с нарушениями процессов мышления, эмоционально-волевой сферы, странностью поведения и разной выраженностью продуктивных и негативных расстройств [7]. Классификации DSM-4 и отечественная МКБ-10 содержат диагностические критерии только для шизофрении, считая ее одним нозологическим проявлением.

Другие авторы не признают шизофрению как самостоятельное заболевание (синдромальный подход). Шизофрения определяется ими как расстройство (или группа расстройств), при котором все признаки и свойства заболевания (симптомы, синдромы) малоспецифичны, имеются при соматических, нервных и других заболеваниях.

Некоторые авторы считают, что шизофрения, как ее понимали Крепелин и Блейер, вообще не существует, а имеются два или более независимых синдромов [12].

Таким образом, ни в одной из предложенных концепций нет определенности ответа, какой из факторов риска является ключевым и приводит к нарушению психики и поведения. Хотя петербургская (ленинградская) школа психиатров признает шизофрению самостоятельным заболеванием, в котором генетический фактор является ведущим и специфичным в развитии болезни, однако до сих пор этот фактор не обнаружен, отсутствуют объективные количественные критерии психофизиологического и нейрохимического анализа, не выявлены биохимические корреляты заболевания.

В настоящее время преобладает синдромальный подход, который, по нашему мнению, отрицательно сказывается на терапии больных. Широкомасштабные исследования в США и Европе показали, что у 70% больных, получивших дорогостоящее медикаментозное лечение в течение 1–2 лет, отмечался рецидив независимо от применяемого препарата. Несмотря на большой успех в понимании нейрохимических механизмов симптомов шизофрении и действия современных нейролептиков, говоря словами С. Н. Мосолова, «Мы пока все так же не умеем лечить шизофрению» [1].

Патогенетические механизмы компенсации. Большой интерес в аспекте социальной реабилитации больных шизофренией представляет изучение механизмов компенсации заболевания. На это косвенно указывают работы 1970–90-х годов [7, 13]. Они не исключают, что шизофрения может остановиться на любой стадии. Отмечают, что совершенно неожиданно у больных с многолетними признаками психотического дефекта может наступить кратко-

временное улучшение, при котором упорядочиваются мышление и речь. В этот период больные неплохо ориентируются в ситуации, обнаруживают сохранность прошлых знаний, проявляют интерес к происходящему. Изучение клинической картины ремиссий позволит, прежде всего, уточнить прогностические критерии шизофренического процесса, поможет обосновать рекомендации для предупреждения рецидивов заболевания.

Давно отмечено, что ремиссии при шизофрении могут быть полными [11]. Установлено, что шизофренический процесс (психопатоподобная, неврозоподобная) малопрогрессирующая шизофрения в период стабилизации может редуцироваться до уровня «малых психических расстройств». Это оказывается возможным при формировании дублирующих структур (новых сверхценных «нажитых» расстройств личности), замещающих постепенно прежнюю прогрессирующую структуру. Как полагает А. Б. Смелевич, такая компенсаторная перестройка сопоставима с пограничным психическим расстройством [14]. Показано также, что в условиях выраженных нервных потрясений резко сокращается период ремиссии эндогенного психоза [13].

В комплексной терапии психотических больных на фоне нейрофармакологической терапии параллельно развиваются немедикаментозные методы лечения. С конца 1990-х годов в нашей стране и за рубежом все большее признание получает один из способов психотерапевтического воздействия при лечении шизофрении — метод биоуправления (метод АС—БОС), который состоит в когнитивном или произвольном контроле физиологических процессов, обычно не осознаваемых и не контролируемых произвольно. Это позволяет путем сознательного регулирования управлять внутренним физиологическим состоянием, предотвращая возникновение симптомов или ослабляя их [15].

В настоящей работе были исследованы различные формы малопрогрессирующей шизофрении у подростков — шизотипическое расстройство (ШТР по МКБ-10), психопатоподобные, неврозоподобные и шизоаффективные расстройства, простая и параноидная формы шизофрении. Основное внимание было обращено на анализ патофизиологических и нейрохимических механизмов развития и компенсации психических расстройств и поведения подростков с малопрогрессирующей шизофренией (ШТР) с помощью функциональных методов лечения.

Интерес к мягкой форме шизофренического процесса не ослабевает со времен Блейлера, положившего начало учению о «стертых» латентных формах шизофрении [16]. Малопрогрессирующая шизофрения наиболее благоприятна в аспекте социальной реабили-

литации — больные продолжают учиться, работать, поддерживают семейные и коммуникативные связи, сохраняется интеллект. 25% этих больных ни разу не поступали в стационар. Около 50% подростков с малопрогрессирующей шизофренией (ШТР) госпитализируются лишь 1–2 раза [7]. Кроме того, в рамках этого заболевания выделена большая группа лиц (*пограничные состояния*) с аутизмом, эмоциональной дефицитностью, странностью поведения без признаков прогрессирующей патологического процесса [17]. Особое внимание нами уделялось началу развития малопрогрессирующей шизофрении.

Предвестники шизофрении. В настоящее время значительно возрос интерес к изучению нейрофизиологических и биохимических механизмов развития и компенсации расстройств личности и поведения больных с первым эпизодом малопрогрессирующей шизофрении — ШТР. Кратко остановимся на некоторых биомаркерах в начале заболевания.

1. Методом математического (фрактального) анализа ЭЭГ у первичных больных ШТР обнаружено снижение амплитуды средней мощности альфа-ритма и увеличение низкочастотных составляющих тета-ритма [5].

2. При исследовании предстимульного торможения (ПСТ) и предстимульной фасилитации (ПСФ) акустической старт-реакции (АСР) у больных ШТР выявлен дефицит ПСТ при интервале опережения 2500 мс, свидетельствующий о нарушении направленного внимания. Это дает возможность использования тестов предстимульной модификации АСР и клинко-нейрофизиологических данных в качестве нейрофизиологического маркера [18].

3. У больных шизофренией показано снижение амплитуды и увеличение латентного периода вызванного потенциала Р-300 в ЭЭГ в ответ на внешний (зрительный, слуховой, тактильный) или внутренний стимул (когнитивная нагрузка) [18].

4. У первичных больных повышена активность моноаминоксидазы тромбоцитов, тогда как уровни норадреналина, дофамина, серотонина не отличаются от показателей контрольной группы [4].

Психофизиологическое исследование дебюта шизофрении у подростков. На базе ГПб № 3 СПб и НИИ им. В. М. Бехтерева нами обследованы 26 подростков и юношей (от 15 до 22 лет) с первым эпизодом малопрогрессирующей шизофрении: неврозоподобная (F21.3) и психопатоподобная (F21.4) — шизотипическое расстройство (F21.0 по МКБ-10). Длительность заболевания не менее 1 года.

Психопатологические симптомы отличались значительным полиморфизмом (в 80% случаев имелся психический дизонтогенез, в 42% была наследственная

отягощенность — акцентуация шизоидного склада, у $\frac{2}{3}$ в дебюте — психастенические и шизоидные расстройства). У всех пациентов имелись депрессивные расстройства не психотического уровня, в 50% найдена высокая частота суицидальных намерений, поэтому состояние этих больных требовало стационарного лечения. В исследовании не участвовали пациенты с признаками шизоаффективного и органического психоза, органического поражения ЦНС, тяжелого соматического заболевания, алкоголизма, наркомании.

При психофизиологическом обследовании по тесту САН имелась заниженная самооценка своего состояния. По тесту Спилбергера найдена умеренно выраженная реактивная (21–37 баллов) и высокая личностная (42–64) тревожность. Уровень депрессии составил $51,4 \pm 2,6$ ед. по шкале Зунге. У большинства подростков в проективном тесте «несуществующее животное» установлены высокий уровень агрессии (80%), в частности вербальной (75%), низкая самооценка (75%) и ярко выраженный уровень тревожности (60%). Анализ особенностей протекания психических процессов по латентному периоду сенсомоторной реакции (СМР) показал, что у больных эти показатели принципиально не отличались от показателей у здоровых. Однако, что характерно, имелись затруднения в вербальном различении произнесенных слов, а также в условиях пространственного восприятия звука [5, 15].

Кросскорреляционный анализ ЭЭГ здоровых испытуемых показал, что синхронизация между лобными структурами головного мозга составила 85%, $r=0,73-0,80$; лобно-затылочными — 35–50%, $r=0,39-0,45$. У больных подростков синхронизация между лобными структурами была 89%, при $r=0,81-0,86$; лобно-затылочными — 35–50%, при $r=0,40-0,42$. Нейрохимические исследования уровня моноаминов (дофамин, серотонин, норадреналин и их метаболиты) в плазме венозной крови не выявили значимых различий у больных с дебютом малопрогрессирующей шизофрении и у здоровых [5]. Также у этих пациентов найдено сходство показателей БЭА головного мозга по сравнению с контролем.

Что касается особенностей поведения подростков с дебютом шизофрении, то для них характерны отвлеченность, аутистичность фантазий, неадекватность и немотивированность поступков; странность поведения, чуждаемость («люди не от мира сего»); одиночество (уход в свой внутренний мир); отсутствие близких друзей, или нежелание их иметь. *Психический инфантилизм* характеризует социальную дезадаптацию (навыки самообслуживания, безразличие к своей внешности, к вопросам быта). Они явно игнорируют социальные нормы и условности.

Испытывают трудности в социальной коммуникации. Имеется негативизм к родным (особенно к матери). Рациональное начало определяет их жизнь. Наследуемая недостаточность мотивации в системах подкрепления, формирует аффективные расстройства (тревогу, страх, депрессию) [10]. Имеют высокую склонность к формированию наркотической (психостимуляторы) зависимости, а также к компьютерной игре и интернету.

Естественно, что в манифестации заболевания присутствуют предрасполагающие этиопатогенетические факторы. При формировании психических расстройств у больных шизофренией условно можно выделить две фазы: 1) «расщепление психики» и 2) дезорганизация процессов мышления.

Расщепление психики или «разобщение мышления» (первая фаза). У больных с первым эпизодом заболевания обнаруживается наследуемое «расщепление» личности с аутистическим (символическим) мышлением, сопровождаемым нарушением целостного представления собственной личности, возникает социальная отгороженность.

Нарушение внимания выражается в неспособности больных избирательно фокусировать внимание на главных стимулах и подавлять отвлекающие [9]. По-видимому, эти особенности внимания возникают при «расщеплении» личности.

Эмоциональное разобщение подразумевает одновременное присутствие несовместимых друг с другом эмоций, что проявляется в виде страха и тревоги или в виде вялости. Таких больных характеризуют противоречивость чувств, двойственность суждений, низкая толерантность к неудачам, пренебрежение социальными правилами. Это эмоциональное состояние возникает в виде одновременного сосуществования взаимоисключающих движений без внутренней борьбы, без понимания противоречивости самим больным. Один из больных символически описывал свое состояние в виде катящегося колеса: его гонят «лжемысли», «безмыслие» фактов реальной действительности [8].

Расщепление воли — наличие высоких интеллектуальных возможностей в отсутствие их реализации в конкретных условиях, тогда как волевая расщепленность — понимание необходимости что-то сделать и нежелание это делать.

Таким образом, исследования личностных особенностей у подростков с дебютом вялотекущей шизофрении при отсутствии прогрессирующей процесса показали у них психическую и эмоциональную «расщепленность» (разобщение) личности, воли, мотивации, дефицит эмоционального подкрепления, нарушение внимания, странность и нелепость пове-

дения. Интеллект в первой фазе заболевания оставался сохранным. Противоречивые чувства, мысли, двойственные суждения, возникающие при «расколе» личности, не вызвали у больного переживания внутренней борьбы. Это расстройство имелось у каждого больного независимо от формы и давности заболевания. Кроме того, разобщение личности приводило также к формированию аномальных качеств личности (психический инфантилизм, эмоциональная уплощенность и ригидность формальных контактов, черты сензитивности). Эти качества оставались на протяжении всей жизни.

«Раскол психики» приводит к разобщению разума и тела. У ребенка (если он родился с шизоидным типом личности) или у подростка (шизофрения чаще возникает в этом возрасте) имеется распад самодентичности психического и телесного **Я** (его практически нет). Это разобщение между «телесным» и психическим формирует бессознательный страх за свою жизнь. Больные плохо чувствуют физическую реальность, полностью игнорируют свое тело или вообще его не чувствуют. Для них нет тела, есть оболочка. И действительно, тело у них удлинненное, нескоординированное, неуклюжее. Складывается впечатление, что отдельные части тела у них функционируют автономно, поэтому они так ненавидят уроки физкультуры в школе, избегая их.

Дезорганизация процессов мышления (вторая фаза). С прогрессивностью заболевания нарастают более выраженные изменения процессов мышления, эмоционально-волевой сферы, и поведения. Волевая активность резко снижается. Больные стремятся к схематизации, к совмещению несовместимых деталей. Возникают сверхценные и бредовые идеи. Одновременно представляют себя в двух лицах. Мышление непродуктивно. Разрушаются смысловые связи между словами, мыслями. Компьютерная и химическая зависимости усиливаются. При депрессии возникают суицидальные мысли и суициды. Происходит дезинтеграция — расхождение системных механизмов регуляции процессов мышления, внимания, эмоционально-волевой сферы, памяти, что приводит к грубым расстройствам — «распаду» личности, поведения, снижению профессиональной и социальной адаптации.

Немедикаментозное лечение. С целью компенсации личностных и поведенческих расстройств у подростков с дебютом малопрогредиентной шизофрении применялось функциональное лечение с помощью метода АС-БОС в комплексной терапии. Лечение проводилось в начале заболевания, когда еще сохранен интеллект, есть мотивация к лечению, нет выраженных признаков прогрессивности,

отсутствуют факторы влияния медикаментозной терапии. Раннее начало лечения с помощью метода АС-БОС предусматривает также попытку задержать прогрессивность процесса.

Для обоснования индивидуального подхода в функциональном лечении пациентов с помощью метода АС-БОС проведено комплексное диагностическое обследование методом биоуправления в условиях полиграфической регистрации параметров биоэлектрической активности (БЭА) мозга, вегетативного обеспечения (ЧСС, респираторной синусовой аритмии — РСА), ЭМГ мышц лба, а также КГР в условиях относительного покоя и при различных функциональных нагрузках. Кроме этого, проводился расширенный биохимический анализ крови [5]. Метод зрительных и слуховых вызванных потенциалов, в том числе условно-негативной волны, позволил по параметрам вызванного ответа объективно оценить глубину поражения неспецифических и мотивационных систем мозга, а также выявить возможные маркеры патологического процесса в начале заболевания [6].

Результаты комплексного диагностического обследования позволили обеспечить индивидуальный подход в лечении пациентов с различными формами малопрогредиентной шизофрении [5, 15]. Показана возможность воспроизведения нового устойчивого навыка — комфортное состояние, которое реализуется на основе регулируемых параметров функций (так называемых «ключей»), которыми они могут воспользоваться в условиях конфликта. У больных шизофренией с депрессивным синдромом и выраженной интравертированностью эффективным оказалось применение метода биоакустической коррекции (метод БАК). Метод основан на компьютерном преобразовании ЭЭГ в акустические сигналы в режиме реального времени, что позволяло пациенту услышать работу мозга — «музыку мозга». Отсутствие директивной установки в психотренинге с БАК способствовало возникновению у пациентов уверенности в том, что они могут сами, а на самом деле, с помощью этого метода, снять тревогу, страх одиночества. Убежденность их в приобретении внутренней свободы, возникающей в процессе сеанса БАК, давала им возможность нетривиально решать когнитивные задачи, увеличить уровень заинтересованности. Разработана стратегия коррекции депрессивного синдрома с последовательностью введения различных вариантов АС-БОС. Вначале проводится функциональное лечение на неосознаваемом уровне — метод БАК, в последующем используется когнитивный, осознанный контроль состояния (метод АС-БОС) для формирования устойчивых навыков психологической защиты от стресса [5, 15].

Полученные результаты легли в основу разработки физиологических принципов осознанной психологической защиты в преодолении стресса. Установлено, что независимо от вида функционального воздействия в результате психотренинга с АС-БОС за счет ассоциативных структур на основе механизма синхронизации в головном мозге возникают новые временные связи. Способность к переучиванию регулируемой функции возникает на бессознательном уровне. В этом случае происходит переход изменения состояния нервной системы с левого (сознательного) на правое (подсознательное) полушарие. В этот момент происходит изменение частотно-пространственного распределения БЭА мозга, в частности синхронизация ЭЭГ правого и левого полушария, сглаживание межполушарных и внутриполушарных различий. Отмечается сдвиг частотного спектра в сторону более медленных частот (замедление альфа-ритма и появления тета- и дельта-диапазонов). В результате тренинга с АС-БОС вырабатывается устойчивый навык психологической защиты, позволяющий «обойти» когнитивную сферу с выраженными патологическими стереотипами, и выработать новую осознанную стратегию адекватного поведения. Именно в этих условиях оказывается возможным формирование в ЦНС новой временной связи. Текущая ассоциативная деятельность, связанная с положительной мотивацией, фиксируется в долговременной памяти, и формируется устойчивый навык комфортного состояния.

Социальная реабилитация осуществляется поэтапно. Вначале проводится коррекция негативных изменений личности (социофобии). Страх перед людьми сопровождает этих больных на протяжении жизни, поэтому их вначале обучают навыку комфортного состояния с помощью различных вариантов АС-БОС. В последующем, при моделировании эмоциональных и когнитивных нагрузок вырабатывается устойчивый навык психологической защиты от стресса. Во второй половине занятия проводятся физические упражнения и занятия по «телесной» психотерапии, чтобы «разбудить тело» и компенсировать имеющийся «раскол разума и тела» при шизофрении. При этом больных обучают (сначала с врачом, потом самостоятельно) снимать мышечные «блоки», используя портативные приборы с ЭМГ-БОС, что способствует «разрешению» внутреннего конфликта.

Наиболее ответственный этап в социальной реабилитации — способствовать максимальному нивелированию социального аутизма. Обучение больных навыкам формальной коммуникации в социуме за-

ключается в выработке различных поведенческих стереотипов — «масок» поведения. Чтобы лучше осознать мимику лица, разучивание каждой «маски» проводилось в условиях индивидуального и группового психотренинга перед зеркалом с помощью портативных приборов РСА, КГР или ЭМГ-БОС. Усвоение «масок поведения» значительно облегчается на фоне субъективного ощущение комфортного состояния. Такое обучение психотерапевты называют доверительным обучением моделям здорового поведения с «утаиванием» от посторонних своих патологических стереотипов. С помощью различных «масок» постепенно формируется способность к самоконтролю, адекватному поведению [5]. Клиническая эффективность социально-трудоустройственной адаптации больных подтверждается многими авторами [7, 10, 13, 20, 21].

Заключение. Функциональный подход к лечению шизофрении, как болезни личности, позволяет считать, что это не деструктивное органическое заболевание. Мы должны принять больного шизофренией не как человека безнадёжного, а как требующего некоторого «регулирования» его мозговой деятельности. Принимая активное участие в своем излечении, больной из объекта лечения становится активной личностью — субъектом деятельности, но этот процесс не одномоментный, а требующий работы пациента под руководством врача. И такое становление субъекта из объекта, то есть возникновение сознательной активности личности, является и методом и целью лечения.

Шизофрения с точки зрения этиопатогенеза, психофизиологических и биохимических особенностей является **самостоятельным психическим заболеванием**, специфичность которого состоит в наследуемом «расщеплении» психики, эмоционально-волевой сферы, нарушении в системе подкрепления, изменении функции внимания, а также в разобщении разума и тела. Это приводит к аутистическому мышлению и свойственному ему поведению, нарушению целостного представления о собственной личности (самоидентичности «телесного» и психического Я) и социальному отторжению.

На основе имеющегося 10-летнего опыта применения АС-БОС для немедикаментозного лечения больных с первым эпизодом ШТР и с различными формами шизофрении, психотического расстройства, осложненного алкогольной и наркотической зависимостью, впервые убедительно продемонстрирована возможность функциональной «обратимости», компенсации шизофренического дефекта.

Литература

1. Мосолов С. Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журн. неврол. и психиатр.—2010.— Т. 110, № 1.— С. 4–11.
2. Соколов Н. А., Дубинина Е. Е. Значимость клиничко-лабораторных исследований в психиатрической практике // Обзор. психиат. и клин. психол.— 2010.— № 2.— С. 4–8.
3. Kirkpatrick B. Separate Disease within the Syndrome of Schizophrenia // Arch. Gen. Psychiat.— 2001.— № 58.— P. 165–171.
4. Miller B. J., Buckley P., Seabolt W. et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects // Biol. Psychiatry.— 2011.— Vol. 10, № 70 (7).— P. 663–671.
5. Яковлев Н. М. Психологическая защита девиантных подростков от стресса.— СПб.: Нестор-История, 2011.— 208 с.
6. Слэзин В. Б., Кошубинский А. П., Бутома Б. Г. и др. Междисциплинарный подход к исследованию шизотипического расстройства и прогредиентных форм шизофрении // Актуал. вопр. внебол. психоневр. помощи детскому и взрослому населению — СПб., 2009.— С. 110–114.
7. Личко А. Е. Шизофрения у подростков.— СПб., 1989.— 215 с.
8. Иванец К. Н., Ефремова Е. Н. Клинические характеристики начальных этапов шизотипических расстройств // Журн. неврол. и психиат.— 2012.— Т. 112, № 4.— С. 23–27.
9. Weinberger D. R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry.— 1987.— Vol. 44 (7).— P. 660–669.
10. Кемпинский А. Психология шизофрении.— СПб., 1999.— 295 с.
11. Аведисова А. С. Ранние симптомы обострения шизофрении: изучение точки зрения пациентов от родственников и врачей // Журн. неврол. и психиат.— 2012.— Т. 112, № 12.— С. 4–11.
12. Яковлев Н. М., Косицкая Э. В. Психофизиологические особенности шизофрении у подростков.— СПб.: Нестор-История, 2013.— 228 с.
13. Критская В. П., Мелешко Т. К., Поляков Ю. Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание.— М.: МГУ, 1991.— 252 с.
14. Смулевич А. Б. Расстройство личности и поведения // Журн. неврол. и психиатр.— 2011.— Т. 111, № 1.— С. 8–15.
15. Яковлев Н. М., Косицкая Э. В., Шабанов П. Д., Панфилов Р. В. Нейрофизиологические механизмы компенсации расстройств поведения подростков шизофренией, осложненной алкоголизмом и наркоманией с помощью альфа-стимулирующего тренинга // Журн. психофарм. и биол.— 2008.— № 3–4.— С. 57–64.
16. Блейер В. С. Аутистическое мышление.— Одесса, 1927.
17. Смулевич А. Б. Малопрогрессирующая шизофрения. Пограничные состояния.— М., 2009, 256 с.
18. Сторожева Э. И., Киренская А. В. Исследование предстимульной модификации у здоровых и больных шизофренией // Журн. неврол. и психиатр.— 2011.— Т. 111, № 2.— С. 72–75.
19. Ягода С. А. Биомаркеры шизофрении и пути объективизации психофармакотерапии // Современная терапия психических расстройств.— 2011.— № 2.— С. 2–6.
20. Кропотов Ю. Д. Исследование когнитивных вызванных потенциалов // Физиол. чел.— 2013.— Т. 39, № 1.— С. 14–17.
21. Выготский Л. С. К проблеме психологии шизофрении: доклад на конференции по шизофрении.— М., 1933.— С. 19–28.
22. Lu L., Mamiya T., Koseki T. Genetic animal models of schizophrenia related with the hypothesis of abnormal neurodevelopment // Biol. Pharm Bull.— 2011.— Vol. 34 (9).— P. 1358–1363.
23. Van Os. I. Salience dysregulation syndrome // Br. J. Psychiat.— 2009.— Vol. 194, № 2.— P. 101–103.
24. Бурно М. Е. Клиническая психотерапия.— Деловая книга, 2006.— 800 с.
25. Гиляровский В. А. Учение о галлюцинациях.— М.: Московский Бином, 2003.— 240 с.
26. Соколов Н. А., Дубинина Е. Е. Значимость клиничко-лабораторных исследований в психиатрической практике // Обзор. психиат. и мед. психол.— 2010.— № 2.— С. 4–8.

Поступила в редакцию: 13.02.2014 г.

Контакт: Слэзин Валерий Борисович e-mail: VB-Slezin@yandex.ru

Коллектив авторов:

Яковлев Николай Михайлович — д. м. н., сотрудник отдела физиологии ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

Слэзин Валерий Борисович — д. б. н., к. м. н., руководитель лаборатории нейро- и психофизиологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3.

УДК 616.12-005.4

РОЛЬ ПОГОДНЫХ ФАКТОРОВ В ИЗМЕНЕНИИ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА И БОЛЬНОГО ИБС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СОЛНЦА

Е. Г. Каменева, академик РАН Г. А. Софронов, А. М. Жирков

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

ROLE OF WEATHER FACTORS IN CHANGE OF THE PSYCHOPHYSIOLOGICAL CONDITION OF THE HEALTHY PERSON AND THE ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENT, THE SUN ARISING AT INFLUENCE

E. G. Kameneva, the academician of the Russian Academy Science G. A. Sofronov, A. M. Zhirkov

Scientific research institute of experimental medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Science, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Целью данной работы было изучение физиологических показателей и психологических характеристик здоровых людей и больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в период низкой активности Солнца. В ходе исследования использованы следующие методы. В динамике регистрировалось артериальное давление (АД); результаты однократного измерения АД сопоставлялись с результатами его суточного (холтеровского) мониторинга. Для оценки связи между состоянием психического здоровья и заболеванием сердечно-сосудистой системы использовался показатель «гемодинамический потенциал» (W_r). Психофизиологическое состояние оценивалось с помощью психологических методик теста Люшера и опросника САН. Проводился корреляционный анализ физиологических и психологических показателей с параметрами солнечной активности в дни и часы проведения обследования пациентов. Установлено, что психофизиологические и гемодинамические показатели у здоровых и больных ИБС имеют различную степень корреляции с гелиогеомагнитными параметрами в период низкой солнечной активности.

Ключевые слова: психофизиологические, гемодинамические показатели, гелиогеомагнитные параметры, здоровые люди, больные ИБС.

The purpose of the given work was studying of physiological indicators and psychological characteristics of healthy people and CAD patients in low activity of the Sun. During research following methods of an estimation have been used: in dynamics arterial pressure (AP) was registered. Results of unitary measurement the AP were compared with its results daily monitorings. For a communication estimation between a condition of mental health and diseases of cardiovascular system the indicator «haemodynamic potential» (W_r) was used. The psychophysiological condition was estimated psychological techniques of test Lusher and a questionnaire the «state of health, activity and mood». The correlation analysis of physiological and psychological indicators with parameters of solar activity days and hours of carrying out of inspection of patients was carried out. Researches have shown, that indicators of haemodynamics and the psychophysiological indicators received by us at healthy and sick CAD have various degree of correlation with helio-geomagnetic parameters in low solar activity.

Key words: psychophysiological indicators, helio-geomagnetic parameters, the healthy people, sick CAD.

Введение. К настоящему времени накоплено большое количество данных, убедительно доказывающих наличие связи между процессами, происходящими на Солнце, колебаниями магнитного поля Земли и увеличением числа заболеваний человека соматического и психогенного характера [1–4]. Установлено достоверное увеличение числа аффективных расстройств, психозов и обострений хронических психических заболеваний в дни гелиогеомагнитных возмущений [5, 6].

Инфаркты миокарда, возникающие при погодных аномалиях, отличаются более тяжелым течением, чаще сопровождаются осложнениями (кардиогенный шок, отек легких, разрыв миокарда) и повышенной летальностью [7]. Эти данные подтверждают существующее мнение о признании роли нервной и сердечно-сосудистой систем в развитии эффектов воздействий электромагнитных излучений искусственной и естественной природы на человека.

Сказанное свидетельствует о перспективности исследований взаимосвязи солнечной активности и жизнедеятельности человека. На этом пути традиционно существуют серьезные сложности, связанные с количественной оценкой физических факторов, действующих на человека.

Сравнительно недавно появилась возможность исследовать солнечную активность в реальном масштабе времени, благодаря информации, получаемой со специализированных метеорологических спутников, что и было использовано в данной работе.

Заметим, что пока не имеется достоверных критериев оценки степени чувствительности пациентов к действию гелиогеомагнитных факторов. Лишь некоторые авторы [6, 8–10] для оценки метеочувствительности больных предлагают использовать дневники самонаблюдения, в которых отражается субъективная оценка самим больным самочувствия, уровня активности и настроения. Эти данные сопоставляются с данными о гелиогеомагнитной обстановке за определенный период, что, в зависимости от степени корреляционной связи, позволяет судить о степени метеочувствительности больного. Описанный метод, конечно, отражает уровень чувствительности пациента к действию внешних факторов, но недостаточен из-за его субъективности. В связи с этим нами использован целый набор методов, позволяющих оценить субъективные механизмы восприятия и эмоций, тревожности, самочувствия, активности и настроения.

Для анализа связи физиологических характеристик нами выбраны параметры частоты сердечных сокращений и величины артериального давления. Наряду с этим мы использовали формулы для определения оптимального артериального давления в зависимости от возраста и минимального расхода энергии по перемещению крови.

Материалы и методы исследования. Проведена комплексная оценка показателей психофизиологического состояния здоровых людей и больных ишемической болезнью сердца в период низкой активности Солнца. В динамике изучены результаты, полученные с помощью психологических методик в период пребывания больных в специализированном кардиологическом стационаре в зависимости от параметров космической погоды.

Обследованы 144 человека, из которых 30 человек составили контрольную и 114 опытную группы. В контрольную группу включены практически здоровые студенты одного из гуманитарных вузов Санкт-Петербурга в возрасте 20–22 лет. Все обследованные этой группы не предъявляли жалоб на состояние здоровья, и при осмотре терапевтом у них не было выяв-

лено заболеваний внутренних органов. Все испытуемые обследованы дважды с интервалом 10 дней.

На базе кардиологической клиники Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе обследованы 114 больных, в том числе 86 мужчин и 28 женщин, из числа поступивших на стационарное лечение по неотложным показаниям и в плановом порядке по поводу ИБС. Средний возраст по группе составил $58,2 \pm 1,3$ года (мужчины — $56,5 \pm 1,4$ года; женщины — $65,6 \pm 2,2$ года). В группу исследования вошли пациенты с основным диагнозом ИБС — 78 человек ($60,4 \pm 0,3\%$) и ИМ — 36 человек ($39,6 \pm 0,6\%$). Многие больные ИБС имели осложненную форму течения болезни. Диагноз заболевания и наличие осложнений устанавливались на основании комплексного клинико-инструментального обследования квалифицированными врачами-кардиологами.

В процессе обследования в специализированном стационаре проводилось лечение по стандартной схеме в соответствии с рекомендациями Всероссийского общества кардиологов в зависимости от клинической формы заболевания. Двукратное обследование прошли 32 пациента с диагнозом ИБС (35,2%) с интервалом между обследованиями 5–7 дней, 6 пациентов (6,7%) были обследованы трижды с недельным интервалом, у одного больного данные получены в шести исследованиях (больной с тяжелой формой сердечной недостаточности, находящийся под постоянным наблюдением специалистов), остальные — обследовались однократно. Средняя продолжительность однократного физиологического и психологического исследования составляла 2 часа.

Все результаты обследования пациентов протоколировались по унифицированной схеме, при этом обязательно учитывались половозрастные и антропометрические данные, анамнез жизни и анамнез имеющегося заболевания, спектр сопутствующих заболеваний и преморбидный фон, на котором развивалось состояние, потребовавшее госпитализации.

Методы физиологического исследования. У всех испытуемых в динамике проводилось исследование частоты сердечных сокращений и сердечного ритма, а также регистрировалось артериальное давление (АД). Результаты однократного измерения АД сопоставлялись с результатами его суточного (холтеровского) мониторинга. Кроме того, использовался анализ показателей АД по формулам Жиркова–Голикова–Субботы (ZhGS) [11]. Формулы ZhGS позволяют вычислить значения АД, при которых расход энергии на перемещение крови по сосудам будет минимальным.

Для оценки связи между состоянием психического здоровья и заболеваниями сердечно-сосудистой сис-

темы использовался показатель «гемодинамический потенциал» (Wr) [12], который представляет собой произведение пульсового артериального давления на ЧСС. По клиническим показаниям проводились дополнительные инструментальные исследования.

Методы психологического исследования. Для оценки психофизиологического состояния применялись психологические методики: тест Люшера (вариант восьмицветного выбора [13]) и опросник САН [14]. Оценка качества жизни проводилась по оригинальному опроснику SF-36 [15, 16]. Личностные характеристики определялись по ТОБОЛ (личный опросник института им. В. М. Бехтерева) [11]. Оценка личностной и ситуативной тревожности выполнялась по опроснику Спилберга—Ханина [10].

Методы регистрации погодных параметров. Для анализа зависимости изменений показателей физиологического и психологического состояний больных изучаемой группы учитывались указанные ниже факторы земной и космической погоды. Проводился корреляционный анализ физиологических и психологических показателей с параметрами солнечной активности в дни и часы проведения обследования пациента. Источником данных по солнечной активности служили сведения Харьковской астрономической обсерватории и National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA), предоставляемые в режиме on-line, а также дополненные данными из архива сайта NOAA.

Все данные в обсерваторию поступали со спутников Geostationary Operational Environmental Satellite (GOES) в режиме реального времени с пятиминутным интервалом. Официальный центр США по прогнозу космической погоды — Центр Космического Окружения — Space Environment Center (SEC) поставляет данные о солнечных и геофизических явлениях, проводит исследования по солнечно-земной физике и разрабатывает способы прогноза солнечных и геофизических возмущений. SEC создан при Национальной Океанической и Атмосферной Администрации — National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA).

Для оценки взаимосвязи физиологических и психологических показателей с рентгеновским излучением Солнца у больных ИБС и больных с инфарктом миокарда были взяты графики, отражающие изменения рентгеновского излучения в динамике.

При расчете показателей рентгеновского излучения солнца учитывались следующие параметры: количество пиков за период психофизиологического исследования больных (2 часа) (1-й параметр); количество пиков рентгеновского излучения в сутки (2-й параметр); среднее значение мощности излуче-

ния в 2-часовой промежуток исследования (3-й параметр); среднесуточное значение мощности рентгеновского излучения (4-й параметр).

Все параметры рассчитывались по графикам в условных единицах. Существует небольшое отличие в графическом изображении рентгеновского излучения солнечной активности на сайтах Харьковской обсерватории и NOAA. В связи с этим был выработан универсальный подход в обчете параметров, который заключался в следующем: за единицу принималось одно деление логарифмической шкалы изменений активности излучения, начиная со значения 10^{-9} Вт/м².

Для оценки взаимосвязи психофизиологических показателей с геомагнитной активностью Солнца у больных ИБС и ИМ были взяты графики, отражающие степень геомагнитной активности, в частности планетарный индекс — K_p , который в исследовании рассчитывался по четырем параметрам, как и рентгеновское излучение.

Числовые показатели геомагнитной активности соответствовали представленным на сайтах единицам измерения планетарного индекса — K_p .

В соответствии с международным шкалированием рентгеновское излучение ниже 10^{-5} и геомагнитная активность Солнца при $K_p < 5$ расценивались как слабые.

Кроме того, для оценки гелиогеомагнитных воздействий на здоровых людей и больных ИБС были использованы средние расчетные значения показателей параметров солнечной активности и геомагнитной возмущенности:

- индекс радиоизлучения Солнца на волне 10,7 см (RF10.7);
- относительное зюрихское число солнечных пятен (zsn);
- суммарная площадь пятен солнечного диска (Area);
- количество новых вспышек за сутки (New);
- планетарные индексы A_p и K_p .

Для анализа использовались среднесуточные значения вышеуказанных параметров.

Статистические методы. Обработка результатов проводилась с помощью пакетов статистических программ, реализованных в Microsoft® Office Excel 2007 и Statistica-6,0. Наряду с расчетом парного t -критерия Стьюдента для связанных выборок, имеющих нормальное распределение, и другими параметрическими методами, применялись также методы непараметрической статистики: метод парных сравнений Вилкоксона, коэффициент Пирсона. Достоверность различия определяли вероятностью более 95%.

Результаты и их обсуждение.

Изменение физиологических и психологических характеристик обследованных здоровых людей под

влиянием гелиогеомагнитных факторов. При исследовании физиологических показателей у здоровых людей выявлена зависимость между значениями систолического АД и показателями гелиогеомагнитной активности, которые приведены в табл. 1.

Солнца на волне 10,7 см, суммарной площадью пятен солнечного диска и относительным шюрингским числом солнечных пятен) и активностью людей.

В целом, результаты исследования свидетельствуют, что у здоровых людей показатели сердеч-

Таблица 1

Корреляции показателей артериального давления и параметров гелиогеомагнитной активности у здоровых людей ($\rho < 0,05$)

Показатель	Кр-индекс	Ар-индекс	RF10.7	Area	New	zsn
Систолическое артериальное давление	0,598	0,509	0,597	0,442	0,599	0,583
Диастолическое артериальное давление	-0,003	-0,118	-0,013	-0,153	-0,003	-0,049

Результаты комплексного исследования сердечно-сосудистой системы с помощью критерия оценки по формуле Wright показало, что в группе здоровых он находится в области нормальных значений ($W_r < 400$). Результаты исследования корреляции значения показателя Wright и его составляющих с параметрами погоды приведены в табл. 2.

но-сосудистой системы и их психологические характеристики имеют достоверную корреляционную связь.

Изменение физиологических и психологических характеристик обследованных больных ишемической болезнью сердца под влиянием гелиогеомагнитных факторов. Полученные нами данные свидетель-

Таблица 2

Корреляции показателей гелиогеомагнитной активности и комплексного физиологического обследования у здоровых людей ($\rho < 0,05$)

Показатель	Кр-индекс	RF	Area	Zsn
Частота сердечных сокращений	0,233	0,201	0,245	0,302
Пульсовое артериальное давление	0,332	0,298	0,375	0,350
«Гемодинамический потенциал» (W_r)	0,303	0,235	0,263	0,318

Из данных таблицы видно, что расчетный показатель по формуле Wright и пульсовое артериальное давление имеют достоверную корреляционную связь с параметрами гелиогеомагнитной активности.

Результаты психологических исследований у здоровых людей не выявили достоверной разницы между двумя исследованиями ($\rho > 0,05$). Оценка связи психофизиологических показателей и гелиогеомагнитных параметров представлена в табл. 3.

ствуют, что изолированное исследование базовых физиологических параметров, характеризующих деятельность сердечно-сосудистой системы, в значительной мере зависит от возраста пациента и нозологической формы заболевания сердечно-сосудистой системы.

Корреляции показателей физиологических параметров и гелиогеомагнитной активности представлены в табл. 4.

Таблица 3

Корреляция показателей гелиогеомагнитных факторов и показателей опросника «Самочувствие, активность, настроение» у здоровых людей ($\rho < 0,05$)

Показатель	Кр-индекс	RF	Area	Zsn
Самочувствие	0,333	0,281	0,265	0,372
Активность	0,332	0,398	0,375	0,420
Настроение	-0,303	0,232	0,248	-0,328

Судя по параметрам данных, достоверные корреляционные связи существуют между показателями солнечной активности (индексом радиоизлучения

Из представленных данных следует, что параметры гемодинамики имеют различную степень корреляции с параметрами гелиогеомагнитной активности.

Значимая корреляция отмечена с параметрами систолического артериального давления и частично с пульсовым артериальным давлением. Для больных ИБС значения диастолического давления имеют прямую зависимость от суммарной площади пятен солнечного диска ($r=0,353$, $p<0,05$).

При повторном исследовании, проведенном через 7–10 дней после поступления в стационар, результаты существенно отличались. При первом предъявлении теста Люшера сохранялась достоверная связь параметров рентгеновского излучения и тревожности ($r=0,493$; $p<0,05$). Однако, в отличие от первого ис-

Таблица 4

Корреляция показателей гелиогеомагнитной активности и физиологических параметров сердечно-сосудистой системы у больных ИБС ($p<0,05$)

Показатель	Kp-индекс	RF	Area	Zsn
Частота сердечных сокращений	0,333	0,301	0,245	0,342
Систолическое артериальное давление	0,598	0,597	0,442	0,599
Диастолическое артериальное давление	0,233	0,113	0,353	0,111
Пульсовое артериальное давление	0,332	0,298	0,375	0,350
«Гемодинамический потенциал» (Wr)	0,333	0,295	0,263	0,348

Изменения психологических характеристик больных ишемической болезнью сердца. Результаты сравнительного исследования показателей теста Люшера в группах больных ИБС и ИМ не выявили существенных различий по изучаемым показателям ($p>0,05$) во время пребывания в стационаре. Обе группы характеризовались однотипными показателями теста Люшера как при первом, так и при втором исследовании.

Результаты корреляционного анализа показателей теста Люшера и параметров рентгеновского излучения. При первом обследовании наиболее значимые корреляции существуют между показателями тревожности и среднего значения показателя рентгеновского излучения на время исследования ($r=0,518$, $p<0,05$) и средней мощности излучения за сутки ($r=0,443$, $p<0,05$) для больных ИБС при первом предъявлении. Для больных ИМ достоверной связи этих показателей не выявлено. С другой стороны, для больных ИМ установлена достоверная связь между тревожностью и количеством пиков рентгеновского излучения в период исследования ($r=0,460$, $p<0,05$). По среднему значению показателя тревожности достоверная связь сохранялась в группе больных ИБС. В противоположность этому для больных ИМ установлена достоверная отрицательная связь с показателем гетерономности ($r=-0,395$, $p<0,05$) и положительная корреляционная связь с показателем стресса ($r=0,425$, $p<0,05$). Таким образом, результаты первичного обследования выявили у больных ИБС значительную зависимость показателей теста Люшера от общей интенсивности рентгеновского излучения. Для больных ИМ более типична связь результатов теста с количеством пиков излучения как во время исследования, так и в течение суток.

следования, корреляционная связь отмечалась с количеством пиков. Вегетативная нервная система у больных ИМ оказалась наиболее чувствительна к пиковым составляющим рентгеновского излучения, что следует из полученной корреляционной зависимости между показателем вегетативного коэффициента и параметром рентгеновского излучения — количеством пиков. При втором предъявлении теста Люшера установлена достоверная корреляционная связь тревожности у больных ИБС с количеством пиков на момент исследования ($r=0,420$; $p<0,05$) и за сутки ($r=0,518$; $p<0,05$). У больных ИБС появилась прямая зависимость показателя гетерономности от пиковых значений на момент исследования ($r=0,417$; $p<0,05$) и за сутки ($r=0,480$; $p<0,05$), а для больных ИМ — обратная зависимость этого показателя от тех же параметров ($r=-0,537$; $p<0,05$ и $r=-0,375$; $p<0,05$ соответственно).

Результаты корреляционного анализа показателей теста Люшера и геомагнитной активности. При первом исследовании тревожность у больных ИБС находится в отрицательной зависимости от среднего значения геомагнитной активности на момент исследования ($r=-0,465$, $p<0,05$), однако для больных ИМ влияние на состояние тревожности оказывает количество пиков за сутки ($r=0,386$, $p<0,05$). Максимальное значение планетарного Kp-индекса за сутки влияет на вегетативную нервную систему, что показывает высокий коэффициент корреляции этого параметра с показателями вегетативного коэффициента и баланса у больных обеих групп. Установлена достоверная отрицательная связь параметров геомагнитной активности с показателем гетерономности у всех обследуемых пациентов, в отличие от влияния рентгеновского излучения, где связь бы-

ла только у больных ИМ. Работоспособность и баланс личностных свойств у больных ИБС находился в прямой зависимости от геомагнитной активности по максимальной величине K_p -индекса за сутки ($r=0,421$, $\rho<0,05$ и $r=0,350$, $\rho<0,05$), больные ИМ показали обратную зависимость баланса личностных свойств с количеством пиков на момент исследования ($r=-0,443$, $\rho<0,05$).

Второе исследование у больных ИМ выявило достоверную связь по всем показателям теста Люшера с количеством пиков во время исследования. Максимальное значение этой зависимости отмечено у показателя вегетативного баланса ($r=-0,846$, $\rho<0,05$).

Результаты корреляционного анализа показателей по опроснику «Самочувствие, активность, настроение» с рентгеновским излучением. При первом исследовании у больных ИБС обнаруживается прямая зависимость самочувствия от пиковых значений во время исследования ($r=0,391$, $\rho<0,05$) и обратная — от параметра мощности излучения за сутки ($r=-0,376$, $\rho<0,05$) и средним значением на момент исследования ($r=-0,371$, $\rho<0,05$). В этой группе больных активность находится в прямой зависимости от количества пиков на момент исследования ($r=0,345$, $\rho<0,05$).

У больных ИМ только настроение зависит от мощности излучения за сутки ($r=0,364$, $\rho<0,05$).

Обследование в процессе лечения через 7–10 дней показало, что рентгеновское излучение влияет только на показатель активность как у больных ИБС, так и у больных с диагнозом ИМ, при этом выявлена обратная зависимость от параметров погоды. У больных ИБС показатель активности коррелирует с количеством пиков во время исследования ($r=-0,407$, $\rho<0,05$), у больных ИМ — со средним значением рентгеновского излучения на момент исследования ($r=-0,688$, $\rho<0,05$) и мощностью излучения за сутки ($r=-0,757$, $\rho<0,05$).

Результаты корреляционного анализа показателей по опроснику САН и геомагнитной активности. При оценке воздействия геомагнитной активности на больных выявлено влияние погодных условий на все психологические характеристики. У больных ИБС количество пиков на момент исследования влияют на самочувствие ($r=0,544$, $\rho<0,05$) и настроение ($r=0,428$, $\rho<0,05$), а количество пиков за сутки — на самочувствие ($r=0,485$, $\rho<0,05$). У больных ИМ достоверная обратная связь показателя настроения обнаружена не только с количеством пиков на момент исследования ($r=-0,471$, $\rho<0,05$), но и со средним значением геомагнитной активности на момент исследования ($r=-0,362$, $\rho<0,05$), а так-

же с максимальным среднесуточным значением K_p -индекса ($r=-0,542$, $\rho<0,05$). Показатель самочувствия у больных ИМ коррелирует с количеством пиков за сутки ($r=0,443$, $\rho<0,05$), а показатель активности находится в прямой зависимости от среднего значения параметра геомагнитной активности на момент исследования ($r=0,458$, $\rho<0,05$).

Анализ данных повторного обследования больных ИБС показал некоторое изменение зависимости по показателям. Активность больных ИБС находилась в обратной зависимости с количеством пиков во время исследования ($r=-0,594$, $\rho<0,05$) и с количеством пиков за сутки ($r=-0,583$, $\rho<0,05$), при первом исследовании показатель активности у больных ИБС не имел низкой корреляционной зависимости. Для больных ИМ самочувствие из прямой зависимости при первом исследовании приобретает обратную; при этом больные становятся чувствительными к другим составляющим геомагнитной активности (среднее значение геомагнитной активности на момент исследования $r=-0,454$, $\rho<0,05$ и максимальное среднесуточное значение K_p -индекса $r=-0,392$, $\rho<0,05$). Неизменной остается обратная зависимость настроения от параметра максимального среднесуточного значения K_p -индекса ($r=-0,420$, $\rho<0,05$).

Заключение. Итак, в результате проведенного корреляционного анализа психофизиологических показателей больных ишемической болезнью сердца с параметрами солнечной активности установлены следующие зависимости: происходит повышение тревожности и понижается стрессоустойчивость при воздействии солнечной активности, повышается тонус симпатической нервной системы при повторном обследовании больных в условиях стационара, происходит снижение концентрации, независимо от тяжести заболевания. При этом надо отметить, что группа пациентов с инфарктом миокарда чаще реагирует на резкие повышения мощности излучения (пики), а больные ишемической болезнью сердца — на колебание значений мощности. Существенно, что у больных этих двух групп по-разному проявляются личностные характеристики под влиянием солнечной активности. Об этом можно судить по показателю гетерономности: для больных ИБС — прямая зависимость от пиков (пассивность, зависимость), для больных ИМ — обратная (активность, независимость). Зависимость психологического показателя активности от рентгеновского излучения для больных ИБС меняется в динамике от прямой к обратной связи, но поскольку больные находятся в условиях стационара, этот факт не может быть расценен однозначно с точки зрения воздействия только солнечной активности.

Есть основание считать, что геомагнитная активность оказывает большее влияние на состояние больных ИБС, поскольку корреляционные зависимости психофизиологических показателей с параметрами погоды выше по значениям. К изменениям геомагнитной активности по полученным данным наиболее чувствительна вегетативная нервная система, что отражает показатель вегетативного коэффициента и баланса, причем динамический анализ этих показателей в зависимости от погоды выявил снижение симпатического тонуса вегетативной нервной системы для больных обеих групп. Для больных ИБС под воздействием геомагнитной активности даже малой интенсивности характерно изменение личностных особенностей, что отражают показатели гетерономности, концентричности и баланса личностных свойств. При геомагнитных воздействиях у больных ишемической болезнью сердца снижается настроение, у больных инфарктом миокарда ухудшается самочувствие. У больных хронической формой ИБС понижается активность.

Привлекает внимание то, что в группе больных ИБС возрастает степень корреляции показателей частоты сердечных сокращений и артериального давления со значениями солнечной активности. При этом выявляется корреляция не только систолического АД, как у здоровых людей, но и диастолического АД. Отчетливо проявляется возрастание значимости психологического исследования пациентов. Отмечено изменение психологических показателей в процессе лечения, которое характеризуется не только снижением, но и возрастанием метеозависимости. Эти результаты не могут не иметь значения в клинической практике. Выявлены наиболее чувствительные методики для оценки связи гелиогеомагнитных параметров и психофизиологического состояния больных ИБС.

Проведенное исследование и полученные при этом результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения влияния погодных факторов на человека в аспекте психосоматических изменений и заболеваний.

Литература

1. Агаджанян Н. А., Макарова И. И. Среда обитания и реактивность организма. — Тверь, 2001. — 176 с.
2. Рапопорт С. И., Малиновская Н. К., Ораевский В. Н. и др. Влияние колебаний естественного магнитного поля Земли на продукцию мелатонина у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. — 1997. — № 6. — С. 24–26.
3. Ораевский В. Н., Голышев С. А., Левитин А. Е. и др. Опыт исследования влияния гелиогеофизических факторов на организм человека // Международный симпозиум «Корреляции биологических и физико-химических процессов с солнечной активностью и другими факторами окружающей среды» (27 сентября — 1 октября 1993 г. Пушино). Тезисы докладов. — Пушино, 1993. — С. 137–138.
4. Стожаров А. Н. Экологическая медицина. — Минск, 2002.
5. Самохвалов В. П. Эффекты космофизических флуктуаций при психических заболеваниях // Проблемы космической экологии. — Л.: Наука, 1989. — Т. 65. — С. 65–80.
6. Жирков А. М., Шемелева Е. В., Каменева Е. Г. Элементы сложных систем при оценке влияния погодных факторов в экстренной медицине. Сб. тезисов международной конференции «Погода и биосистемы». — СПб., 2006. — С. 209–214.
7. Бобко Н. А., Лычак М. М., Ильин В. Н. и др. Влияние геомагнитных возмущений на частоту возникновения неотложных состояний // Мат-лы Международной конференции «Космическая погода: ее влияние на человека и биологические объекты», состоявшейся в Москве 17–18 февраля 2005 г. — М., 2006. — 136 с.
8. Атьков О. Ю., Рогоза А. Н. Исследование воздействия геомагнитных бурь на функциональное состояние человеческого организма // Корреляции биологических и физико-химических процессов с космическими и гелиогеофизическими факторами. — Пушино, 1996. — С. 37–38.
9. Пикин Д. А. Методы коррекции патологического воздействия геомагнитных возмущений у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1998. — 34 с.
10. Гурфинкель Ю. И. Ишемическая болезнь сердца и геомагнитная активность: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002. — 40 с.
11. Личко А. Е., Иванов Н. Я. Методика определения типа отношения к болезни // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1980. — № 8. — С. 1527–1530.
12. Wright T. A., Cropanzano R., Bonett D. G., Diamond W. J. The role of employee psychological well-being in cardiovascular health: when the twain shall meet // Journal of Organizational Behavior. — 2009. — Vol. 30, Is. 2. — P. 193–208.
13. Цыганок И. И. Полный тест М. Люшера в практике врача психофизиолога: учебные материалы. — СПб.: ВМедА, 2002. — 160 с.
14. Доскин В. А., Лаврентьева Н. А., Мирошников М. П., Шарай В. Б. Опросник САН. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // Вопросы психологии. — 1973. — № 6.
15. Ware J. E., Sherbourne C. D. The MOS 36 — item short form health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection // Medical Care. — 1992. — Vol. 30. — P. 473–483.
16. Ware J. E., Snow K. K., Kosinski M. et al. SF-36 health survey: Manual and Interpretation guide. — Boston, MA: The Health Institute, 1993.

17. Карандашев В. Н., Лебедева М. С., Спилбергер Ч. Изучение оценочной тревожности: руководство по использованию методики Ч. Спилбергера. — СПб.: Речь, 2003. — 80 с.
18. Костенко В. А., Ковальчук Е. Ю., Жирков А. М. Использование формул ZHG для оценки тяжести течения и исходов острой сердечной недостаточности // Мат-лы всероссийской конференции «Неотложные состояния при сердечнососудистых заболеваниях». — М., 2006. — С. 44.

Поступила в редакцию: 19.02.2014 г.

Контакт: Каменева Елена Геннадьевна. kameshka@bk.ru

Коллектив авторов:

Каменева Елена Геннадьевна — к. б. н., научный сотрудник отдела экологической физиологии ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, тел. 234-09-25; e-mail: kameshka@bk.ru.

Софронов Генрих Александрович — академик РАН, профессор, д. м. н., директор ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

Жирков Анатолий Михайлович — д. м. н., профессор, сотрудник отдела экологической физиологии ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

УДК 616-01/-099:616.3

ПРЕВЕНТИВНЫЕ АСПЕКТЫ ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОГО ПОДХОДА К ВНУТРЕННИМ БОЛЕЗНЯМ

К. А. Шемеровский, В. И. Овсянников

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

PREVENTIVE ASPECTS OF PRENOSOLOGICAL APPROACH TO INTERNAL MEDICINE

K. A. Shemerovskii, V. I. Ovsyannikov

Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
St.-Petersburg, Russia

© К. А. Шемеровский, В. И. Овсянников, 2014 г.

Представлена значимость донозологического подхода к профилактике различных внутренних болезней. Акцентировано внимание на чрезвычайно важной превентивной направленности донозологического подхода, предотвращающего само возникновение многих болезней. Донозологический подход способен непосредственно снижать как заболеваемость, так и смертность от многих болезней. Выделено два основных круга заболеваний (кишечная и внекишечная патология), которые могут быть предупреждены с помощью донозологического подхода. Уделено внимание хронофизиологическому аспекту донозологического подхода, позволяющему устранять функциональные отклонения от фундаментального околосуточного ритма кишечника. Раннее восстановление регулярности циркадианного ритма кишечника может способствовать профилактике возникновения кишечной патологии: язвенного колита и болезни Крона, дивертикулярной и геморроидальной болезней, полипоза толстой кишки и колоректального рака. Донозологический подход направлен также на профилактику возникновения внекишечной патологии: ожирения и метаболического синдрома, гипертонической болезни и атеросклероза, холелитиаза и варикозной болезни.

Ключевые слова: донозологический подход, профилактика, кишечная, внекишечная патология, функциональная брадиэнтерия.

The significance of prenosological approach to the prevention of many internal diseases is represented. Attention is focused on the essential preventive orientation of this approach, which prevents the emergence of many diseases. Prenosological approach can directly reduce incidence and mortality from many diseases. There are two main range of diseases (intestinal and extra intestinal pathology), which may be prevented using prenosological approach. Attention is paid to chronophysiological aspect of prenosological approach, allowing elimination of the functional deviations from circadian intestine rhythm. Early recovery of the regularity of the circadian rhythm of the intestine can help prevention of the occurrence of the intestinal pathology: ulcerative colitis and Crohn's disease, diverticular and hemorrhoid diseases, polyps, colon cancer, and colorectal cancer. Prenosological approach also aims to prevent the emergence of the extra intestinal pathology: obesity and metabolic syndrome, hypertension and atherosclerosis, cholelithiasis and varicose veins.

Key words: prenosological approach, prevention, intestinal, extra intestinal pathology, functional bradyenteria.

Донозологический подход в современной медицине является одним из ключевых подходов к профилактике практически всех внутренних болезней, включая одну из самых актуальных и грозных болезней для жителей Санкт-Петербурга — колоректальный рак [1–4].

Одним из подразделов донозологического подхода можно считать хронофизиологический подход, позволяющий диагностировать отклонения физиологических биоритмов от нормального уровня именно на функциональной — донозологической стадии патологии [5–8].

Донозологический подход является определяющим именно в профилактике внутренних болезней, так как направлен на диагностику самых ранних

(донозологических) стадий развития множества внутренних болезней. В настоящее время показано, что использование хрономедицинских методов в плане донозологической диагностики начальных (функциональных) стадий развития болезней позволяет выделить два основных круга патологии, инициированной нарушением циркадианного ритма кишечника в виде брадиэнтерии.

Первый круг различных видов патологии связан с пусковым влиянием функциональной брадиэнтерии на возникновение заболеваний кишечника (кишечная патология) [8–11].

Доказано, что функциональная брадиэнтерия, возникающая в виде функционального запора уже на первом году жизни, в процессе хронизации с возрас-

том может стать одной из главных причин инициации воспалительных заболеваний кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона). Язвенный колит, как правило, начинается с дистальных отделов толстой кишки (именно там, где скапливаются токсичные и канцерогенные вещества при замедлении эвакуаторной функции кишечника) в виде язвенного проктита (первая стадия неспецифического язвенного колита). Болезнь Крона проявляется преимущественным поражением слепой кишки (именно там, где долго скапливаются индолы, скатолы, фенолы и другие токсиканты при брадиэнтерии).

Фундаментальность донозологического подхода проявляется в том, что он направлен на самые существенные, самые ранние и, что чрезвычайно конструктивно, на реально устранимые моменты возникновения болезней — на ранние факторы риска патологии.

При исследовании основных факторов риска язвенного колита показано, что одним из самых значимых факторов риска неспецифического язвенного колита является брадиэнтерия в виде длительно предшествовавшего функционального хронического запора. Оказалось, что встречаемость брадиэнтерии в анамнезе больных язвенным колитом (что выявлялось по нерегулярности циркадианного ритма стула и сдвигу акрофазы этого ритма от оптимального утреннего периода) была практически 100%. То есть брадиэнтерия встречалась практически у всех больных неспецифическим язвенным колитом. Вместе с тем, такой фактор риска язвенного колита, как наследственная предрасположенность (или наличие больных колитом по семейному анамнезу), встречался только у 31% обследованных (рис. 1).

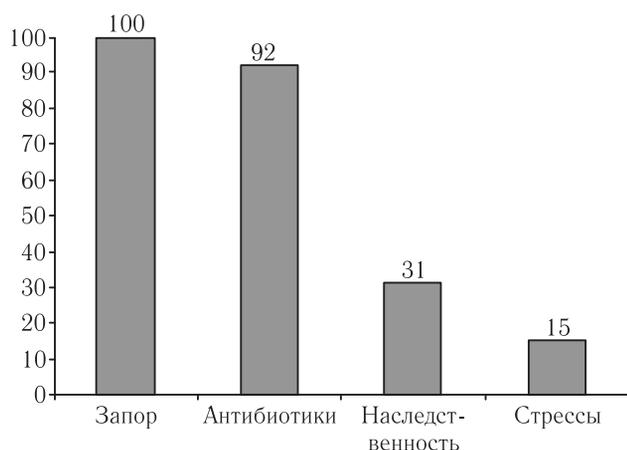


Рис. 1. Встречаемость основных факторов риска неспецифического язвенного колита, предшествовавших заболеванию.

Следовательно, нарушение регулярности циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в виде понижения частоты ритма дефекации ниже нормальной (меньше 7 раз в неделю) и смещения

акрофазы этого ритма (от оптимального утреннего периода — с 6:00 до 12:00) является существенно (почти в 3 раза) более значимым фактором риска язвенного колита, чем семейная предрасположенность.

Следует отметить, что злоупотребление антибиотиками (имевшее место у 92% обследованных больных колитом), как и брадиэнтерия в виде предшествовавшего колиту запора (у 100% больных колитом), встречалось существенно чаще, чем наследственная предрасположенность к язвенному колиту (у 31% больных колитом). Предшествование явных стрессорных событий (у 15% больных колитом) заболеванию колитом встречалось существенно реже, чем наследственная предрасположенность к язвенному колиту (31%).

Следовательно, основными факторами риска возникновения язвенного колита (помимо наследственности) являлись наличие брадиэнтерии и злоупотребление антибиотиками.

Донозологическое исследование основных факторов риска геморроидальной болезни, показало, что замедление циркадианного ритма кишечника в виде брадиэнтерии является одним из ключевых факторов риска геморроя. Из 155 обследованных пациентов, страдающих геморроем, брадиэнтерия была обнаружена у 104 больных (67%). Брадиэнтерия первой стадии (при частоте стула 5–6 раз в неделю) диагностирована у 50 из 104 больных (48%). Брадиэнтерия второй стадии (при частоте ректального ритма 3–4 раза в неделю) выявлена у 39 больных (38%). Брадиэнтерия третьей стадии (при частоте ректального ритма 1–2 раза в неделю) обнаружена у 15 из 104 больных (14%). Отсутствие утренней акрофазы циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника выявлено у 117 из 155 больных, т. е. у большинства пациентов (75%), страдающих геморроидальной болезнью. Семейная предрасположенность к заболеванию геморроем была обнаружена у 48% больных. Склонность к гиподинамии, определяемая по уровню физической активности (1–2 балла по 5-балльной шкале), обнаружена у 36 лиц, страдающих геморроем, что составило 23% обследованных лиц. Брадиэнтерия (как фактор риска геморроя) у больных геморроем встречалась существенно чаще, чем такой фактор риска, как семейная предрасположенность. Следовательно, функциональная патология кишечника в виде хронической брадиэнтерии (с частотой стула ниже 7 раз в неделю) являлась одним из доминирующих факторов риска возникновения геморроя.

Донозологический подход к профилактике болезней, основанный на раннем выявлении доминирующих факторов риска этих болезней, свидетельствует о возможности ранней профилактики геморроидальной бо-

лезни путем восстановления утренней акрофазы циркадианного ритма кишечника, которая является ключевым фактором регулярности кишечного биоритма.

В многочисленных эпидемиологических исследованиях показано, что функциональная брадиэнтерия (имевшая место в молодом возрасте в виде хронического запора) в возрасте после 40–60 лет может повышать риск предраковой патологии (полипоз толстой кишки). Кроме того, показано, что запор существенно (в среднем в 2,5 раза) повышает риск возникновения колоректального рака [4, 12]. Следует отметить, что колоректальный рак по данным Популяционного ракового регистра в Санкт-Петербурге в последние годы стал «лидером» онкологиче-

ского количества холестерина. В норме при регулярном ректальном ритме, без наличия брадиэнтерии, ежедневно выводится около 1000 мг холестерина, около 500 мг с желчными кислотами и около 500 мг со стеринами фекалий. Задержка элиминации избыточного холестерина способствует его накоплению в желчном пузыре (приводя к желчнокаменной болезни) и в артериальных сосудах (приводя к развитию атеросклероза).

Показано, что у лиц с брадиэнтерией (при частоте стула 2–6 раз в неделю) риск ожирения (24%) почти в 3 раза выше, чем у лиц с эуэнтерией (7%), а риск избыточной массы тела при брадиэнтерии (20%) в 2,8 раза выше, чем при эуэнтерии (7%) (табл. 1).

Таблица 1

Зависимость риска ожирения от регулярности ритма стула

Индекс массы тела	Процент обследованных лиц с регулярным ритмом стула (7 раз в неделю)	Процент обследованных лиц с нерегулярным ритмом стула (2–6 раз в неделю)
Норма (до 25 кг/м ²)	86	56
Избыток массы тела (от 25 кг/м ² до 30 кг/м ²)	7	20
Ожирение (свыше 30 кг/м ²)	7	24

ской патологии, так как ежегодно регистрируется более 2500 новых случаев рака толстой кишки, что превышает заболеваемость даже по раку молочной железы (около 2000 тысяч случаев в год). В 2007 году в Санкт-Петербурге было диагностировано 2672 новых случаев рака толстой кишки и 2203 случая рака молочной железы.

По данным Российского онкологического научно-го центра им. Н. Н. Блохина, в 2007 году в России заболеваемость раком толстой кишки составляла 54 738 новых случаев, а в 2011 году диагностировано 59 470 случаев колоректального рака (прирост заболеваемости составил 4732 случая).

Соответствующие данные для рака молочной железы в 2007 году составили 51865 случаев и в 2011 году — 52,5 тысячи случаев (прирост заболеваемости — около 600 случаев).

Донозологический подход, используемый для самой ранней своевременной диагностики функциональной брадиэнтерии (как доказанного фактора риска колоректального рака), может способствовать реальной профилактике органической колоректальной патологии, включая профилактику колоректального рака.

Второй круг внутренних болезней, триггером которых может выступать функциональная брадиэнтерия, представлен в виде внекишечной патологии.

Хроническая функциональная брадиэнтерия приводит к задержке выведения из организма избыточ-

Таким образом, хроническая функциональная брадиэнтерия, проявляющаяся замедлением частоты стула (ниже 7 раз в неделю), является существенным фактором риска ожирения, так как нерегулярность ритма стула повышает риск ожирения более чем в 3 раза.

Доказано, что у больных холелитиазом брадиэнтерия является в 2,9 раза более выраженным фактором риска (встречается у 62% пациентов), чем ожирение (встречалось у 21% больных) (табл. 2).

Таблица 2

Встречаемость брадиэнтерии и ожирения у больных холелитиазом

Регулярность ректального ритма		Масса тела	
Регулярный ритм (7 раз в неделю): 38% больных	Нерегулярный ритм (1–6 раз в неделю): 62% больных	Норма (до 25 кг/м ²): 79% больных	Ожирение (более 30 кг/м ²): 21% больных

Обнаружено, что у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей брадиэнтерия встречалась (97%) существенно чаще (более чем в 2 раза), чем семейная предрасположенность (45%) (рис. 2).

Хронофизиологическое исследование регулярности циркадианного ритма кишечника с одновременным определением уровня нервно-психической адаптации у 58 работающих медиков позволило выявить

следующие факты. Показано, что у лиц с эуэнтерией обнаружено два уровня нервно-психической адаптации (практически здоров — 47% и состояние донозологической — 53% лиц), а у субъектов с брадиэнтерией — 4 уровня адаптации (практически здоров — 22%, состояние донозологической — 22%, предпатология — 27% и патология — 29% лиц).



Рис. 2. Факторы риска развития варикозной болезни нижних конечностей.

подход) число лиц с брадиэнтерией II стадии тяжести уменьшилось с 21% до 12%, а общее число лиц с брадиэнтерией снизилось на 12% (с 56% до 44%).

Лечение пациентов, страдающих брадиэнтерией, способствовало повышению качества жизни на 20%. Исследование по тесту САН (Самочувствие, Активность, Настроение) показало следующие изменения. Если до лечения уровень качества жизни составлял 66% от максимально возможного, то после лечения (форлак в течение двух недель) уровень качества жизни повысился до 86% от максимально возможного.

Использование Форлакса у пациентов с запором приводило к повышению частоты стула практически у всех больных. При этом эффективность устранения запора зависела от исходной частоты стула. Форлак способствовал существенному повышению частоты стула (до 7 раз в неделю) у большинства пациентов, принимавших его в течение 2 недель. Следует отметить, что форлак был более эффективен у пациентов с первой и второй стадией запора — при частоте стула 5–6 и 3–4 раза в неделю. Чем

Таблица 3

Зависимость уровня психического здоровья от регулярности ритма кишечника

Уровни психического здоровья	Количество баллов по тесту «Нервно-психическая адаптация»	Число лиц с регулярным ритмом кишечника, %	Число лиц с нерегулярным ритмом кишечника, %
Практически здоров	До 20 баллов	8 (47%)	9 (22%)
Донозологическое состояние	21–30 баллов	9 (53%)	9 (22%)
Предпатологическое состояние	31–40 баллов	0	11 (27%)
Патологическое состояние	Более 40 баллов	0	12 (29%)

В табл. 3 представлены данные, демонстрирующие влияние регулярности ритма кишечника на психическое здоровье.

Таким образом, уровень психического здоровья существенно зависит от регулярности циркадианного ритма кишечника. У лиц с регулярным ритмом кишечника выявлено два уровня психического здоровья:

- 1) практически здоров;
- 2) донозологическое состояние.

Среди субъектов с нерегулярным кишечным ритмом также выявляются лица с третьим состоянием (предпатологическое состояние) и четвертым состоянием (патологическое состояние).

У субъектов с брадиэнтерией риск тревожных расстройств был повышен в 2,3 раза.

Возможность перевода брадиэнтерией в эуэнтерию показана в специальном исследовании [6] на слушателях третьего курса Военно-медицинской академии, у 56% из которых была диагностирована брадиэнтерия. Через месяц после информирования слушателей о циркадианном ритме кишечника (поведенческий

раньше начинается коррекция частоты стула, тем она эффективнее (рис. 3).

Выявлено, что эффективность лечения больных артериальной гипертензией при оптимальном положении акрофазы ритма стула (при утреннем опорожнении кишечника) была в 4 раза выше, чем у лиц с нарушенной акрофазой ритма стула (при отсутствии утреннего опорожнения кишечника).

Таким образом, донозологический подход с учетом хрономедицинского аспекта раннего выявления брадиэнтерией свидетельствует, что функциональная брадиэнтерия (кишечный десинхроноз) является существенным фактором риска как «кишечной патологии» (геморрой, колит, колоректальный рак), так и «внекишечных видов патологии» (ожирение, холелитиаз, варикозная болезнь, артериальная гипертензия).

На практике важна необходимость применения донозологического подхода каждым лечащим врачом у каждого курируемого пациента при всех видах патологии. В этом плане желательно использовать донозологический подход как для диагностики, так и для

лечения пациентов с любым видом патологии. Терапевту желательны обратить внимание на три основных аспекта донозологического подхода: диагностический, педагогический и собственно терапевтический.

Диагностический аспект донозологического подхода состоит в необходимости активно выявлять самые ранние проявления нарушений суточной регулярности

для профилактики кишечных и внекишечных осложнений хронического запора.

Запор I степени тяжести устраняется при соблюдении именно утреннего ритма дефекации (утренняя фаза опорожнения кишечника так же естественна и физиологична, как ночной сон). Физиологичность утренней фазы дефекации обусловлена тем, что пор-

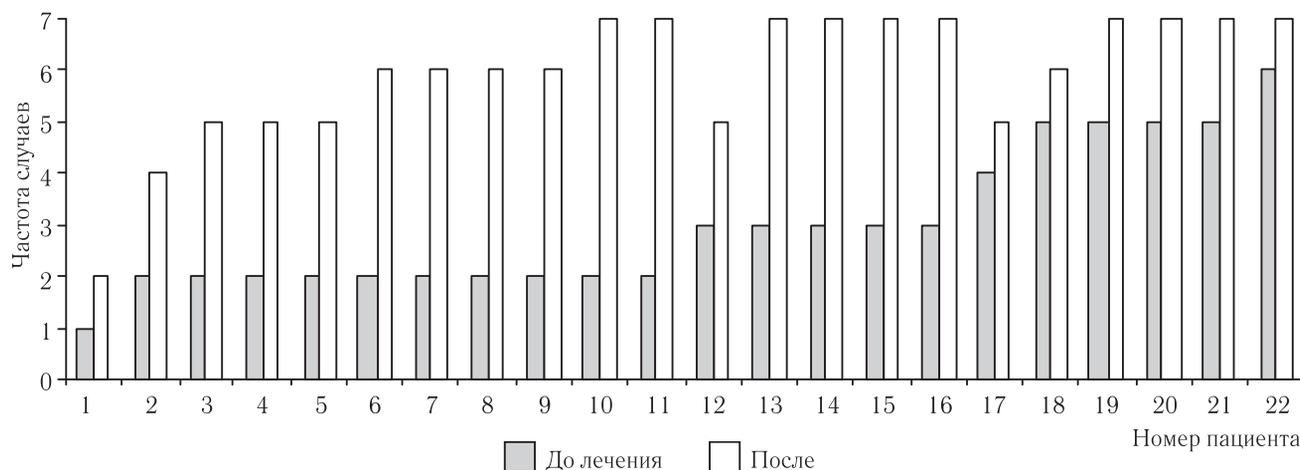


Рис. 3. Влияние форлакса на частоту стула обследованных пациентов.

в деятельности желудочно-кишечного тракта. Для этого врач при сборе анамнеза обязательно должен поставить два ключевых вопроса: «Сколько раз за 7 дней недели у Вас бывает стул?» и «В какое время суток обычно бывает стул?». Выявив нерегулярность в работе кишечника в виде отсутствия физиологически нормального ежедневного утреннего опорожнения кишечника (что характерно для большинства больных), врач непременно не должен стесняться вносить в диагноз заболевание «Запор» (которое имеет номер K59.0 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра). При частоте стула 5–6 раз в неделю ставится диагноз «запор I степени тяжести»; при частоте стула 3–4 раза в неделю — «запор II степени тяжести»; при частоте стула 1–2 раза в неделю — «запор III степени тяжести».

Педагогический аспект донозологического подхода к профилактике внутренних болезней состоит в том, что больного необходимо информировать о возможности возникновения кишечных и внекишечных осложнений хронического запора, одним из самых грозных осложнений которого является колоректальный рак. Кроме информирования, следует обучать пациентов с нерегулярным ритмом стула обязательно вести дневник питания и опорожнения кишечника хотя бы за неделю до посещения врача. Такой дневник помогает врачу точно диагностировать стадию тяжести запора и модифицировать диету для его устранения.

Практически важным для терапевтов является терапевтический аспект донозологического подхода

ция кала, готовая к дефекации, готовится именно за период ночного сна, в течение которого совершается 5–7 мощных пропульсивных проксимодистальных двигательных актов, заполняющих дистальные участки толстой кишки. Соблюдению утреннего ритма дефекации способствуют три основных фактора здорового образа жизни: адекватное питание (минимум 5 раз в день, минимум 500 г овощей и фруктов, около 2–2,5 л жидкости), достаточная двигательная активность (минимум 30 мин быстрой ходьбы ежедневно) и полноценный ночной сон (начинающийся до полуночи и продолжительностью около 8 часов).

Запор II степени тяжести (кроме указанных выше мер), если диета, двигательная активность и достаточный сон в течение 2–4 недель нормализации образа жизни были не совсем эффективны, может быть устранен, назначением безвредных и эффективных слабительных средств. Такими средствами в настоящее время признаны (для молодых, беременных, пожилых пациентов) полиэтиленгликоль в виде форлакса или лактулоза в виде дюфалака.

Преимущества форлакса состоят в том, что он не метаболизируется и не всасывается в кровь, а только увеличивает объем каловых масс за счет удержания молекул воды в полости кишечника, что способствует восстановлению физиологического (утреннего) циркадианного ритма дефекации.

Дюфалак обладает следующими преимуществами: способствуя нормализации ритма дефекации, он является пищевым субстратом для полезной микро-

флоры кишечника, а также способствует профилактике патологии печени путем уменьшения поступления аммиака через энтерогепатическую циркуляцию (профилактика печеночной энцефалопатии).

Следует подчеркнуть, что для лечения больных хроническим запором надо избегать применения препаратов сенны, поскольку доказано морфологически, что лаксативы, содержащие сенну, при длительном употреблении приводят к повреждению межмышечных ганглиев нейронной сети толстой кишки, приводя к еще более грозному виду патологии — приобретенной болезни Гиршпрунга (толстокишечный аганглиоз).

При выявлении запора III степени тяжести (при частоте стула 1–2 раза в неделю) больной должен быть дополнительно обследован для исключения органической патологии толстой кишки (полипоз, дивертикулез, язвенный колит, болезнь Крона, колоректальный рак и др.), ему должна быть назначена консультация проктолога, эндоскописта, гинеколога. Если органические виды патологии исключены,

больным, преимущественно женщинам после 55 лет, у которых длительный прием традиционных слабительных средств не приводит к устранению резистентных запоров, рекомендуют прокинетики пруклоприд (резолор).

Таким образом, можно констатировать три основных превентивных аспекта донозологического подхода к ранней диагностике и лечению внутренних болезней:

1) необходимость профилактической диагностики и коррекции самых ранних отклонений от физиологически оптимальной регулярности циркадианного ритма кишечника;

2) возможность использования апробированного метода хроноэнтерографии для самой ранней диагностики брадиэнтерии как доказанного фактора риска кишечных и внекишечных внутренних болезней;

3) профилактическое использование обнаруженной и доказанной закономерной зависимости физиологической регулярности циркадианного ритма кишечника от своевременности акрофазы этого ритма.

Литература

1. Захарченко М. П., Захарченко М. М., Захарченко В. М. и др. Проблема донозологической коррекции состояния здоровья при формировании здорового образа жизни // *Донозология и здоровый образ жизни*. — 2012. — № 2 (11). — С. 65–70.
2. Захарченко М. П., Щербук Ю. А., Берзин И. А., Захарченко В. М. Диагностика типа реагирования на физическую нагрузку у спортсменов // *Донозология-2011. Здоровый образ жизни и вредные для здоровья факторы: мат-лы седьмой международной научной конференции, 15–16 декабря 2011 г.* — С. 258–259.
3. Шемеровский К. А. Донозологическая диагностика и рациональная терапия кишечной брадиаритмии // *Донозология и здоровый образ жизни*. — 2011. — № 2 (9). — С. 54–62.
4. Шемеровский К. А. Запор — фактор риска колоректального рака // *Клиническая медицина*. — 2005. — № 2. — С. 60–64.
5. Шемеровский К. А. Хроноэнтерография — мониторинг околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2002. — Т. 133, № 5. — С. 582–584.
6. Шемеровский К. А., Шабанов П. Д. Поведенческий аспект циркадианного ритма функционирования кишечника // *Механизмы функционирования висцеральных систем VII Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 160-летию со дня рождения И. П. Павлова*. — 2009. — С. 451–452.
7. Halberg F., Watanabe H. *Chronobiology and Chronomedicine*. — Tokio, 1992.
8. Halberg F., Cornelissen G., Shemerovskiy K. A. From Pavlov's time coding and conditioned reflexes to a Chronophysiology of human nutrition // *Romanian J. Physiology*. — 1995. — Vol. 32, № 1–4. — P. 97–106.
9. Kotake K., Koyama Y, Nasy J. et al. Relation of Family history of cancer and enviromental factors to the risk of colorectal cancer: a case-control study // *Japanese J. Clin. Oncol*. — 1995. — Vol. 25. — P. 195–202.
10. Sharma S., Longo W. E., Baniadam B. Colorectal manifestations of endocrine disease // *Diseases of Colon and rectum*. — 1995. — Vol. 38. — P. 318–323.
11. Shemerovskiy C. Chronobiologic Principle of Premature Ageing Prevention // *Advances in Gerontology*. — 2000. — Vol. 5, № 226. — P. 79.
12. Talley N. J., Lasch K. L., Baum C. L. Хронический запор и сопутствующие состояния: пробелы в понимании проблемы // *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. — 2009. — Т. 2, № 6. — С. 446–456.

Поступила в редакцию: 07.02.2014 г.

Контакт: Шемеровский Константин Александрович. constshem@yandex.ru

Коллектив авторов:

Шемеровский Константин Александрович — д. м. н., сотрудник отдела физиологии висцеральных систем ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

Овсянников Владимир Иванович — д. м. н., профессор, заведующий лабораторией адаптивной регуляции висцеральных функций ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

УДК 613.953.1-053.2 (083.1)

АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ И НАСЫЩЕННОСТИ ЖЕЛЕЗОМ И МЕДЬЮ ЛАКТОФЕРРИНА В МОЛОКЕ У ЖЕНЩИН С ПЕРВОГО ДНЯ И ДО 5 ЛЕТ ЛАКТАЦИИ

В. А. Костевич, А. В. Соколов, Е. Т. Захарова, В. Б. Васильев

Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

ANALYSIS OF LACTOFERRIN CONCENTRATION AND IRON/COPPER SATURATION IN BREAST MILK WOMEN FROM DAY 1 TO 5 YEARS OF LACTATION

V. A. Kostevich, A. V. Sokolov, E. T. Zakharova, V. B. Vasilyev

Research Institute of Experimental Medicine, NW Branch of RAMS, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Вопрос о целесообразности грудного вскармливания после одного года широко обсуждается на конференциях консультантов по грудному вскармливанию и педиатров. Целью данного исследования было определение содержания лактоферрина (ЛФ) и его насыщенности железом и медью в образцах молока женщин Санкт-Петербурга. На добровольной основе 15 женщин на протяжении 2 лет лактации собрали образцы грудного молока (более 7000 образцов), в которых проанализировано содержание ЛФ. В 384 образцах грудного молока (по 100 мл) было изучено содержание ЛФ, а также его насыщение железом и медью после препаративного выделения. Насыщение ЛФ железом составляло от 6 до 9%, медью — от 2 до 3%. В течение первой недели лактации концентрация ЛФ в молозиве составляла 2–8 мг/мл, далее концентрация ЛФ постепенно снижалась и к концу первого года лактации составляла от 0,5 до 2 мг/мл. На протяжении второго года лактации концентрация ЛФ составляла 0,5–1 мг/мл. На сроках лактации свыше двух лет мы получили всего 24 образца с рекордными сроками до пяти лет лактации. В них содержание ЛФ составляло от 2 до 5 мг/мл, т. е. по содержанию ЛФ такое молоко было близко к молозиву. Оценка объема позднего молока позволяет предположить, что ежедневно ребенок получает с ним более 50 мг ЛФ, что близко к терапевтической дозе ЛФ для больных онкологическими заболеваниями. Результаты данного исследования ставят под сомнение распространенную среди педиатров Санкт-Петербурга точку зрения, что в грудном молоке после первого года лактации не содержится полезных для ребенка веществ.

Ключевые слова: лактоферрин, грудное молоко, молозиво, железо, медь.

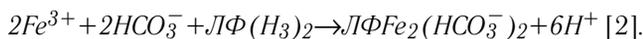
Breast feeding of children older than one year is widely discussed in pediatric circles. Our aim was to study the concentrations of lactoferrin (LF) and its saturation with iron and copper in breast milk of women residing in Saint-Petersburg. Fifteen women that kept lactating for 2 years voluntarily provided samples of breast milk (over 7000 samples) in which LF was assayed. LF concentration was measured in 384 samples (100 ml) of breast milk and, upon the protein's isolation, its saturation with iron and copper were established. Saturation of LF with iron and copper varied from 6 to 9% and from 2 to 3%, respectively. During the first week of lactation LF content in colostrum was 2–8 mg/ml, after which its concentration decreased gradually to 0,5–2,0 mg/ml by the end the 12th month. During the next 12 months it was 0,5–1,0 mg/ml. Only 24 samples were obtained from women lactating over 2 years, the longest term being 5 years. LF content in those samples was 2–5 mg/ml, which resembled colostrum. Considering average amounts of breast milk fed by lactating women to their children, a rough estimate shows that a child receives over 50 mg LF daily, which is close to curative doses of LF used in treatment of patients with tumors. Our results call in question the viewpoint, widely accepted by pediatricians of St.-Petersburg, i.e. that after the first year of lactation breast milk contains no valuable components.

Key words: lactoferrin, breast milk, colostrum, iron, copper.

Введение. Впервые лактоферрин (ЛФ) молока был описан в 1939 году [1]. ЛФ входит в семейство трансферринов и, подобно другим представителям этого семейства, трансферрину и овотрансферрину, состоит из двух гомологичных долей: N- и C-долей, названных соответственно концом полипептидной цепи

ЛФ. Такое «двудольное» строение обеспечивает ЛФ ряд удивительных динамических свойств в отношении связывания металлов переходной группы. Расщелина в каждой из долей ЛФ соответствует классическим двухдоменным связывающим белкам, общим для обширного семейства бактериальных периплазматичес-

ких белков, участвующих в транспорте ионов и других малых молекул. Каждая молекула ЛФ прочно связывает два иона Fe^{3+} . Образование комплекса с ионами Fe^{3+} идет в присутствии бикарбонатных ионов:



Константа связывания для иона Fe^{3+} составляет $\approx 10^{20} M^{-1}$, а для Fe^{2+} только $\approx 10^3 M^{-1}$. Связанный атом примерно на 10 \AA углублен внутрь белковой глобулы, что объясняет прочность комплекса ЛФ с Fe^{3+} [3]. Металлосвязывающий сайт ЛФ обладает сродством к широкому спектру ионов, широко варьирующих по размеру и степени окисления (от +2 до +5): Zn^{2+} , Cr^{3+} , Co^{3+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , VO^{2+} , VO_2^+ , ионы лантаноидов и Th^{4+} [4]. Лигандами для ионов меди служат те же боковые цепи аминокислот, что и для ионов железа. Положение атомов меди смещено по сравнению с атомами железа на $1,0 \text{ \AA}$ в N-доле и на $0,3 \text{ \AA}$ в C-доле. Разница размера и заряда между Cu^{2+} и Fe^{3+} приводит к довольно слабому смещению атомов в аминокислотах, лигандирующих ион металла, которое не влияет на структуру белка в целом. Последнее, кроме данных кристаллографии, подтверждается способностью Cu^{2+} ЛФ связываться с лактоферриновым рецептором [5]. Несмотря на идентичность аминокислотных лигандов в металлосвязывающих сайтах ЛФ и трансферрина, ионы железа сильнее связываются с ЛФ. Полагают, что одна из причин этого состоит в том, что соединяющий N- и C-доли пептид в ЛФ принимает конформацию α -спирали, тогда как в трансферрине этот участок имеет менее упорядоченную структуру из-за присутствующих в нем остатков пролина. Еще одним фактором, влияющим на прочность связывания Fe^{3+} , является взаимодействие между долями [4].

Лактоферрин в большом количестве содержится в молозиве (7 мг/мл) и грудном молоке (1–4 мг/мл) [6]. Кроме того, этот белок обнаружен в различных секретах экзокринных желез, включая слезную жидкость (1 мг/мл), слюну (10–32 мкг/мл, достигает 14 мг/мл при паротите), семенную жидкость (1 мг/мл), цервикальную слизь (370 мкг/мл), бронхиальную слизь (1 мг/мл), желчь (20 мкг/мл) и панкреатический сок, уровень ЛФ в котором меняется при различных заболеваниях поджелудочной железы. ЛФ обнаружен также в секреторных гранулах нейтрофильных лейкоцитов. Следует отметить, что только для человека описано высокое содержание ЛФ и в молоке, и в гранулах нейтрофилов, тогда как у других видов млекопитающих содержание ЛФ может быть значительно ниже.

Грудное молоко содержит 0,26–0,73 мкг/мл железа. Из этого количества до 46% связано с жировы-

ми фракциями, преимущественно с наружной мембраной, окружающей жировую глобулу, включающую ксантин-оксидазу и щелочную фосфатазу; небольшая доля связана с казеином, 18–56% связано с высокомолекулярными фракциями и только 1–4% — с ЛФ. Лишь 6–8% ЛФ насыщено железом, т. е. большая часть ЛФ находится в апо-форме [7].

Лактоферрин можно считать белком из категории «moonlight proteins», имеющих две и более различных функций [8]. Поскольку конкретные физиологические эффекты ЛФ достигаются посредством нескольких молекулярных механизмов, ряд интересных свойств ЛФ, обеспечивающих сочетание уникальных функций в данной молекуле, удобнее рассматривать, пользуясь схемой (рисунок).

С учетом безусловной важности железа как микроэлемента высокое содержание ЛФ в молоке человека указывает на роль этого белка в адсорбции железа у новорожденных. Рецепторы для ЛФ выявлены на поверхности слизистой оболочки тонкого кишечника человека, макаки резус, свиньи и мыши [9]. Предполагается, что роль ЛФ при вскармливании заключается в маскировании железа в молоке [10]. Это подтверждается экспериментами по вскармливанию младенцев молоком, содержащим ЛФ, и искусственно освобожденным от ЛФ. Поглощение железа было выше при вскармливании молоком, лишенным ЛФ, что подтверждает роль ЛФ как белка, ограничивающего потребление железа новорожденными, а не способствующего его усвоению [11]. Тезис Либиха об ограничении роста питательным фактором, находящимся в «наибольшем недостатке», применим и к патогенным микробам.

В связи с этим ЛФ выступает как фактор, лимитирующий содержание в среде железа, доступного для микроорганизмов. Связывая ионы железа и других металлов переменной валентности из среды и из поверхностных структур оболочек микроорганизмов, ЛФ лишает последние жизненно важных микроэлементов, входящих в состав цитохромов дыхательной цепи, каталаз, пероксидаз и супероксиддисмутаза, и снижает их резистентность к токсическому действию реактивных производных кислорода. Бактерицидное действие на энтеропатоген *Escherichia coli* [12], микрофлору — *Streptococcus mutans*, *S. salivarius*, *S. mitis*, *S. pneumoniae*, *Vibrio cholerae* 5698, *Pseudomonas aeruginosa* [13] присуще только свободному от железа ЛФ — апо-ЛФ. Создание таким белком железодефицитной среды препятствует хронической инфекции легких патогеном *Pseudomonas aeruginosa* [14], поскольку направленное движение микроорганизмов разобщается, что препятствует образованию микроколоний.

к ювенильному периодонтиту. Указанные варианты ЛФ не отличались по способности связывать ионы железа и по антибактериальной активности в отношении грамотрицательной бактерии *Actinobacillus actinomycesetemcomitans*. Однако ЛФ-R29 практически не проявлял бактерицидной активности против грамположительных бактерий *Streptococcus mutans* и *S. mitis* и не обладал транскрипционной активностью, в отличие от ЛФ-K29 [22].

Предположение о наличии у ЛФ транскрипционной активности возникло после того, как стало известно, что ЛФ связывается с ДНК с $K_d \approx 10^{-8}$ М, тогда как взаимодействие ДНК с гистонами характеризуется $K_d \approx 10^{-7}$ М. В 1995 году показана сиквенс-специфическая активация транскрипции под действием ЛФ [23]. Методом амплификации рандомных последовательностей ДНК, коиммунопреципитировавших с ЛФ, выявлено несколько консенсусных последовательностей, названных LBS (*lactoferrin binding sites*): GGCACCTT(G/A)C, TAGA(A/G)GATCAAA, АСТАСАГТСТАСА. Следует отметить, что, хотя ЛФ активировал транскрипцию репортерных генов в трансфецированных клетках, за несколько лет не было найдено прямых генов-мишеней для ЛФ у эукариот. В 2002 году группа корейских исследователей показала прямую активацию гена интерлейкина-1 β при связывании ЛФ с LBS в 5'-фланкирующей области [24]. Для активации транскрипции было достаточно N-концевого участка ЛФ, протяженностью 90 а. о., ответственного за связывание ДНК, тогда как остальная часть молекулы не вызывала активации транскрипции.

Лактоферрин препятствует ряду провоспалительных эффектов ЛПС: во-первых, он нейтрализует ЛПС [25], во-вторых, конкурируя с сывороточным ЛПС-связывающим белком, ЛФ препятствует связыванию ЛПС с mCD14 на поверхности макрофагов [26], в-третьих, ЛФ ингибирует продукцию активных форм кислорода нейтрофилами, блокируя связывание ЛПС с L-селектином [27], наконец, препятствуя образованию комплекса растворимого CD14 с ЛПС, ЛФ ингибирует секрецию IL-8 эндотелиальными клетками [28]. Показано, что ЛФ препятствует *in vivo* кожным и легочным аллергическим реакциям [29, 30]. Сверхэкспрессия ЛФ во время аллергических реакций, вероятно, препятствует продукции фактора некроза опухоли- α [30]. Лактоферрин обезоруживает тучные клетки, ингибируя триптазу, химазу и катепсин G [31]. В структуре ЛФ также выявлен цистатиновый мотив Y679-K695 (см. рисунок), способный ингибировать катепсин L и, вероятно, цистеиновые протеиназы бактерий и вирусов [32]. В последние годы были проведены исследования,

подтверждающие возможность использования ЛФ как стимулятора роста костной ткани *in vivo*. В частности, ЛФ стимулирует дифференцировку и уменьшает апоптоз остеобластов [33]. Кроме того, доза 4 мг ЛФ в 4 раза усиливала формирование костной ткани у мышей. Рекомбинантные ЛФ человека и коровы практически не отличались по эффективности стимуляции [33]. Действие ЛФ опосредовано митогенным белком, подобным рецептору липопротеинов низкой плотности (LRP1) через p42/44 MAPK сигнальный путь [34].

Целью нашей работы было исследование содержания ЛФ и оценка его насыщения железом и медью у женщин Санкт-Петербурга в зависимости от срока лактации.

Материалы и методы исследования. В работе использовали окрашенные маркеры молекулярной массы («BioRad», США), CM-Сефадекс С-50 и Sephadex G-75 Superfine («Pharmacia», Швеция), акриламид, метиленбисакриламид, тетраметилэтилендиамин, мединал, веронал («Reanal», Румыния), полный и неполный адьюванты Фрейнда, глицерин, Кумасси R-250, персульфат аммония, трис («Serva», Германия), глицин, SDS («Sigma», США). PBS (phosphate buffer saline) — 0,15 М NaCl, pH 7,4, 1,9 мМ Na₂HPO₄/8,1 мМ NaH₂PO₄.

Для скрининга концентрации ЛФ в период от 1 дня до 2 лет лактации использовали пробы грудного молока (по 1,5 мл, всего 7224 образца) от 15 женщин (1–7-й дни лактации), добровольно собиравших образцы каждый день лактации. С помощью социальной сети ВКонтакте мы организовали группу «Мамочки знают свой лактоферрин», где предложили кормящим матерям Санкт-Петербурга добровольно предоставлять по 100 мл грудного молока для исследования содержания ЛФ, а также его насыщения железом и медью после препаративного выделения. Пробы грудного молока делипидировали с помощью двукратного центрифугирования при 500 g и 15 000 g (4° С) в течение 10 минут.

ЛФ выделяли из грудного молока с помощью ионообменной хроматографии на CM-Сефадексе и гель-фильтрации на Сефадексе G-75 Superfine [35]. Гомогенность ЛФ подтверждалась с помощью SDS-электрофореза в ПААГ [36]. Концентрацию ЛФ оценивали методом ракетного иммуноэлектрофореза, погрешность метода не превышала 2% [37]. Насыщение ЛФ железом и медью определяли с помощью атомно-адсорбционной спектроскопии (AAAnalyst 600, Perkin Elmer).

Результаты и их обсуждение. В ходе первичного скрининга нами проанализировано 7224 образца грудного молока от 15 жительниц Санкт-Петербур-

га при ежедневном отборе проб с 1-го дня до 2 лет лактации (табл. 1). Регулярный сбор образцов для анализа в большинстве случаев начинался спустя 1 месяц. В молозиве в течение первой недели лактации концентрация ЛФ составляла 2–8 мг/мл, далее концентрация ЛФ постепенно понижалась и к первому году лактации составляла от 0,5 до 2 мг/мл. В период от 1 года до 2 лет лактации концентрация ЛФ составляла 0,5–1 мг/мл. Для исследования на-

Наиболее интересно, на наш взгляд, выявленное увеличение концентрации ЛФ на поздних сроках лактации. Учитывая, что такой ЛФ на 90% находится в апо-форме, он может проявлять свои антимикробные свойства, а также свойства физиологического миметика гипоксии [38], способствующего адаптации к стрессу. В пользу последнего соображения говорят наши исследования, показавшие, что при введении апо-ЛФ животным *per os* с водой либо с обедненным по ЛФ молоком коровы происходит стабилизация адаптивно-го транскрипционного фактора — гипоксия-индуцибельного фактора 1- α [38].

Тот факт, что ЛФ, кроме ионов железа, может также связывать ионы меди, редко обсуждается в литературе. Одной из предпосылок для насыщения ЛФ ионами меди может быть его комплексообразование с медь-содержащим белком церулоплазмином [39], который в условиях окислительного стресса может передавать ионы меди ЛФ [40]. Учитывая, что концентрация меди в грудном молоке практически не изменяется в зависимости от срока лактации и составляет около 1 мг/л молока [41], несложно рассчитать, что с ЛФ может быть связано до 10% меди грудного молока.

Оценка объема позднего молока позволяет предположить, что ежедневно ребенок получает с ним более 50 мг ЛФ, что близко к терапевтической дозе лактоферрина для больных онкологическими заболеваниями [42]. Результаты данного исследования

Таблица 1

Пределы концентрации лактоферрина при анализе образцов грудного молока 15 жительниц Санкт-Петербурга при ежедневном сборе

Период лактации	Концентрация ЛФ, мг/мл	Число образцов по 1,5 мл
1 неделя	2,0–8,0	105
2–4 неделя	1,5–4,0	315
1–6 месяцев	0,5–2,0	2236
7–12 месяцев	0,25–2,0	2202
1–2 года	0,5–1,0	2386

сыщения ЛФ ионами железа и меди нами был организован сбор образцов грудного молока (по 100 мл), из которых препаративно выделяли гомогенный ЛФ, с последующей оценкой его насыщения железом и медью (табл. 2). Концентрации ЛФ на различных сроках лактации в образцах, собранных от 360

Таблица 2

Пределы концентрации лактоферрина и его насыщения железом и медью при анализе образцов грудного молока 384 жительниц Санкт-Петербурга при разовом сборе образцов по 100 мл

Период лактации	Концентрация ЛФ, мг/мл	Число образцов по 100 мл	Насыщение ЛФ ионами железа, %	Насыщение ЛФ ионами меди, %
1 неделя	2,0–8,0	67	7–9	2–3
2–4 неделя	1,5–4,0	104	6–9	2–3
1–6 месяцев	0,5–2,0	102	7–9	2–3
7–12 месяцев	0,25–2,0	55	6–8	2–3
1–2 года	0,5–1,0	32	7–9	2–3
2–5 лет	2,0–5,0	24	6–9	2–3

женщин, входила в пределы, определенные для 15 женщин при первичном скрининге. При этом нами дополнительно получено 24 образца грудного молока на сроках от 2 до 5 лет лактации, в которых содержание ЛФ было сопоставимо с интервалом концентраций, характерных для молозива (первая неделя лактации). Степени насыщения ЛФ ионами железа и меди практически не отличались на разных сроках лактации и составляли 6–9% и 2–3% соответственно.

и многообразии защитных свойств ЛФ, освещенное во введении, ставят под сомнение распространенную среди педиатров Санкт-Петербурга точку зрения, что в грудном молоке после первого года лактации не содержится полезных для ребенка веществ.

Исследование поддержано грантами РФФИ № 13-04-01191, МК-6062.2014.4 и программой РАМН «Протеом человека». Выражаем благодарности объединению консультантов по грудному вскармливанию «Азбука материнства», Центру обу-

чения и поддержки семьи Мама-Сити, группе под- а также всем женщинам Санкт-Петербурга, участво-
держки грудного вскармливания «Молочные феи», вавшим в данном исследовании.

Литература

1. Sorensen M., Sorensen M. P. L. The proteins in whey // *Compt. Rend. Trav. Lab. Carlsberg.*— 1939.— Vol. 23.— P. 55–59.
2. Masson P. L. La Lactoferrine. Proteine des Secretions Externes et des Leucocytes Neutrophiles / ed. S. A. Arsacia.— Brussels, 1970.
3. Baker E. N., Rumball S. V., Anderson B. F. Transferrins: Insights into structure and function from studies on lactoferrin // *Trends Biochem. Sci.*— 1987.— Vol. 12.— P. 350–353.
4. Baker E. N. Structure and reactivity of transferrins // *Adv Inorg Chem.*— 1994.— Vol. 41.— P. 389–463.
5. Baker H. M., Baker E. N. Lactoferrin and iron: structural and dynamic aspects of binding and release // *Biometals.*— 2004.— Vol. 17.— P. 209–216.
6. Houghton M. R., Gracey M., Burke V. et al. Breast milk lactoferrin levels in relation to maternal nutritional status // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*— 1985.— Vol. 4.— P. 230–233.
7. Fransson G. B., Lonnerdal B. Iron in human milk // *J. Pediatr.*— 1980.— Vol. 96.— P. 380–384.
8. Brock J. H. The physiology of lactoferrin // *Biochem. Cell Biol.*— 2002.— Vol. 80.— P. 1–6.
9. Iyer S., Lonnerdal B. Lactoferrin, lactoferrin receptors and iron metabolism // *Eur. J. Clin. Nutr.*— 1993.— Vol. 47.— P. 232–241.
10. Ward P. P., Mendoza-Meneses M., Cunningham G. A., Conneely O. M. Iron status in mice carrying a targeted disruption of lactoferrin // *Mol. Cell. Biol.*— 2003.— Vol. 23.— P. 178–185.
11. Davidsson L., Kastenmayer P., Yuen M. et al. Influence of lactoferrin on iron absorption from human milk in infants // *Pediatr. Res.*— 1994.— Vol. 35.— P. 117–124.
12. Brock J. H. Lactoferrin in human milk: its role in iron absorption and protection against enteric infection in the newborn infant // *Arch. Dis. Child.*— 1980.— Vol. 55.— P. 417–421.
13. Arnold R. R., Brewer M., Gauthier J. J. Bactericidal activity of human lactoferrin. Sensitivity of a variety of microorganisms // *Infect. Immun.*— 1980.— Vol. 28.— P. 893–898.
14. Singh P. K., Parsek M. R., Greenberg E. P., Welsh M. J. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development // *Nature.*— 2002.— Vol. 417.— P. 552–555.
15. Qiu J., Hendrixson D. R., Baker E. N. et al. Human milk lactoferrin inactivates two putative colonization factors expressed by *Haemophilus influenzae* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1998.— Vol. 95.— P. 12641–12646.
16. Hendrixson D. R., Qiu J., Shewry S. C. et al. Human milk lactoferrin is a serine protease that cleaves *Haemophilus* surface proteins at arginine-rich sites // *Mol. Microbiol.*— 2003.— Vol. 47.— P. 607–617.
17. Ochoa T. J., Noguera-Obenza M., Ebel F. et al. Lactoferrin impairs type III secretory system function in enteropathogenic *Escherichia coli* // *Infect. Immun.*— 2003.— Vol. 71.— P. 5149–5155.
18. Gomez H. F., Ochoa T. J., Carlin L. G., Cleary T. G. Human lactoferrin impairs virulence of *Shigella flexneri* // *J. Infect. Dis.*— 2003.— Vol. 187.— P. 87–95.
19. Van Berkel P. H., Geerts M. E., van Veen H. A. et al. N-terminal stretch Arg2, Arg3, Arg4 and Arg5 of human lactoferrin is essential for binding to heparin, bacterial lipopolysaccharide, human lysozyme and DNA // *Biochem. J.*— 1997.— Vol. 328.— P. 145–151.
20. Соколов А. В., Пулина М. О., Рунова О. Л. и др. Комплекс церулоплазмينا и лактоферрина в слезной жидкости человека // *Мед. акад. журн.*— 2013.— Т. 13.— С. 39–43.
21. Wu H. M., Church F. C. Arginine 25 and arginine 28 of lactoferrin are critical for effective heparin neutralization in blood // *Arch. Biochem. Biophys.*— 2003.— Vol. 412.— P. 121–125.
22. Velliyagounder K., Kaplan J. B., Furgang D. et al. One of two human lactoferrin variants exhibits increased antibacterial and transcriptional activation activities and is associated with localized juvenile periodontitis // *Infect. Immun.*— 2003.— Vol. 71.— P. 6141–6147.
23. He J., Furmanksi P. Sequence specificity and transcriptional activation in the binding lactoferrin to DNA // *Nature.*— 1995.— Vol. 373.— P. 721–724.
24. Son K.-N., Park J., Chung C.-K. et al. Human lactoferrin activates transcription of IL-1b gene in mammalian cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2002.— Vol. 290.— P. 236–241.
25. Zhang G. H., Mann D. M., Tsai C. M. Neutralization of endotoxin in vitro and in vivo by a human lactoferrinderived peptide // *Infect. Immun.*— 1999.— Vol. 67.— P. 1353–1358.
26. Ellass-Rochard E., Legrand D., Salmon V. et al. Lactoferrin inhibits the endotoxin interaction with CD14 by competition with the lipopolysaccharide-binding protein // *Infect. Immun.*— 1998.— Vol. 66.— P. 486–491.
27. Baveye S., Ellass E., Mazurier J., Legrand D. Lactoferrin inhibits the binding of lipopolysaccharides to L-selectin and subsequent production of reactive oxygen species by neutrophils // *FEBS Lett.*— 2000.— Vol. 469.— P. 5–8.

28. *Elass E., Masson M., Mazurier J., Legrand D.* Lactoferrin inhibits the lipopolysaccharide-induced expression and proteoglycan-binding ability of interleukin-8 in human endothelial cells // *Infect. Immun.*— 2002.— Vol. 70.— P. 1860–1866.
29. *Elrod K. C., Moore W. R., Abraham W. M., Tanaka R. D.* Lactoferrin, a potent tryptase inhibitor, abolishes latephase airway responses in allergic sheep // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1997.— Vol. 156.— P. 375–381.
30. *Griffiths C. E., Cumberbatch M., Tucker S. C. et al.* Exogenous topical lactoferrin inhibits allergen-induced Langerhans cell migration and cutaneous inflammation in humans // *Br. J. Dermatol.*— 2001.— Vol. 144.— P. 715–725.
31. *He S., McEuen A. R., Blewett S. A. et al.* The inhibition of mast cell activation by neutrophil lactoferrin: uptake by mast cells and interaction with tryptase, chymase and cathepsin G // *Biochem. Pharmacol.*— 2003.— Vol. 65.— P. 1007–1015.
32. *Ohashi A., Murata E., Yamamoto K. et al.* New functions of lactoferrin and beta-casein in mammalian milk as cysteine protease inhibitors // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2003.— Vol. 306.— P. 98–103.
33. *Cornish J., Callon K. E., Naot D. et al.* Lactoferrin is a potent regulator of bone cell activity and increases bone formation in vivo // *Endocrinology.*— 2004.— Vol. 145.— P. 4366–4374.
34. *Naot D., Grey A., Reid I. R., Cornish J.* Lactoferrin — a novel bone growth factor // *Clin. Med. Res.*— 2005.— Vol. 3.— P. 93–101.
35. *Zakharova E. T., Shavlovski M. M., Bass M. G. et al.* Interaction of lactoferrin with ceruloplasmin // *Arch. Biochem. Biophys.*— 2000.— Vol. 374.— P. 222–228.
36. *Laemmli U. K.* Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // *Nature.*— 1970.— Vol. 227.— P. 680–686.
37. *Laurell C. B.* Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in antibody-containing agarose gel // *Peeters H., ed. Protides of the biological fluids.*— Amsterdam: Elsevier, 1967.— P. 499–502.
38. *Zakharova E. T., Kostevich V. A., Sokolov A. V., Vasilyev V. B.* Human apo-lactoferrin as a physiological mimetic of hypoxia stabilizes hypoxia-inducible factor-1 alpha // *Biometals.*— 2012.— Vol. 25.— P. 1247–1259.
39. *Соколов А. В., Пулина М. О., Захарова Е. Т. и др.* Обнаружение и выделение из грудного молока комплекса церулоплазмينا и лактоферрина // *Биохимия.*— 2006.— Т. 71, вып. 2.— С. 208–215.
40. *Sokolov A. V., Solovoyov K. V., Kostevich V. A. et al.* Protection of ceruloplasmin by lactoferrin against hydroxyl radicals is pH dependent // *Biochem. Cell Biol.*— 2012.— Vol. 90 (3)— P. 397–404.
41. *Feeley R. M., Eitenmiller R. R., Jones J. B. et al.* Copper, iron, and zinc contents of human milk at early stages of lactation // *Amer. Jour. Clin. Nutr.*— 1983.— Vol. 37.— P. 443–448.
42. *Немцова Е. Р., Эделева Н. В., Осипова Н. А. и др.* «Лапрот» — новый препарат детоксицирующего, противовоспалительного и иммуномодулирующего действия // *Рос. онкол. журн.*— 2006.— Т. 4.— С. 29–33.

Поступила в редакцию: 7.02.2014 г.

Контакт: Костевич Валерия Александровна. hfa-2005@yandex.ru

Коллектив авторов:

Васильев Вадим Борисович — д.м.н., профессор, заведующий отделом молекулярной генетики ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12. e-mail: vadim@biokemis.ru.

Захарова Елена Тихоновна — старший научный сотрудник отдела молекулярной генетики ФГБ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12. e-mail: et_zakharova@mail.ru.

Соколов Алексей Викторович — старший научный сотрудник отдела молекулярной генетики ФГБ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12. e-mail: biochemsokolov@gmail.com.

Костевич Валерия Александровна — научный сотрудник отдела молекулярной генетики ФГБ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАН, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

УДК 615.355

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВЫСОКОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ

¹Ю. И. Стернин, ²Л. П. Сизякина

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
²Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону, Россия

PECULIARITIES OF IMMUNE STATUS AT HIGH PHYSICAL ACTIVITY AND APPLICATION SYSTEMIC ENZYME

¹Y. I. Sternin, ²L. P. Siziakina

¹Mechnikov North-Western State Medical University, St.-Petersburg, Russia
²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

© Ю. И. Стернин, Л. П. Сизякина, 2014 г.

Срыв системы адаптации в процессе тренировок приводит к увеличению заболеваемости и ухудшению спортивных результатов. Одним из механизмов срыва систем адаптации является стрессорный иммунодефицит, развивающийся у спортсменов высоких квалификаций. Применение полиэнзимного препарата Вобэнзим у высококвалифицированных спортсменов оказалось достаточно эффективным для лечения общего адаптационного синдрома. Это выразилось в уменьшении количества пропущенных тренировок, снижении числа дней нетрудоспособности, повышении работоспособности, ускорении течения восстановительных процессов.

Ключевые слова: системная энзимотерапия, спортивный иммунодефицит, срыв адаптации, Вобэнзим.

Breakdown of systems of adaptation in the training processes leads to increased increased morbidity and deterioration of performance. Stress immunodeficiency develop himself in sportsmen of high qualification, is one of the mechanisms of breakdown of systems of adaptation. The use of polyenzyme preparation Wobenzym in highly-skilled athletes proved to be quite effective for the treatment of general adaptation syndrome, which resulted in reduction of the number of skipped training, reducing the number of days of incapacity, increasing efficiency, accelerate the course of regenerative processes.

Key words: sports immunodeficiency, adaptation failure, enzyme therapy, Wobenzym.

Введение. Профессиональные занятия «большим» спортом предполагают наличие у спортсменов биохимических и генетических данных, позволяющих выдержать уровень современных тренировочных нагрузок. Еще большая нагрузка на организм спортсменов приходится на период соревнований, что приводит к истощению процессов адаптации, обеспечиваемых основными системами гомеостаза: нервной, эндокринной и иммунной. Рост нагрузок у спортсменов, обусловленный увеличением объема тренировок, количеством соревнований, как правило, сочетается с нарушением функций органов и систем, в частности иммунной системы.

В последнее время именно у спортсменов существенно увеличилось количество иммунозависимых заболеваний. Проведенные ранее исследования (Суздальницкий Э. С. и др., 2001, 2003) установили, что при предельно переносимых физических и стрессорных воздействиях в период подготовки к спортивным

соревнованиям регистрируется значительное снижение показателей иммунитета, которые получили название «стрессорных иммунодефицитов». Например, титры иммуноглобулинов снижаются до нуля, т. е. возникает функциональный паралич иммунной системы, именуемый «феноменом исчезающих антител и иммуноглобулинов». Установлены принципиальные особенности спортивных иммунодефицитов, возникающих как последствия стрессов, в структуре «синдрома спортивной дезадаптации»: отсутствие конкретной иммунологической мишени, множественность регистрируемых нарушений во всех звеньях иммунной системы. Углублению иммунодефицита способствуют выраженные метаболические сдвиги, сопровождающиеся выраженным дисбалансом нейроэндокринной регуляции.

Возникающая иммунная недостаточность становится патогенетической основой формирования персистирующих вирусных заболеваний, онкологических

и лимфопролиферативных болезней. Адекватная иммунокоррекция, наряду с другими мероприятиями, может обеспечить снижение заболеваемости, увеличение объема спортивных нагрузок, а также повысить результативность спортсменов. Однако назначение указанных средств полностью не решило проблему профилактики и иммунокоррекции. Возможно, применявшиеся средства и методы не могли быть высокоэффективными в связи с разнонаправленностью механизмов дезадаптации и иммунологических нарушений и, соответственно, необходимостью использования комплекса иммуотропных средств.

Весьма перспективным в решении данной проблемы является метод системной энзимотерапии (СЭТ), эффект которого основан на кооперативном терапевтическом воздействии целенаправленно составленных смесей гидролитических ферментов растительного и животного происхождения.

При непосредственном участии гидролитических ферментов уменьшается инфильтрация интерстициального пространства белками плазмы, увеличивается элиминация белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления. Это обеспечивает улучшение микроциркуляции в зоне воспаления и уменьшение локального отека. Благодаря комплексному воздействию на отдельные компоненты иммунопатологических реакций посредством влияния на клеточный (субпопуляции Т-лимфоцитов, лимфокины) и гуморальный (В-лимфоциты, иммуноглобулины) иммунитет, способности расщеплять циркулирующие в крови и фиксированные в тканях иммунные комплексы, оказывать регулирующее влияние на компоненты комплемента и адгезивные молекулы (ICAM-1, LFA и др.), а также выраженному противовоспалительному эффекту и улучшению реологических свойств крови, энзимы широко используются в лечении аутоиммунных и воспалительных заболеваний (Стернин Ю. И., 2011). Доказана способность энзимных препаратов повышать локальную концентрацию антибиотиков в крови, тканях (Varsom S. et al., 1983), а также снижать нежелательные эффекты антибиотикотерапии (Кладова О. В. и др., 2009; и др.).

Многочисленные клинические испытания показали, что энзимные препараты удовлетворяют всеобщему терапевтическому принципу: надежность и высокая эффективность при хорошей переносимости, что и определяет их широкий спектр клинического использования.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 286 спортсменов высоких и высших квалификаций — от кандидатов в мастера спорта до заслуженных мастеров спорта в возрасте от 17

до 33 лет и спортивным стажем от 6 до 14 лет. Представленные виды спорта: плавание, легкая и тяжелая атлетика, борьба, футбол, волейбол, баскетбол, спортивная и художественная гимнастика, гребля.

Изучение иммунного статуса (иммуноглобулины сыворотки крови) оценивались при краткосрочном воздействии (в период интенсивных тренировок в ходе подготовки к соревнованиям) в течение 1 месяца на фоне ежедневного приема препарата полиэнзимного препарата СЭТ Вобэнзима по 5 таблеток 3 раза в день в течение всего периода подготовки (опытная группа — 108 спортсменов, контрольная — 98 человек).

В другой группе иммунный статус оценивался при длительном — хроническом — влиянии нагрузок (на протяжении всего спортивного сезона). Под наблюдением находились 43 спортсмена-футболиста (средний возраст $22,8 \pm 1,5$ года), которым на протяжении двух лет проводилось динамическое исследование иммунного статуса, которые получали курс иммунореабилитации, включающий Вобэнзим по 5 драже 3 раза в день за 40 минут до еды, адаптогены — геримакс по 1 таблетке утром ежедневно в течение 6 недель и поливитаминотерапию. Контрольную группу составили спортсмены, получавшие только адаптогены и поливитаминотерапию (41 спортсмен).

Для решения поставленных задач был использован комплекс клинических, параклинических, иммунологических, статистических методов. Клинические методы включали изучение анамнеза жизни и заболевания, осмотр спортсмена, который проводился в динамике, до начала сезона, в середине графика футбольных игр и в конце сезона.

Иммунологическое обследование пациентов осуществлялось в течение спортивного сезона. Определение различных типов иммунокомпетентных клеток осуществляли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием соответствующих моноклональных антител (АО «Сорбент ЛТД», Россия). Результаты учитывались на лазерном проточном цитофлуориметре «Epiх-XL Coulter» (Франция).

Функциональную активность лимфоцитов оценивали в реакции бласттрансформации согласно общепринятой методике Strong и соавт. (1973), Woody и соавт. (1975) с определением интенсивности пролиферации клеток по включению НЗ-тимидина и расчетом индекса стимуляции. В качестве митогена использовали ФГА (Serva).

Содержание иммуноглобулинов классов IgA, IgM и IgG в сыворотке крови изучали методом радиальной иммунодиффузии в геле по методу G. Mancini и соавт. (1965) с помощью моноспецифических сывороток. Концентрацию общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови обследуемых определяли в ИФА

с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Уровень циркулирующих иммунных комплексов определяли методом их преципитации в 3,6% растворе полиэтиленгликоля 6000 по Ю. А. Гриневиц (1981).

Интегральную кислородзависимую микробицидность нейтрофилов оценивали в спонтанном и стимулированном НСТ-тесте с расчетом коэффициента стимуляции (Пинегин Б. В., 1988).

Статистическая обработка материала проводилась на IBM Pentium 4 с применением программных систем Microsoft Excel 2002 и Statistica V.6.1.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что на фоне нарастающих нагрузок у спортсменов в период подготовки к соревнованиям отмечалась выраженная тенденция, а к концу 1 месяца тренировок — достоверное различие в динамике всех трех классов иммуноглобулинов. Эти показатели оказались сниженными почти в 2 раза по сравнению с нормой и не восстанавливались за последующие 2 недели наблюдений. Снижение иммунитета у 40,4% спортсменов достигло критических величин (фаза декомпенсации), что у некоторых из них привело к срыву адаптации, пропускам тренировок и заболеваниям. У остальных спортсменов иммунологические показатели от уровня нормы при исходном обследовании перешли в фазу компенсации (снижение одних показателей при некоторой стабилизации других параметров), что свидетельствует о высоком напряжении адаптационных механизмов иммунной системы и позволяет оценить период подготовки к соревнованиям как период повышенного риска адаптаций и вероятности заболеваний.

На фоне применения полиэнзимного препарата Вобэнзим снижение иммунологических показателей было значительно менее выражено (рис. 1, 2). Это нашло отражение в количестве заболевших спортсменов, количестве дней нетрудоспособности и пропущенных тренировок (рис. 3).

Параметры иммунного статуса у однородной группы спортсменов (футболисты) оценивались в динамике: до начала тренировочного периода, в середине чемпионата и по его окончанию.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что в начале сезона иммунный статус спортсменов характеризовался нормальными показателями Т-клеточного звена иммунной системы, неизменным по сравнению с контролем соотношением иммунорегуляторных клеток (табл. 1). Цитотоксический потенциал лимфоцитов и содержание CD16⁺ существенно не отличался от контрольных показателей. В фагоцитарном звене отмечено умеренно выраженное снижение адаптационных резервов нейтрофилов.

Показатели гуморального звена иммунной системы не выявили также существенных различий ни в содержании В-лимфоцитов, ни в их функциональной активности, документируемой по содержанию в сыворотке основных классов иммуноглобулинов (табл. 2). Содержание циркулирующих иммунных комплексов также находилось в пределах физиологически значимых величин.

К середине сезона показатели иммунного статуса имеют иной характер. Формируется иммунная недостаточность Т-клеточного звена, характеризующаяся снижением содержания Т-лимфоцитов, тенденцией к уменьшению содержания лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторным потенциалом, увеличением лимфоцитов, обладающих цитотоксическим потенциалом, дальнейшим снижением активности фагоцитарного звена и истощением его адаптационных резервов. Отмечается также нарушение процессов межклеточной кооперации, снижение содержания в сыворотке IgG.

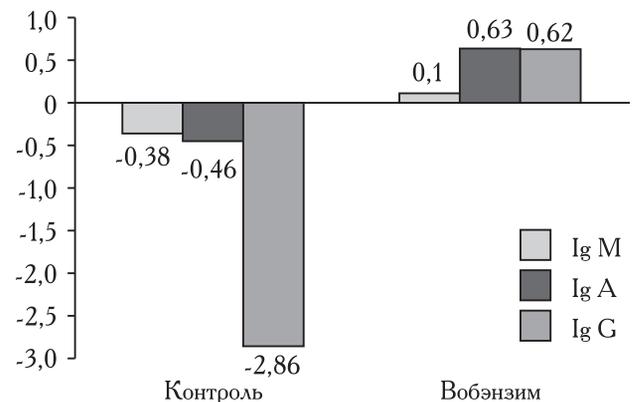


Рис. 1. Динамика иммуноглобулинов в группах сравнения.

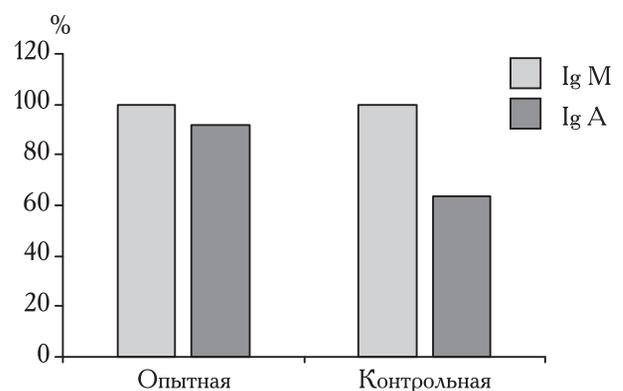


Рис. 2. Динамика содержания суммы иммуноглобулинов в группах сравнения.

Еще в большей степени выраженная недостаточность Т-клеточного звена выявлялась в конце футбольного сезона. Отмечаются иммунодефицит клеточного звена, снижение содержания CD3⁺-клеток, дальней-

шее уменьшение содержания $CD4^+$ с инверсией иммунорегуляторного индекса, усиление цитотоксического потенциала иммунокомпетентных клеток, нарушение процессов межклеточной кооперации, угнетение микробицидной активности нейтрофильного звена с истощением адаптационных резервов нейтрофилов.

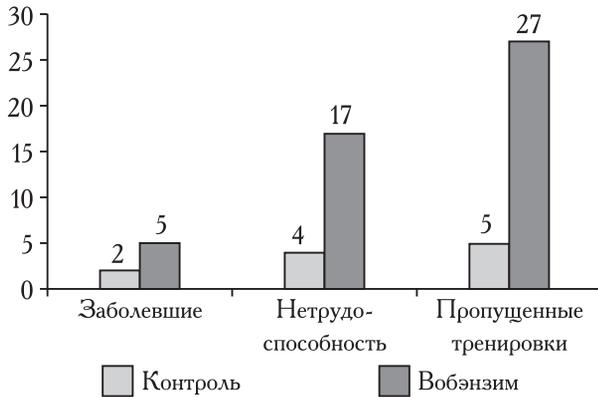


Рис. 3. Показатели дезадаптации в группах сравнения.

влено, что в течение сезона игр увеличивается заболеваемость респираторными инфекциями, а также частота рецидивов герпетической инфекции, что коррелирует с высоким уровнем антител к вирусу простого герпеса 1 типа ($IgG\ 2,7 \pm 0,07$ по сравнению с $0,17 \pm 0,05$ в исходе), вирусу Эпштейна–Барр ($IgG\ 2,7 \pm 0,05$ по сравнению с $0,19 \pm 0,01$), цитомегаловирусу ($IgG\ 3,0 \pm 0,01$ по сравнению с $0,21 \pm 0,02$).

Таким образом, параметры иммунного статуса перед началом сезона игр свидетельствует о полноценном функционировании иммунокомпетентных клеток и активном их участии в выполнении основных функций иммунной системы, обеспечивающих поддержание гомеостаза. К середине сезона отмечается изменение параметров функционирования иммунокомпетентных клеток, однако их адаптационные резервы еще не исчерпаны, вследствие чего характер изменения их функциональной активности является приспособительно-компенсаторным. Иммунная система продолжает активно участвовать в реакциях,

Таблица 1

Динамика показателей клеточного звена иммунной системы в течение сезона

Период	$CD3^+$, %	$CD4^+$, %	$CD8^+$, %	$CD16^+$, %	НСТ _{сп}	НСТ _{ст}	К НСТ
До начала сезона	$69,0 \pm 3,7$	$42,8 \pm 3,3$	$22,1 \pm 3,7$	$12, \pm 2,5$	$97,8 \pm 13,5$	$165,8 \pm 15,1$	$1,7 \pm 0,2$
Середина сезона	$62,2 \pm 5,7^*$	$39,1 \pm 3,7$	$23,4 \pm 2,0^*$	$14,8 \pm 1,1^*$	$87,3 \pm 17,7$	$123,6 \pm 14,7^*$	$1,1 \pm 0,1^*$
Окончание сезона	$51,4 \pm 7,0^*$	$37,7 \pm 2,1^*$	$19,2 \pm 4,3$	$16,4 \pm 1,4^*$	$74,1 \pm 16,7^*$	$133,6 \pm 14,1^*$	$1,5 \pm 0,1^*$

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) с исходными данными.

Таблица 2

Динамика показателей гуморального звена иммунной системы в течение сезона

Период	$CD20^+$, %	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	ЦИК
До начала сезона	$7,7 \pm 1,3$	$1,9 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,2$	$11,0 \pm 0,8$	$73,4 \pm 21,5$
Середина сезона	$7,8 \pm 3,4$	$1,6 \pm 0,5$	$1,0 \pm 0,2$	$8,9 \pm 1,08^*$	$69,8 \pm 18,3$
Окончание сезона	$6,6 \pm 2,1$	$1,5 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,3$	$10,0 \pm 1,4$	$56,0 \pm 21,1$

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) с исходными данными.

Таким образом, увеличение нагрузок в период соревнований приводит к нарастанию иммунной недостаточности по Т-типу, нарушению процессов межклеточной кооперации, уменьшению количества лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторным потенциалом, увеличению содержания цитотоксических лимфоцитов.

Выраженная динамика показателей иммунного статуса, нарастание цитотоксического потенциала послужило основанием для проведения серологической диагностики персистирующих вирусных инфекций в динамике соревновательного периода. Устано-

обеспечивающих адаптацию организма к условиям все возрастающих нагрузок. К концу футбольного сезона происходит декомпенсация функционирования иммунокомпетентных клеток, следствием чего является нарастание иммуносупрессии, рост заболеваемости. Выявленные закономерности обосновывают необходимость включения иммуномодулирующей терапии в комплексную систему реабилитации спортсменов.

Анализ показателей иммунного статуса спортсменов, получивших курс системной энзимотерапии, выявил, что в клеточном звене иммунной системы были

отмечены существенные различия по сравнению с закономерностями, присущими иммунокомпетентным клеткам спортсменов, не получавших в составе комплексной реабилитации Вобэнзим. В частности, отмечено существенное, статистически значимое увеличение содержания зрелых Т-лимфоцитов в середине футбольного сезона. При этом важно, что содержание лимфоцитов, обладающих хелперно-индукторным потенциалом, существенно не изменено, а содержание CD8⁺-клеток с супрессорно-цитотоксическими свойствами статистически достоверно снижается. Отмечается активация цитотоксического потенциала CD16⁺-лимфоцитов (NK-клеток). В фагоцитарном звене микробцидная активность нейтрофилов существенно не отличается от исходной, однако в качестве позитивной динамики следует отметить увеличение адаптации

сохранялось высоким содержание CD16⁺-лимфоцитов, обладающих цитотоксическим потенциалом, на достаточно высоком уровне выявлена активность фагоцитарного звена с хорошим резервом адаптации. В гуморальном звене иммунной системы также отмечается сохранение параметров функционирования на уровне, близком к нормальному.

Заключение. Применение полиэнзимного препарата в остром периоде адаптации и при хроническом стрессорном воздействии высоких нагрузок и оценка их влияния на иммунную систему позволили выявить ряд характерных особенностей.

Высокие нагрузки профессионального спорта приводят к возникновению постстрессорного иммунодефицита, имеющего свои особенности при остром и хроническом воздействии нагрузок:

Таблица 3

Показатели клеточного звена иммунной системы у спортсменов на фоне приема Вобэнзима

Период	CD3 ⁺ , %	CD4 ⁺ , %	CD8 ⁺ , %	CD16 ⁺ , %	НСТ _{сп}	НСТ _{ст}	К НСТ
До лечения	69,0±3,7	42,8±3,3	22,1±2,7	12,3±2,5	97,8±13,5	165,8±15,1	1,6±0,1
Середина лечения	75,1±1,3*	43,0±3,7	17,1±1,0*	15,1±1,3*	115,1±10,1	190,3±17,1*	1,9±0,1*
После лечения	70,1±2,8	43,1±4,2	20,1±2,7	16,1±1,8*	110,7±8,5	200,1±18,5*	1,9±0,2*

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) с исходными данными.

онных резервов фагоцитов по сравнению с группой пациентов, не получавших Вобэнзим (табл. 3).

В гуморальном звене иммунной системы следует отметить увеличение содержания В-лимфоцитов,

— при синдроме «срочной спортивной дезадаптации» спортивные стрессорные иммунодефициты возникают с развитием декомпенсации без прохождения промежуточных фаз адаптации иммунного го-

Таблица 4

Показатели гуморального звена иммунной системы на фоне приема Вобэнзима

Период	CD20 ⁺ , %	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	ЦИК
До лечения	7,7±1,3	1,9±0,4	1,1±0,2	11,0±0,4	73,4±21,5
Середина лечения	10,1±1,8*	1,8±0,3	0,9±0,3	13,5±0,3*	65,2±10,1
После лечения	9,8±1,5*	1,9±0,2	1,0±0,1	13,1±0,1*	70,3±12,3

* Статистически достоверные различия ($p < 0,05$) с исходными данными.

усиление процессов межклеточной кооперации и увеличение синтеза IgG (табл. 4).

Анализ показателей иммунного статуса у спортсменов в конце соревновательного сезона также выявил более благоприятную динамику показателей иммунного статуса у футболистов, получавших в составе комплексной терапии Вобэнзим. Содержание CD3⁺-лимфоцитов практически не отличалось от исходных величин, иммунорегуляторный индекс был в пределах физиологически значимых параметров. По-прежнему

меостаза — фаз активации и стабилизации — и проявляются в основном снижением показателей гуморального иммунитета;

— при длительном воздействии высоких нагрузок на протяжении всего соревновательного изменения иммунного статуса имеют более глубокий характер и затрагивают как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета;

— указанные изменения приводят к снижению общей и специальной работоспособности, наруше-

нию процессов адаптации, нарастанию частоты интеркуррентных заболеваний, влияющих на качество тренировочного периода и соревнований, что требует применения специально разработанных схем фармакологической коррекции;

— перспективным методом коррекции выявляемых у спортсменов нарушений иммунитета, процессов адаптации и метаболических сдвигов является системная энзимотерапия;

— включение Вобэнзима в комплексную программу реабилитации спортсменов, с одной стороны, способствует нормализации функционирования иммунной системы в условиях максимального ее перенапряжения на фоне подготовки к соревнованиям, а с другой — восстановлению спортивной работоспособности, снижению заболеваемости, скорейшему восстановлению спортсменов после перенесенных заболеваний, травм, физического перенапряжения.

Литература

1. Гаврилова Е. А. Стрессорный иммунодефицит у спортсменов. — М.: Советский спорт, 2009. — 192 с.
2. Кладова О. В., Стернин Ю. И., Безруков К. Ю. и др. Современные методы диагностики и лечения острых респираторных инфекций вирусно-бактериальной этиологии у часто болеющих детей // *Детские инфекции*. — 2009. — № 4. — С. 41–45.
3. Михайлов И. Б., Стернин Ю. И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии: пособие для врачей. — СПб.: ИнформМед, 2010.
4. Стернин Ю. И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии. — СПб.: ИнформМед, 2011.
5. Стернин Ю. И. Системная энзимотерапия в медико-биологическом обеспечении коммерческого профессионального спорта: автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 28 с.
6. Суздальницкий Р. С., Левандо В. А., Стернин Ю. И. Иммуномодулирующие свойства полиэнзимных препаратов при спортивных стрессорных иммунодефицитах // *Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации*. — 2003. — № 1. — С. 21–25.
7. Суздальницкий Р. С., Левандо В. А., Стернин Ю. И. Системная энзимотерапия в спорте. — М., 2001.
8. Таймазов В. А., Цыган В. Н., Мокеева Е. Г. Спорт и иммунитет. — СПб., 2003. — 198 с.
9. Barsom S., Sasse-Rollenhagen K., Bettermann A. Zur Behandlung von Zystitiden und Zystopyelitiden mit hydrolytischen Enzymen // *Acta Med. Emp.* — 1983. — Vol. 32. — P. 125–128.

Поступила в редакцию: 18.03.2014 г.

Контакт: Стернин Юрий Игоревич, micos@micos.ru

Авторский коллектив:

Стернин Юрий Игоревич — д. м. н., профессор кафедры спортивной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41а, e-mail: micos@micos.ru

Сизякина Людмила Петровна — д. м. н., профессор, директор НИИ клинической иммунологии Ростовского государственного медицинского университета. г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 2. Тел.: +7(863) 250-42-00, e-mail: bky@yandex.ru

ХРОНИКА

РЕЧЬ ПРОФЕССОРА Р. PATRICK CLEARY ПО ПОВОДУ ВРУЧЕНИЯ МАНТИИ ПОЧЕТНОГО ДОКТОРА НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ РАМН*

SPEECH OF PROFESSOR CLEARY R. PATRICK REGARDING THE PRESENTATION OF THE MANTLE OF HONORARY DOCTOR OF THE RESEARCH INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE RAMS

Институт

Профессор Г. А. Софронов, сотрудники Института, друзья! Это большая честь — стать частью богатой истории вашей заслуженной организации. Многие из нас не хотели бы жить под началом принцев или императоров, но нередко короли бывали мудрыми и строили замки знаний, стоящие до сего дня. Принц Ольденбургский оставил после себя драгоценный камень, сияющий ярче алмазов или золота, создав Институт, который продолжает исследовать природу заболеваний и многое другое. Это особенно ценно для меня как микробиолога и иммунолога — быть ассоциированным с местом, в котором работал Виноградский — человек, ставший отцом микробной экологии, геобиологии, первым предположивший наличие жизненных циклов на нашей планете. Многие другие ученые, включая профессоров Иоффе и Гартоха, также внесли важный вклад в понимание иммунологии и эпидемиологии бактериальных инфекций, являющихся предметом и моего научного интереса.

Я чувствую себя неловко от того, что мое имя оказалось среди таких почетных членов Института, как Луи Пастер, Роберт Кох и Джозеф Листер. Однако я думаю, что Иван Петрович Павлов мог бы меня поддержать. Я объясню почему! Наверное, Вы заметили, что многие ученые прошлого обращались к истории, чтобы занять свое время. В отличие от них, я обратился к загадкам природы, секретам таких заболеваний, как хорея Сиденхама, известной под названием «пляска святого Витта» или «танец маньяка». Несколько позднее были описаны патологии в поведении детей, названные PANDAS. И хорея Сиденхама, и PANDAS связаны с предсуществовавшими инфекциями, вызванными стрептококками группы А, и характеризуются ненормальным нейропсихиатрическим поведением. Эти взаимосвязи поистине загадочны. Хорея или другие хронические последствия инфекций, меняющие поведение, по общему мнению,



The Institute

Professor Genrich Sofronov, members of the Institute and my long time friends! I am honored to be participate in the rich history of this renowned Scientific Organization. Most of us would rather not live under the rule of a Prince or Emperor, but occasionally Kings are wise and build castles of knowledge that actually work to create knowledge that last forever. Prince Oldenburgsky left behind a jewel that shines brighter than diamonds and gold, and an Institution that continues to advance our understanding of diseases and more. It is especially great for me, as a Microbiologist and an immunologist to be associated with the place where Vinogradsky, the father of microbial ecology and geobiology, and the first to propose the cycles of life for

* Выступление на торжественном заседании Ученого совета института Экспериментальной медицины, посвященном 123 годовщине со дня основания института.

обусловлены аутоиммунными процессами. Однако мозг отделен от циркулирующих иммуноглобулинов гематоэнцефалическим барьером. Возникает естественный вопрос: каким образом аутоантитела достигают мозга? Мои последние исследования предполагают, что стрептококки группы А индуцируют образование особого типа Т-лимфоцитов, которые мигрируют по обонятельным нервам непосредственно в мозг. Уже в мозге Т-лимфоциты продуцируют цитокины, разрушающие гематоэнцефалический барьер, в результате чего аутоантитела находят свои мишени в мозге. Как и предсказывал Иван Павлов, поведение и изменения в поведении касаются иммунологических ответов на инфекцию.

Мой первый контакт с представителями ИЭМ произошел в 1974 году, когда на конференции в Праге я встретил Артема Тотояна. В то время возможности контактов, не говоря уже о сотрудничестве между учеными и Советского Союза, были очень ограничены. Я был поражен его идеями о роли бактериофагов в формировании вирулентности и его смелостью и готовностью к коллаборации с Западом. В то время я был столь поражен уровнем исследований, которые проводили он и его коллеги, что даже оплатил одному русскому эмигранту перевод их научных публикаций. Затем, получив грант Национального центра здоровья и с благословения ФБР, я посетил его лабораторию, в которой проработал 6 недель. Этот визит положил начало дружбе на всю жизнь. Считаю, что это было нашим общим вкладом в тот процесс, который позднее назвали «гласность».

В этот ранний период фаговая и бактериальная генетика начала преобразовываться в мощное развитие молекулярной микробиологии и биотехнологии. К настоящему времени просеквенирован геном человека, просеквенированы 200 геномов архей и 4000 геномов эубактерий. Эпидемиологические исследования более не зависят от наличия типовых сывороток, а эпидемиологический процесс характеризуют сравнимые геномные последовательности. В лабораториях используют ПЦР и другие молекулярные методы для диагностики вирусных и бактериальных инфекций, причем даже оценка лекарственной устойчивости не должна превышать 24 часа. В США родители могут взять в супермаркет своего заболевшего ребенка, где медицинская сестра быстро возьмет мазок из горла и определит причину тонзиллита за 5 минут. Вместе с тем развиваются компьютерные технологии, а использование интернета становится рутинным в нашей работе. Многие из нас, проснувшись, заглядывают в свой компьютер или смартфон до утреннего похода в туалет.

Будущее биологических исследований впечатляет и открывает немало возможностей. Приведу не-

our planet. Many others, including Professors Ioffe and Cartohavealso been important to our early understanding of the immunology and epidemiology of bacterial infections, subjects closer to my interest.

Pavlov might agree

I am humbled, and somewhat uncomfortable to have my name placed amongthe honorary members of thisInstitute, which includes icons, like Louis Pasteur, Robert Koch and Joseph Lister to mention a few. However,I some how feel thatthe honorableIvan Pavlov might approve. I'll explain why! You've probably noticed that many elderly scientists turn to history in order to fill there time, instead of history I've turned to mysteries, the secretes of Sydenham's chorea, also known as St Vitus or Manic Dance, and a more recently described behavioral problem called PANDAS. Both are complications associated with group A streptococcal infections,characterized by abnormal motor and/or neuropsychiatric behavior. These conditionsare indeed mysterious. Chorea and other chronic conditions that alter behavior have been thought to involve autoimmunity. However, the brain is insulated and protected from antibody by the blood brain barrier. So how do auto-antibodies reach their brain targets? My most recent work suggests that Group A streptococcal infections induce a specific kind of T cell, immune cellsthat we have shown migrateto the brain along the olfactory nerve. Once in the brain these T cells produce cytokines that disrupt the blood brain barrier, which allows antibodies to enter the brain and find their targets. As predicted by Dr. Pavlov, behavior and changes in behavior are about physiology or in these castethe immune response to infection.

My first introduction to the Institute was in 1974 when I met Professor ArtemTotolian at a conference in Prague. At that time there was very little opportunity for Soviet and American scientists to talk, let alone collaborate. I was impressed, hewas a scientist with a vision of how bacteriophage influence the virulence of streptococcus, but he was also a Russian scientist with the courage to engage the West. I was so impressed by the bacterial and phage genetics that he and his colleague were doing at the time that I even paid a local Russian immigrant to translate his papers. Then in 1984 with a grant from the US NIH and with blessing from the FBI, I visited his laboratory for six weeks to begin a life long friendship. Artem,I believe those earlier interactions were our small contributions to glasnost.

Those early days of phage and bacterial genetics exploded into the development of molecular biology and then the commerce of Biotechnology; the human genome was sequenced, and now genomes of over 200 Archea and 4000 Eubacteria have been sequenced. Epidemiological studies of bacterial and viral infections no longer depends on availability of typing sera, instead

сколько примеров. Возможно, Вы помните теории Ламарка или Лысенко? Не исключено, что отношение к их взглядам надо пересмотреть с позиций современных знаний. Относительно новая область знаний — эпигенетика — обещает объяснить все, начиная от эмбрионального развития и закладки нейрологических систем до развития хронических патологий. Из современных научных данных отчетливо видно, что окружающая среда направляет специфическую модификацию ДНК на изменение экспрессии генов и фенотипа, сохраняющиеся несколько поколений без изменений в структуре ДНК. Похоже, что Ламарк был почти прав.

Микробиологам еще много всего предстоит сделать. В XX веке этот Институт снабжал Россию иммунными сыворотками и вакцинами для защиты от вирусных и бактериальных инфекций. Доктор Александр Суворов сегодня значительно продвинулся к созданию вакцины против стрептококков группы В и пневмококков. Нам сегодня остро не хватает вакцин от смертельных и инвалидизирующих заболеваний.

Ваш Институт затратил немало сил и времени на изучение пробиотиков — куда более цивилизованный способ лечения диарей, вызванных приемом антибиотиков, чем так называемая фекальная трансплантация. Фекальная трансплантация, возможно, в последние годы привлекает неоправданно большое внимание в США. Мы верим теперь, что нормальная бактериальная микрофлора сможет снизить тенденции к ожирению или чувствительность к аутоиммунным заболеваниям, таким как, например, диабет. Однако мы часто не понимаем механизмов этого. Несомненно, микробиологам предстоит решить много задач в будущем.

Ситуация в мировой науке за последнее время изменилась. Когда я был в университете в конце 1960-х, французы лидировали в генетике, а немцы — в химии. Сегодня китайцы делают очень большие инвестиции в биологические исследования. Китай — будущий источник Нобелевских лауреатов? В настоящее время лабораторное исследование очень дорого стоит. Наши политиков и граждан нужно учить ценить важности нашей работы. Это наша работа — убедить руководство стран удвоить финансирование исследований за следующие несколько лет. Только в этих условиях достижения прошлого и настоящего могут послужить богатству и процветанию будущих поколений.

Я полагаю, чтобы успешно конкурировать в будущем, наши учреждения должны продолжить привлекать самых умных молодых людей, мы должны потребовать их углубленного обучения и затем дать им свободу исследовать свои идеи. Открытия доктора

comparison genomic sequences define epidemics. Laboratories use PCR, and various other molecular methods for diagnosis of bacterial and viral infections and to assess antibiotic resistance, often requiring less than a 24hrs. In the US mothers and father can take their feverish child with a sore throat to the food market, where a nurse does a rapid antigen test and can diagnose tonsillitis in 15 minutes. Along side these advances computers and the internet became routine tools of our trade. Many of us go to our computers or smart phone when we get up in the morning, even before we go to the WC.

The future of biological research is so exciting and offers so much opportunity. I'll mention just a couple examples: you may remember the theories of Lamarck and Lysenko? perhaps they should be revisited. The relatively new field of Epigenetic promises to explain everything from embryonic development to neurologic embedding, as well as many chronic diseases. There is now clear, solid evidence from epigenetic studies that the environment directs specific DNA modifications to produce alterations in gene expression and phenotype that persist over generations without changes in nucleotide sequence. It seems that Lamarck was nearly correct.

There is still much to do for microbiologists. During the 20th centuries this Institute supplied Russia with immune sera and vaccines for the prevention of many bacterial and viral infections. Dr. Alexander Suvorov is well on his way to restarting that tradition with his work toward developing a vaccine for prevention of group B streptococcus and pneumococcal infections. We still lack effective vaccines for many deadly and debilitating diseases.

Your institute has already invested time and money in probiotics, a more civilized approach for treating antibiotic resistant diarrheas than the so-called fecal transplants. Fecal transplants are perhaps receiving too much attention in the US during recent years. We now believe that the normal bacterial flora of intestines can influence circumference of our waste-lines or belt size i.e. obesity and susceptibility to autoimmune diseases, such as diabetes. However, in most cases we don't understand the mechanisms; So yes, there is much for microbiologist to do in the future.

World scientific Leadership has varied over time. When I was in grad school in the late 1960s the French led genetics and the Germans led Chemistry. Today the Chinese are making very big investments in Biological research. Will China be the future source of Noble Laureates? Laboratory Research is very expensive today. Our politicians and our people must be taught to value of our work. It's our job to convince them to double research funding over the next few years. Only then can advances of the past and present be translated into wealth and prosperity for future generations.

Павлова и доктора Виноградского пережили очень долгое время, но одинаково важны ученые, которых они обучали, люди, которые могли основываться на их открытиях и расширить их идеи. Нашим наследием как ученых будет не работа, опубликованная в некоем журнале с высоким индексом цитирования, которую, вероятно, забудут в течение 5 лет. Вместо этого нашим наследием будут ученые, которых мы обучали. Они — семена будущих научных открытий.

Молодые музыканты в свое время подвергли критике последние произведения Моцарта. Он умер относительно рано, но эта молодежь предполагала, что его гений был бы лучше воспринят, если бы умер, будучи еще моложе. Мой творческий вклад, конечно, очень мал по сравнению с произведениями Моцарта или работами других почетных членов вашего Института. Но, как ожидалось, возраст замедлил ритм моей песни, и мелодия начинает утомляться. Таким образом, для меня это время перемен в стиле жизни и наблюдения за успехами тех ученых, которых я обучал и которые теперь работают в России, Индии, Китае, Германии, Индонезии и США, в решении загадок возникновения инфекционного заболевания и иммунологии.

Я горд быть удостоенным чести быть связанным с этим Институтом. Я знаю, что Ваше будущее ярко.

Спасибо!!!

In order to compete successfully in the future I believe our Institutions must continue to attract the smartest young people, we must require rigorous training and then we must give them the freedom to explore their ideas. Drs. Pavlov's and Vinogradsky's discoveries have survived a very long time, but equally important were the Scientists they trained, individuals who could build on their discoveries and expand their ideas. Our legacies as scientists will not be that paper we publish in some high impact journal, they will likely be forgotten within 5 years. Instead our legacies will be the scientists we've trained. They are the seeds that grow into the future discoveries.

Young musicians have criticized Mozart's last few compositions. He died a relatively young man, but these youngsters suggest that his genius would have been better served had he died even younger. My creative contributions are certainly very very small compared to Mozart's or the honorary members of your Institute. But as expected, age has slowed the rhythm of my song and the melody is beginning to tire, so it's time for me to move on and watch scientists that I've trained who now work in Russia, India, China, Germany, Indonesia and the United States, solve the many mysteries of Infectious disease and immunology.

I am privileged and honored to be linked to this Institute. I know that your future is bright.

Spasibo!!!

*P. Patrick Cleary PhD
Professor of Microbiology
University of Minnesota*

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

ОБЩЕЕ СОБРАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАМН, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

27 января 2014 г.

Научная сессия

**«Актуальные проблемы и пути совершенствования медицинского образования
в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации»**

Открытие сессии:

Вице-президент РАМН, председатель Северо-Западного отделения РАМН, академик РАМН
Г. А. Софронов

Докладчики:

Академик РАМН, профессор С. Ф. Багненко. **Состояние и перспективы взаимодействия высших учебных заведений и федеральных научных центров в системе медицинского образования в СЗФО РФ**

Профессор О. Г. Хурцилава. **Миссия СЗГМУ им. И. И. Мечникова в высшем профессиональном медицинском образовании РФ**

Профессор А. Н. Бельских. **Особенности формирования медицинского специалиста в области экстремальной медицины**

Член-корреспондент РАМН, профессор В. Р. Вебер. **Подготовка медицинских кадров в условиях классического Университета**

Академик РАМН, профессор Е. В. Шляхто. **Трансляционные исследования как стратегическое направление в развитии медицинской науки**

Профессор П. К. Яблонский. **Опыт реализации образовательных программ на медицинском факультете СПбГУ**

Профессор И. А. Наркевич. **Подготовка кадров для фармацевтической науки и практики**

Член-корреспондент РАМН, профессор Ю. А. Щербук. **О перспективах образовательного процесса на факультете стоматологии и медицинских технологий СПбГУ**

Профессор А. Т. Балашов, профессор И. М. Марусенко. **Возможности участия медицинского факультета Петрозаводского государственного университета в реализации программы непрерывного образования медицинских работников**

Профессор Л. Н. Горбатова. **Проблемы и перспективы развития послевузовского и дополнительного профессионального образования в медицинском вузе при переходе к новой модели образования**

Отчет о работе Президиума СЗО РАМН за 2013 год

Докладчик: вице-президент РАМН, председатель Северо-Западного отделения РАМН, академик РАМН Г. А. Софронов

Обсуждение. Принятие решения общего собрания СЗО РАМН

Главный ученый секретарь Президиума СЗО РАМН академик РАМН В. И. Мазуров

Постановление

Общего собрания Северо-Западного отделения РАМН

Заслушав и обсудив доклады руководителей ведущих высших медицинских и фармацевтических учебных заведений Северо-Западного федерального округа РФ, Общее собрание Северо-Западного отделения РАМН отмечает, что образовательный процесс в высших учебных медицинских и фармацевтических заведениях СЗФО строится на основе Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Федерального закона от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации»; Приказа Минздравсоцразвития от 07.07.2009 г. № 415н «Об утверждении квалификационных требований к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения» и других нормативных документов.

В ходе реализации образовательных программ используются современные учебно-методические технологии, включающие интерактивные методы обучения, фантомные классы, а также телемедицинские и тре-

нинг-центры. Непрерывно развивается и совершенствуется единое информационное образовательное пространство вузов.

Для подготовки специалистов медицинские вузы СЗФО располагают собственными клиническими базами, усовершенствование врачей проводится в клиниках профильных НИИ и ЛПУ регионов. В определенной степени налажено взаимодействие между медицинскими вузами и НИИ по выполнению совместных научно-исследовательских проектов. В этом плане необходимо более широкое привлечение специалистов различного профиля (химиков, биологов, медиков и др.) для выполнения больших многоцентровых научно-исследовательских проектов, что в условиях нынешнего финансирования представляется крайне актуальным и перспективным.

Вместе с тем, в СЗФО имеются возможности существенного повышения не только результативности научно-исследовательской работы, но и эффективности подготовки медицинских кадров при непосредственном участии НИИ и Научных центров РАН, а также НИУ других ведомств, в которых работают ведущие специалисты в областях фундаментальных медицинских и биологических наук. Творческое взаимодействие медицинских и фармацевтических ВУЗов с научными учреждениями РАН позволит решать вопросы повышения профессиональной подготовки профессорско-преподавательских и клинических коллективов вузов на принципиально новом уровне за счет использования самых современных достижений фундаментальной науки.

В решении проблем академической мобильности научно-педагогических кадров важная роль принадлежит не только обмену обучающимися между зарубежными и российскими вузами, но и взаимодействию их с НИИ и Научными центрами РАН. Представляется важным более широкое привлечение ведущих зарубежных специалистов для чтения лекций, проведения мастер-классов и обмена опытом с российскими коллегами. В то же время целесообразно более активно развивать международное сотрудничество для выполнения конкретных совместных исследований.

Общее собрание Северо-Западного отделения РАМН

ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. В целях совершенствования организационно-методического руководства и координации деятельности медицинских и фармацевтических вузов с научно-исследовательскими учреждениями РАН и НИУ иного ведомственного подчинения Северо-Западного федерального округа создать Проблемную комиссию при Президиуме СЗО РАМН по высшему и дополнительному профессиональному образованию специалистов здравоохранения СЗФО (ответственные — заместитель председателя Президиума СЗО РАМН академик РАН А. А. Тотолян, главный ученый секретарь академик РАН В. И. Мазуров).

2. Проблемной комиссии по высшему и дополнительному профессиональному образованию специалистов здравоохранения СЗФО разработать программу различных форм взаимодействия медицинских и фармацевтических вузов с НИИ РАН и других ведомств для повышения профессиональной подготовки и омоложения профессорско-преподавательского состава вузов, а также принять участие в создании единого межвузовского центра независимого тестирования для всех категорий обучающихся, в том числе для преподавателей вузов (ответственный — председатель Проблемной комиссии, срок подготовки — апрель 2014 г.).

3. Президиуму СЗО РАМН принять участие в организации межвузовского научно-исследовательского центра коллективного пользования (ответственный — заместитель председателя Президиума СЗО РАМН академик РАН А. А. Тотолян).

4. Президиуму СЗО РАМН обеспечить широкое участие членов отделения в педагогической деятельности в качестве профессорско-преподавательского состава вузов на базе НИИ РАН (ответственный — заместитель Председателя СЗО РАМН академик РАН Н. А. Майстренко).

УДК 614.207

ПОДГОТОВКА МЕДИЦИНСКИХ КАДРОВ В УСЛОВИЯХ УНИВЕРСИТЕТА КЛАССИЧЕСКОГО ТИПА*

Член-корреспондент РАН В. Р. Вебер

Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Новгород, Россия

MEDICAL TRAINING IN CLASSIC UNIVERSITY

Corresponding member of the RAS V. R. Veber

Yaroslav the Wise Novgorod State University, Novgorod, Russia

© В. Р. Вебер, 2014 г.

С начала 1990-х годов в Российской Федерации подготовка медицинских кадров стала осуществляться не только в подведомственных Министерству здравоохранения РФ учреждениях, но и в университетах классического типа. В настоящее время в этих университетах функционируют десятки медицинских факультетов и институтов.

В Северо-Западном федеральном округе подготовка врачей ведется, помимо медицинских университетов, в Санкт-Петербургском, Петрозаводском, Калининградском и Новгородском государственных университетах.

Каковы же, на наш взгляд, преимущества подготовки медицинских кадров в условиях университета классического типа? Приведем их на примере Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого (НовГУ).

1. В полной мере используется принцип многоуровневой подготовки. В НовГУ в условиях одного образовательного учреждения ведется подготовка по программам СПО медицинских сестер, фельдшеров, акушерок, зубных техников и фармацевтов (в двух колледжах), по программам высшего образования — сестер с высшим образованием (бакалавры), врачей, провизоров и стоматологов (специалитет). Используется одна база (морфология, физиология, микробиология, центр отработки практических навыков и др.). Создан учебный стоматологический центр, где ведется подготовка зубных техников и стоматологов. Используется единая площадка для подготовки фармацевтов и провизоров. Таким образом более рационально и эффективно используются площади, оборудование, кадры.

2. Появляется возможность сосредоточить основные усилия (материальные и кадровые) на медицинской подготовке.

В Институте медицинского образования (ИМО), входящего в состав НовГУ, развернуто всего 16 кафедр, которые занимаются только профессиональной подготовкой. На этих кафедрах работают 41 доктор и 86 кандидатов медицинских наук. Занятия по физике, химии, биологии, философии и т. д. проходят на специализированных кафедрах других институтов (их 8) университета, оснащенных самым современным оборудованием и специалистами высшей квалификации. Это обеспечивает более высокий, действительно университетский уровень образования.

3. В результате централизации в университете финансово-хозяйственной деятельности, создания единого управления студенческого состава, управления документооборота и множества других структур руководство ИМО полностью посвящает свое рабочее время профессиональной деятельности.

4. Возможность практически неограниченного использования самых современных информационных технологий, которые дает входящий в состав НовГУ институт электронных и информационных систем.

К настоящему времени в Центре дистанционного образования разработано 32 учебных курса, в том числе по последипломной подготовке провизоров. Этот способ показал свою высокую эффективность и востребованность. С этого года такой курс будет создан для подготовки медицинских менеджеров.

5. К преимуществам можно также отнести возможность использования международного опыта подготовки специалистов, накопленного в НовГУ по другим, немедицинским направлениям («двойные дипломы» по педагогике, экономике, сельскохозяйственным специальностям и др.).

В ИМО совместно с Массачусетским университетом (США) в течение 3 лет ведется подготовка в области общественного здоровья. Программа

* По материалам доклада на Общем собрании СЗО РАМН 27.02.2014 г.

«двойного диплома» разработана с Парижским институтом остеопатии.

6. Междисциплинарность, т. е. возможность привлечения к совместным научным разработкам специалистов высочайшей квалификации в области математики, социологии, психологии, экономических исследований, радио- и микроэлектроники и др.

В качестве примеров можно привести разработку коляски для инвалидов, создание совместно с американскими коллегами томографического сканера и т. д.

7. И, наконец, что, по нашему мнению, немаловажно, университет дает возможность студентам-ме-

дикам значительно обогатить свой внутренний мир благодаря постоянному общению с будущими педагогами, «технарями», философами, аграриями и т. д. во время культурно-массовых мероприятий, спортивных состязаний, работе в волонтерских группах и строительных отрядах.

В заключение необходимо отметить, что подготовка медицинских и фармацевтических кадров в университетах классического типа, на наш взгляд, удачно вписалась в сложившуюся в нашей стране за многие десятилетия эффективную систему медицинского образования.

Поступила в редакцию: 13.03.2014 г.

Контакт: Вебер Виктор Робертович. Viktor.Veber@novsu.ru

Автор:

Вебер Виктор Робертович — чл.-корр. РАН, д. м. н., профессор, ректор Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 173003, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41; тел. (8162) 62-72-44, e-mail: viktor.veber@novsu.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

УДК 614.207

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВУЗОВ И НАУЧНЫХ ЦЕНТРОВ В СИСТЕМЕ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ*

Академик РАН С. Ф. Багненко, академик РАН Н. А. Беляков, профессор Т. Н. Трофимова
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

STATUS AND PROSPECTIVES OF INTERACTION BETWEEN UNIVERSITIES AND SCIENTIFIC CENTERS IN MEDICAL EDUCATION SYSTEM

Full member of the RAS S. F. Bagnenko, full member of the RAS N. A. Belyakov, professor T. N. Trofimova
Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University
Institute of Experimental Medicine of the NorthWest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Вступая в очередной период перемен в области отечественной науки, мы должны давать себе отчет в том, что ничего так не стимулирует инновации и реорганизации в обществе как недостаток ресурсов — историческая истина всех времен. Одним из путей решения проблемы является объединение и развитие существующих ресурсов.

В последние десятилетия терминология для обозначения различных форм консолидации ученых существенно обновилась. Используются следующие термины для функциональных объединений:

- консорциум;
- платформа;
- кластер;
- холдинг;
- научно-учебно-клиническое объединение;
- ресурсный научно-образовательный центр;
- клинический научно-образовательный центр (КНОЦ).

В качестве одной из удобных версий мы воспользуемся термином «Клинический научно-образовательный центр». Выбор термина факультативен и может обсуждаться, в основе деятельности лежит «миссия», т. е. главное предназначение или цель создания. Миссия КНОЦ — объединение доступных ресурсов со стороны вуза, НИИ и клиник для создания оптимальных условий в развитии медицинского образования, внедрения и распространения современных медицинских технологий, развития микробно-биологических наук.

В каждом случае руководители и исполнители научных программ размышляют о степени своей научной

независимости в рамках комплексных программ. Организационный принцип КНОЦ предусматривает договорные отношения между юридическими структурами с формированием функционального объединения, направленного на реализацию принятой сторонами миссии. Разного рода объединений предусматривают или должны предусматривать определенную законодательную или нормативную базу. В Законе об образовании обозначены формы интеграции образовательной и научной деятельности с целью объединения работников научной организации и кафедр вузов для кадрового обеспечения, повышения качества подготовки, привлечения обучающихся к исследованиям, использования новых знаний и достижений науки в образовательной деятельности и клинической практике (Закон об образовании № 273 от 29.12.2012 РФ, ст. 72). В ст. 72 Закона об образовании обозначено:

— п. 1 — целями интеграции образовательной и научной (научно-исследовательской) деятельности в высшем образовании являются кадровое обеспечение научных исследований, повышение качества подготовки обучающихся, привлечение обучающихся к проведению научных исследований под руководством научных работников, использование новых знаний и достижений науки и техники в образовательной деятельности;

— п. 2 — интеграция образовательной и научной (научно-исследовательской) деятельности в высшем образовании может осуществляться в разных формах.

Закон об образовании предусматривает различные формы дополнительного профессионального образования, которые предпочтительно осуществлять

* По материалам доклада на Общем собрании СЗО РАМН 27.01.2014 г.

Форма и вид подготовки	Место обучения
Традиционное, в том числе общее усовершенствование или сертификация, включая дистанционную форму	Кафедра
Тематическое, включая сертификационное, в том числе дистанционное и смешанное	Кафедра, Клиника
Стажировка на рабочем месте	Клиника, Лаборатория
Освоение новых технологий	Клиника, Лаборатория

в условиях традиционной кафедры, в клинике или научном подразделении.

Сетевая форма образовательных программ (ст. 15 Закона об образовании) обеспечивает возможность использования ресурсов нескольких организаций, в том числе научных и медицинских, на основании договора между организациями.

Мы должны отдавать отчет в том, что даже при идеальном распределении рабочего времени существует

рост, научную карьеру, материальные блага, моральное удовлетворение, социальный статус, престиж и др.;

— формальное объединение без учета интересов не будет эффективным;

— одним из путей индивидуального стимулирования участников является их включение в педагогическую или научную деятельность путем перекрестного обмена вакансиями;

Распределение рабочего времени на виды деятельности в клиниках, %

Сотрудники	Преподавание	Клиника	Наука, аналитика
Преподаватели кафедры	70	15	15
Врачи клиники	—	90	10
Научные сотрудники	—	10	90

реальная зависимость выхода научной продукции или возможность преподавания от занимаемой должности.

Оптимальное участие в образовательном процессе:

— преподаватели ограничены по времени в клинической и научной деятельности, но являются лидерами в преподавании и методической работе;

— врачи клиник определяют лечебный процесс, тропны к работе с клиническими ординаторами и клиническим разбором;

— научные сотрудники способны с успехом проводить подготовку на рабочем месте (стажировку), читать лекции по темам исследовательских работ;

— в каждом случае контроль, систематизация и методология дополнительного профессионального обучения будет оставаться за кафедрами вузов, что потребует постоянного и трудоемкого процесса сертификации и аккредитации;

— в силу своей целевой организации, оснащения и подготовки персонала работники клиник и лабораторий институтов более готовы к освоению и смене новых технологий, что делает их привлекательными для подготовки резидентов и врачей в виде стажировок.

Мотивация участников:

— каждый из участников КНОЦ должен найти в альянсе свои индивидуальные или групповые интересы, которые могут включать профессиональный

— для сотрудников клиник совместительство на научно-педагогических ставках является значимым моральным и статусным фактором;

— для научных и педагогических сотрудников совмещение на лечебных ставках позволяет повысить семейный бюджет, а также приблизить свои представления к реальной медицинской практике.

Организация:

— руководящим органом КНОЦ может быть Совет, представленный участниками и определенный Уставом;

— совет опирается на существующие или созданные подразделения каждой организации, входящей в объединение;

— программы согласуются или определяются планами каждой из организаций-участников в части реализации основной миссии, утверждаются Советом на определенный временной период.

Пример создания КНОЦ «Вирусные инфекции» в Санкт-Петербурге, который начинает свою деятельность.

Участники:

- ПСПбГМУ МЗ РФ (проф. Д. А. Лиознов);
- НИИ эпидемиологии им. Пастера МЗ РФ (чл.-корр. РАН А. Б. Жебрун);
- СПб центр СПИД (акад. РАН Н. А. Беляков);

— НИИ экспериментальной медицины СЗО РАН (д.б.н. А. В. Дмитриев);

— миссия КНОЦ «Вирусные инфекции» — разработка и внедрение в медицинское образование и клиническую практику новых научно-технических разработок в области вирусных и коинфекций, относящихся к категории социально-значимых заболеваний.

Структурные подразделения КНОЦ «Вирусные инфекции»:

— кафедры Университета: Социально-значимых инфекций, Инфекционных болезней и эпидемиологии (образовательная составляющая);

— лаборатории НИИ Пастера, СПб центра СПИД и НИИ экспериментальной медицины (научная составляющая);

— стационар и поликлиническая служба СПб центра СПИД (клиническая база);

Издательство Балтийский медицинский образовательный центр (ресурсная база).

Планируемые источники финансирования КНОЦ «Вирусные инфекции»:

- бюджет организаций 25%;
- федеральные целевые программы 30%;
- городские программы 20%;
- гранты и привлеченные средства 15%;
- ФОМС 10%.

Международное сотрудничество:

— является отличительной особенностью КНОЦ «Вирусные инфекции».

Партнеры:

- университет им. Дж. Вашингтона;
- университет Атланты;
- университет Сан-Диего;
- Йельский университет и др.

Пример включения в КОНЦ частного-государственного партнерства «Нейронауки». Миссия: развитие и внедрение в клиническую практику и образовательный процесс разработок в области современных нейронаук.

Структурные подразделения КОНЦ «Нейронауки»: Образовательная составляющая:

— кафедры Университета: неврологии (акад. А. А. Скоромец), психиатрии (проф. Н. Г. Незнанов), курс нейрорадиологии (проф. Т. Н. Трофимова).

Научная составляющая:

— лаборатории ИМЧ РАН (чл.-корр. РАН С. В. Медведев), НИИ психоневрологии (проф.

Н. Г. Незнанов) и НИИ экспериментальной медицины (акад. Г. А. Софронов), кафедра неврологии (акад. А. А. Скоромец).

Клиническая база:

— клиника неврологии Университета (акад. А. А. Скоромец), Клиника ИМЧ РАН, клиника НИИ психоневрологии (проф. Н. Г. Незнанов), клиника СПб центра СПИД (акад. Н. А. Беляков), нейрорадиология клиники «Скандинавия» (проф. Т. Н. Трофимова);

— ресурсная база — Издательство Балтийский медицинский образовательный центр;

— пример включения в КОНЦ частного-государственного партнерства «Репродуктология»: Миссия: развитие и внедрение в клиническую практику и образовательный процесс разработок в области современной репродуктивной медицины и биологии.

Структурные подразделения КОНЦ «Репродуктология»:

— НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отто (акад. Э. К. Айламазян);

— клиники репродуктологии «АВА-Петер» (Г. В. Михайлик, д.м.н. А. С. Калугина);

— кафедра акушерства и гинекологии Университета (акад. Э. К. Айламазян);

— в данном партнерстве все участники имеют одинаковые потенциал в области НИР, клинической практики и медицинского образования.

Международные образовательные консорциумы — партнеры образовательной составляющей.

КНОЦ «Репродуктология» предусматривает большее привлечение частных инвестиций и ФОМС, в том числе для подготовки профессорско-преподавательского персонала, отличается более широким междисциплинарным подходом с участием акушеров-гинекологов, генетиков, эмбриологов, криобиологов и др.

Залог успеха:

— при всей сложности управления большим КНОЦ успех может быть достигнут на базе длительного совместного сотрудничества сторон, желаний и лояльности руководителей направлений, возможности расширения международного сотрудничества с подготовкой специалистов в зарубежных клиниках, участии в крупных международных форумах и публикации международных изданий.

Поступила в редакцию: 28.02.2014 г.

Контакт: Багненко Сергей Федорович. rector@spb-gmi.ru

Коллектив автор:

Багненко Сергей Федорович — д. м. н., профессор, академик РАН, ректор Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

Беляков Николай Алексеевич — д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; руководитель ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург, наб. Обводный канал, д. 179, (812) 251-08-53.

Трофимова Татьяна Николаевна — д. м. н., профессор, директор научно-клинического образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина», Санкт-Петербург.

Российская академия наук
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. академика И. П. Павлова
Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга
Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД
и инфекционными заболеваниями
Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН
Балтийский медицинский образовательный центр

Научно-практический симпозиум
«ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты»
04 июня 2014 года

Председатель симпозиума:

Н. А. Беляков — руководитель СПб центра СПИД, Главный специалист по ВИЧ-инфекции Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, академик РАН, доктор медицинских наук профессор

Сопредседатели симпозиума:

М. Р. Бобкова — заведующая отделом общей вирусологии НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского, доктор биологических наук

К. В. Жданов — главный инфекционист МО РФ, начальник кафедры инфекционных болезней ВМА, доктор медицинских наук профессор

А. Б. Жебрин — директор Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук профессор

А. Г. Рахманова — главный инфекционист Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заместитель руководителя СПб центра СПИД, профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук профессор

Е. В. Степанова — заместитель руководителя СПб центра СПИД, профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, доктор медицинских наук профессор

А. А. Яковлев — заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии СПб ГМУ, главный врач КИБ им. С. П. Боткина, доктор медицинских наук профессор

Ответственный секретарь:

В. В. Рассохин — заместитель руководителя СПб центра СПИД, ведущий научный сотрудник НИИ экспериментальной медицины РАН, кандидат медицинских наук

ПРОГРАММА

- 09.00 **Регистрация участников симпозиума**
- 09.45–10.00 **Открытие**
- 10.00–12.00 **Председатели:** академик РАН *Н. А. Беляков*, член-корр. РАН *А. Б. Жебрун*, академик РАН *Ю. В. Лобзин*, профессор *А. Г. Рахманова*
- 10.00–10.30 **Эпидемиология и эволюция вирусного гепатита С** член-корр. РАН *А. Б. Жебрун* (СПб)
- 10.30–11.00 **Патоморфология и патофизиология хронического вирусного гепатита С** профессор *И. А. Морозов* (Москва)
- 11.00–11.30 **Современные тенденции в фармакотерапии коинфекции ВИЧ/вирусные гепатиты** к.м.н. *А. Н. Поляков* (Москва)
- 11.30–12.00 **Вирусный гепатит С у детей: эпидемиология, диспансеризация и лечение** академик РАН *Ю. В. Лобзин*, д.м.н. *А. Г. Горячева* (СПб)
- 12.30–14.00 **Председатели:** профессор *А. В. Кравченко*, профессор *К. В. Жданов*, к.м.н. *В. В. Рассохин*, профессор *Е. В. Степанова*
- 12.30–13.00 **Новые направления в терапии вирусного гепатита С** профессор *А. В. Кравченко* (Москва)
- 13.00–13.30 **Проблемы лечения вирусного гепатита С в России** профессор *А. А. Яковлев*, профессор *А. Г. Рахманова* (СПб)
- 13.30–13.50 **Подготовка специалистов по проблеме хронических вирусных гепатитов на мультидисциплинарной основе** профессор *А. Г. Рахманова* (СПб)
- 13.50–14.00 **Обсуждение докладов**
- 15.00–17.00 **Председатели:** профессор *М. Р. Бобкова*, профессор *А. Г. Рахманова*, профессор *А. А. Яковлев* (СПб)
- 15.00–15.20 **Обратное развитие заболевания при долгосрочной терапии вирусного гепатита В** к.м.н. *С. Ю. Романова* (СПб)
- 15.20–15.40 **Лабораторная диагностика вирусных гепатитов** к.м.н. *С. С. Вашукова*, доцент *Э. Н. Лисицина* (СПб)
- 15.40–16.00 **Деминерализация костного скелета при коинфекции ВИЧ/ХВГ** к.м.н. *В. В. Рассохин*, *А. А. Сизов* (СПб)
- 16.00–16.20 **Анализ летальных исходов у больных с коинфекцией ВИЧ и вирусными гепатитами** профессор *Е. В. Степанова*, доцент *О. Н. Леонова*, академик РАН *Н. А. Беляков* (СПб)
- 16.20–16.40 **Оценка фиброза печени в клиническом течении коинфекции ВИЧ/ХВГ** *П. Н. Федоров*, профессор *М. Г. Рыбакова* (СПб)
- 16.40–17.00 **Опыт применения каскадного плазмафереза в комплексном лечении коинфекции вирусом гепатита С и вирусом иммунодефицита человека** к.м.н. *Р. В. Медников*, д.м.н. *А. А. Соколов*, д.м.н. *В. И. Рабинович* (СПб)
- 17.00 **Заккрытие симпозиума**

Место проведения: 190013, г. Санкт-Петербург, Батайский пер., 3а, гостиница «Sokos Hotel».

Информация о мероприятии размещена на сайте: www.hiv-spb.ru

Дополнительную информацию Вы можете получить в оргкомитете симпозиума:

8 (812) 407 83 51 — Вощева Мария Сергеевна, voschieva@gmail.com

8 (812) 407 83 43 — Бобрешова Алина Сергеевна, alina_8308@mail.ru

ВИЧ-МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЭКОНОМИКА

HIV MEDICINE AND PHARMACOECONOMICS

14 февраля 2014 года был проведен II Межрегиональный научно-практический симпозиум «**ВИЧ-медицина и фармакоэкономика**». Организаторами симпозиума стали Северо-Западное отделение Российской академии медицинских наук, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Балтийский медицинский образовательный центр.

В рамках основных научно-практических направлений симпозиума рассматривались наиболее актуальные вопросы:

- методология фармакоэкономики;
- затраты на лечение ВИЧ-инфицированных больных и клиническая эффективность;

— современные рекомендации и выбор препаратов для ВААРТ.

Также был проведен круглый стол: «Что делать в условиях недостающего финансирования?».

Для работы в симпозиуме прибыли более 150 участников: ведущих специалистов в области ВИЧ-медицины из Санкт-Петербурга и различных регионов России, экспертов по фармакоэкономическим вопросам, представителей фармацевтических фирм, общественных и правозащитных организаций. Представлены регионы СЗФО: Архангельская, Вологодская, Калининградская, Мурманская, Ленинградская, Новгородская, Псковская области, Республика Коми, Карелия, ЯНАО. В мероприятии также приняли участие представители Центров СПИД из других городов и областей РФ: Алтайский край, Республика Башкортостан, Иркутск,

ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА

09:30—9:45	Открытие. Заседание 1	
9:45—11:45	Председатели: академик РАН <i>Н. А. Беляков</i> , профессор <i>Ф. Н. Кадыров</i> , профессор <i>Л. Д. Попович</i>	
	ВИЧ-инфекция и СПИД в России — оценка социально-экономических потерь общества, эффективность медикаментозной терапии, совершенствование институциональной базы борьбы с этой инфекцией	профессор <i>Л. Д. Попович</i> , профессор <i>Л. Е. Енова</i> (Москва)
	Актуальные экономические проблемы ВИЧ/СПИДа	профессор <i>Ф. Н. Кадыров</i> (Москва)
	Экономика ВИЧ-медицины на примере Санкт-Петербурга	академик РАН <i>Н. А. Беляков</i> , к. м. н. <i>В. В. Рассохин</i> , к. м. н. <i>Т. Н. Виноградова</i> (СПб)
	Заседание 2	
12:15—14:00	Председатели: академик РАН <i>Н. А. Беляков</i> , профессор <i>К. В. Жданов</i> , профессор <i>А. С. Колбин</i> , к. м. н. <i>А. С. Подымова</i> , профессор <i>Е. В. Степанова</i>	
	Оценка медицинских технологий при ВИЧ-инфекции. Роль фармакоэкономических исследований	профессор <i>А. С. Колбин</i> (СПб)
	Клинико-экономический анализ применения ингибиторов протеазы в составе первой линии ВААРТ у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией	Профессор <i>К. В. Герасимова</i> , профессор <i>М. В. Авксентьева</i> (Москва)
	Первый опыт применения дженерических НИОТ на территории Свердловской области. «Плюсы» и «минусы»	к. м. н. <i>В. В. Жуков</i> , к. м. н. <i>А. С. Подымова</i> (Екатеринбург)
	Характеристика современных препаратов для антиретровирусной терапии. Затраты на лечение	профессор <i>Е. В. Степанова</i> , <i>А. А. Седоева</i> , к. м. н. <i>Н. В. Сизова</i> (СПб)

Заседание 3

15:00—16:30

Председатели: академик РАН *Н. А. Беляков*, профессор *А. Ю. Ковеленов* (Ленинградская обл.), профессор *А. В. Рудакова*, профессор *А. А. Яковлев***Лабораторная диагностика в условиях регионального и федерального финансирования****Фармакоэкономические аспекты терапии ВИЧ-инфекции с использованием фиксированных комбинаций****Фармакоэкономическое обоснование применения ингибиторов протеазы в лечении пациентов с ХГС (1 генотип) в РФ****Новые положения по закупкам. Федеральный Закон № 44 — 2014 г.***к. м. н. Э. Н. Лисицина, Н. Е. Дементьева, Л. И. Крутицкая* (СПб)Профессор *А. В. Рудакова* (СПб)*С. Н. Кижло* (СПб)*В. А. Федоров* (СПб)

16:30—18:00

Круглый стол: Что делать в условиях недостающего финансирования ВААРТ?

Кемерово, Кострома, Нижний Новгород, Орел, Новосибирск, Свердловская область, Ханты-мансийский автономный округ и др.

В рамках программы симпозиума были сделаны важные сообщения.

Директор Института экономики здравоохранения НИУ ВШЭ профессор *Л. Д. Попович* в своем докладе «ВИЧ-инфекция и СПИД в России — оценка социально-экономических потерь общества, эффективность медикаментозной терапии, совершенствование институциональной базы борьбы с этой инфекцией» подробно остановилась на прогнозировании дальнейшей перспективы развития финансирования наиболее социально-значимых заболеваний в РФ. Отмечено, что значительный дефицит средств может сохраниться вплоть до 2020 г., а ситуация с финансированием закупок АРВП требует детального анализа, расчетов на уровне Правительства и Министерства здравоохранения РФ.

Профессор *Ф. Н. Кадыров*, заместитель директора Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, в докладе «Актуальные экономические проблемы ВИЧ/СПИДа» подчеркнул несоответствие между стандартами и порядком ведения ВИЧ-инфицированных больных, принятыми МЗ РФ и утвержденными постановлениями Правительства РФ, и реальными возможностями в регионах. Он также подробно остановился на вопросах оптимизации оплаты врачей, среднего и младшего медицинского персонала в среднесрочной перспективе.

Заместитель руководителя СПб Центра СПИД к. м. н. *Т. Н. Виноградова* представила детальный анализ фармакоэкономики диагностических и лечебных мероприятий, проведенный в Центре СПИД, «Экономика ВИЧ-медицины на примере Санкт-Петербурга». Только при консолидации федеральных трансфертов, регионального финансирования в рамках целевой программы, а также текущего финанси-

рования в 2010—2012 гг. в Санкт-Петербурге удавалось покрывать финансовые потребности на закупку АРВП и диагностикомов. Однако в условиях нарастания числа пациентов, нуждающихся в ВААРТ, сокращения федерального финансирования, повышения цен на оригинальные препараты и несопоставимо высоких цен на дженерические АРВП необходимо понимать, к чему может привести дефицит финансирования и снижения закупок АРВП: к ухудшению здоровья пациентов, получающих ВААРТ, увеличению уровня заболеваемости в регионах, снижению приверженности к лечению в группе социально адаптированных людей, повышению социальной напряженности, увеличению летальности.

Профессор *А. С. Колбин*, руководитель регионального Центра мониторинга безопасности лекарственных средств в СЗФО и Санкт-Петербурге (Санкт-Петербург) в докладе «Оценка медицинских технологий при ВИЧ-инфекции. Роль фармакоэкономических исследований» продемонстрировал место исследовательских работ в процессе изучения новых препаратов, в том числе дженерических форм, в специализированных учреждениях, а также на уровне центров СПИД. Необходимо шире использовать мониторинг препаратов, оценивать их эффективность и на этом выстраивать концепции планирования и закупок лекарственных средств.

В докладе, представленном Свердловским областным Центром СПИД «Первый опыт применения дженерических НИОТ на территории Свердловской области. „Плюсы” и „минусы”» (к. м. н. *В. В. Жуков*, к. м. н. *А. С. Подымова*, Екатеринбург), были обозначены основные проблемы, связанные с появлением дженерических антиретровирусных препаратов. Колоссальный разброс цен на одни и те же препараты, не всегда хорошая переносимость при приеме, ограничения федерального и регионального финансирования не всегда позволяют говорить о социальной направленности в действиях произво-

дителей фармакологических препаратов и дистрибьюторов. Проведенные собственные исследования по изучению биоэквивалентности и переносимости дженериков позволяют надеяться на перспективы успешного применения некоторых препаратов в практике специалистов центров СПИД при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов.

Профессор Е. В. Степанова, заместитель руководителя СПб Центра СПИД в сообщении «Характеристика современных препаратов для антиретровирусной терапии. Затраты на лечение» представила анализ современных европейских и отечественных рекомендаций по антиретровирусной терапии. Безусловно, новые схемы ВААРТ более дорогостоящие, включают препараты, которые не все зарегистрированы на территории РФ. Тем не менее, необходимо внедрять инновационные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов, уделять больше внимания закупкам новых эффективных препаратов, даже в условиях ограниченного финансирования, что представляет сложную задачу.

Важным компонентом в затратах на ВИЧ-медицину является лабораторная диагностика. Заведующая лабораторией СПб Центра СПИД к. м. н. Э. Н. Лищина и соавт. в докладе «Лабораторная диагностика в условиях регионального и федерального финансирования» представили опыт Санкт-Петербургского Центра СПИД при планировании и организации закупок диагностикумов, тест-систем для скрининга на ВИЧ, поделилась рекомендациями в экономии и оптимизации усилий лабораторной службы.

Большой резонанс среди специалистов вызвало сообщение заведующей инфекционным отделением СПб Центра СПИД С. Н. Кижло (СПб) «Фармакоэкономическое обоснование применения ингибиторов протеазы в лечении пациентов с ХГС (1 генотип) в РФ». Применение тройной терапии вирусных гепатитов С в России в настоящее время ограничено по разным причинам, которые были указаны в выступлениях из зала. Так, профессор А. А. Яковлев считает, что такие препараты, как теллапревир, конечно же, очень эффективны, но уже появляются новые лекарственные средства с большей эффективностью, более короткими сроками лечения, сопоставимые по стоимости, которым нужно уделять приоритетное внимание. Академик РАН Н. А. Беляков в своем комментарии высказался о том, что не сформирована концепция применения данных препаратов, не указана их роль в лечении коинфекции ВИЧ/ХВГС, а неоправданно высокая цена не позволит широко их использовать в условиях жесткого дефицита финансирования центров СПИД.

Заведующий отделом договоров и закупок СПб Центра СПИД В. А. Федоров в сообщении «Но-

вые положения по закупкам. Федеральный закон № 44 — 2014 г.» подробно остановился на основных составляющих частях нового закона, отличиях от действующих руководящих документов.

Были представлены интересные презентации, в которых специалисты рассказывали о том, сколько в цифрах стоит лечение и как это лечение можно оптимизировать, сочетая цену препаратов и их качество.

Вопросы, вынесенные на обсуждение на круглом столе

«Что делать в условиях недостающего финансирования ВААРТ?»

1. Соответствие финансирования и потребностей в закупке АРВП — А. С. Подымова, руководитель Свердловского областного Центра СПИД.

2. Ценовая политика фармацевтических фирм по АРВП — Ю. К. Плотникова, руководитель Иркутского областного Центра СПИД.

3. Финансовые возможности регионов в закупке АРВП — Т. Н. Мельникова, руководитель Вологодского областного Центра СПИД.

4. ВААРТ у людей с отсутствием приверженности к терапии: этические, экономические и юридические аспекты — Д. А. Лиознов, заведующий кафедрой инфекционных болезней ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, руководитель Центра СПИД СЗФО.

5. Возможные последствия отставания от европейских схем терапии — А. Г. Рахманова, главный инфекционист Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

6. Моно- и комбинированные препараты в составе ВААРТ — Е. В. Степанова, заместитель руководителя СПб Центра СПИД.

Приведем отдельные цитаты из выступлений участников Круглого стола.

«Финансирования на АРВП не хватит на год... нет денег на тест-системы, и мы не можем соответствовать стандартам оказания услуг по вирусной нагрузке и иммунному статусу. Приходится экономить и вместо четырех тестов на иммунный статус делать один или два».

«Мы выживали за счет остатков прошлых лет, но в этом году финансирования не хватит, мы подсчитали, что дефицит бюджета составляет 30%. Пытаемся путем переговоров, уговоров договариваться с дистрибьюторами о снижении цен, но...»

«Нет заместительной терапии для наркопотребителей. Что у нас остается в арсенале при работе с ПИН? Детоксикация, программы кейс-менеджмента и сопровождения, и пока такой пациент находится в программе, мы видим положительный эф-

фект от лечения, но как только он вышел из программы, результаты сказываются на вирусной нагрузке».

«Мы не должны никому отказать в ВААРТ, и если отказывать, то только на время. Чтобы подготовить пациента — в этом состоит основной принцип лечения больных с ВИЧ-инфекцией».

«Нельзя бороться только за выживание, только за доступность дженериков. К нам должны поступать новые эффективные антиретровирусные препараты. Мы сможем спасти больных, если будем иметь все препараты и не можем лечить всех одинаковыми препаратами без учета их эффективности и переносимости».

«В большинстве регионов мы не сможем обеспечить людей с ВИЧ-инфекцией препаратами для ВААРТ, которых, возможно, хватит до августа 2014 г. Деньги в конечном итоге могут появиться, после акции НКО... Почему мы все время решаем проблемы вместо того, чтобы предупредить их?».

«...Необходим диалог с производителями и дистрибьюторами на федеральном уровне по установлению оптимальных пределов цен на АРВП (с учетом выхода на рынок дженериков, удешевляющих схемы лечения)».

«Предусмотреть рекомендательный документ для администраций субъектов РФ с высоким уровнем пораженности и заболеваемости ВИЧ-инфекцией по необходимости выделения регионального компонента финансирования закупок АРВП, как меры борьбы с серьезной социально-значимой проблемой...».

Неоднократно звучали предложения от участников круглого стола о необходимости разработки предложений по увеличению ответственности пациентов за сохранение и поддержание режима приема АРВП с целью уменьшения расходования при назначении ВААРТ. В случаях самовольного отказа от лечения рассматривать различные варианты назначения лекарственных препаратов (вплоть до полной оплаты самим пациентом).

Участники круглого стола много говорили о путях разрешения ситуации, но без конкретного и существенного увеличения объемов финансирования и изменения финансовой политики фармацевтических фирм и дистрибьюторов решение всех острых проблем маловероятно.

Резолюция Круглого стола 2014 г.

1. Обратить внимание региональных администраций на важность проблемы лечения больных с ВИЧ-инфекцией и возможные негативные медицинские, социальные и экономические последствия при нарушении ритма проведения ВААРТ у больных. Считать раннее назначение ВААРТ одной из важнейших мер в противодействии распространению эпидемии ВИЧ-инфекции в регионах РФ.

2. Отметить значительный дефицит финансирования на закупки АРВП и препаратов для диагностики и лечения социально-значимых инфекций (вирусные гепатиты и туберкулез) по регионам в 2014 г., который не компенсируется местными бюджетами.

3. Заблаговременно до принятия местных бюджетов определять региональные и федеральные доли в софинансировании закупок АРВП, что позволит принимать оптимальные решения по закупке АРВП и расходных материалов для лабораторных исследований.

4. Просить Министерство здравоохранения Российской Федерации внести в повестку дня заседания Правительства Российской Федерации вопрос об увеличении ассигнований на финансовое обеспечение закупок препаратов для лечения лиц, инфицированных вирусом иммунодефицита человека и внесении соответствующих поправок в Федеральный закон «О федеральном бюджете на 2014 г. и плановый на период 2015 и 2016 годов».

5. Считать оправданным и целесообразным продолжение исследований в области фармакоэкономики ВИЧ-инфекции на материалах регионов РФ. Обобщить результаты исследований и накопленный опыт по применению новых дженериков в клинике и подготовить практические рекомендации по малозатратным схемам ВААРТ.

6. Продолжить работу по подготовке врачей в области ВИЧ-медицины, в том числе по вопросам фармакотерапии и фармакоэкономики.

7. Разослать резолюцию 2-го Межрегионального научно-практического симпозиума «ВИЧ-медицина и фармакоэкономика» по Центрам СПИД, представить в МЗ РФ, законодательные и исполнительные органы власти регионов.

ЮБИЛЕЙ

К ЮБИЛЕЮ ПРОФЕССОРА ИВАНА ПЕТРОВИЧА ДУДАНОВА



14 февраля 2014 года одному из ведущих хирургов России в области сосудистой хирургии и ангиологии профессору Ивану Петровичу Дуданову исполняется 60 лет. Он родился в 1954 году в г. Чапаевске, Куйбышевской области.

Окончил 1-й Ленинградский медицинский институт имени академика И. П. Павлова в 1978 году и начал самостоятельную работу в должности врача-хирурга Лодейнопольской ЦРБ. Спустя 2 года поступил в аспирантуру на кафедру факультетской хирургии Петрозаводского государственного университета. После окончания аспирантуры в 1983 году он остался работать на этой кафедре, где преподает по сей день.

В 1989 г. Иван Петрович выиграл грант Высшей школы и Министерства иностранных дел СССР «Научно-практическая стажировка по сердечно-сосудистой хирургии в Клинике Университета «Париж-VI» во Франции. Стажировка проходила в 1990–1991 гг. в университетском госпитале Пители-Сальпетриер под руководством профессора Эдуарда Киффера. Знания и опыт, приобретенные во время стажировки, позволили ему в 1992–1993 гг. поступить в докторантуру в Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И. П. Павлова (1-й ЛМИ) при кафедре факультетской хирургии. В июне 1993 года И. П. Дуданов под руководством профессора

Л. В. Лебедева успешно защитил докторскую диссертацию на одну из самых актуальных тем сосудистой хирургии «Хирургическое лечение сочетанных атеросклеротических поражений сонных артерий и брюшной аорты». После защиты диссертации Иван Петрович вернулся в Петрозаводский университет и возглавил кафедру факультетской хирургии.

С 1991 года основная научная проблема проф. И. П. Дуданова — «Ишемия органов». Разработаны и внедрены в практику вмешательства при критической ишемии нижних конечностей, включая новые технологии рентгенохирургических методов диагностики и лечения критической ишемии у лиц преклонного и старческого возраста, которые широко используются не только в России, но и далеко за ее пределами. В 1998 г. с его участием впервые в России разработана и внедрена в практику клиническая комплексная медицинская информационная система (КМИС) лечебно-профилактического учреждения «Кондопога» (Республика Карелия), которая используется в настоящее время более чем в 100 лечебно-практических учреждениях России.

С 2001 по 2010 годы Иван Петрович Дуданов совмещал работу на кафедре с должностью руководителя Карельского научно-медицинского центра СЗО РАМН. В эти годы начинается разработка второй актуальной проблемы «Комплексная

реабилитация больных с ишемией головного мозга», внедряются методы хирургического лечения патологии ветвей дуги аорты. В 2008 г. он избирается членом Президиума СЗО РАМН, где он в течение нескольких лет курировал подготовку и издание «Медицинского академического журнала» в качестве главного редактора.

Профессор И. П. Дуданов является автором 8 монографий, «Руководства по хирургии», 25 учебных пособий для студентов и практикующих врачей по актуальным проблемам хирургии и травматологии. Им опубликованы в соавторстве 216 научных статей (114 статей в журналах ВАК). Активно принимает участие в организации научных, в том числе международных конференций (Тюмень, 2011–2012 гг., Москва, 2012–2013 гг.). Международного Конгресса по хирургии (Москва, 2009), российских конференций по проблемам хирургической патологии. Является членом оргкомитета конгресса «Рунейро» по проблемам работы сосудистых центров. Является главным редактором 8 сборников трудов, автором 28 рацпредложений и 6 изобретений.

В течение многих лет Иван Петрович — член Правления Общества сосудистых хирургов и ангиологов РФ; постоянный член редколлегии журналов: «Вестник хирургии имени И. И. Грекова», «Микроциркуляция и регионарное кровообращение», «Синграальная хирургия», «Медицинский академический журнал», член трех Специализированных Ученых Советов в крупнейших учебных заведениях России.

С августа 2010 года возглавляет Региональный сосудистый центр СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница». Под его руководством в Мариинской больнице получило свое развитие новое направление — экстренная хирургическая помощь больным с сосудистыми катастрофами головного мозга (инсультами, а также травмами сосудов всех локализаций). Его личный вклад

в хирургическую работу больницы заключается в выполнении более 150 операций в год на сосудах различных бассейнов.

Свой опыт и знания профессор Иван Петрович передает молодым ученым, являясь руководителем научной работы сотрудников кафедры и сосудистого центра по следующим темам: «Заболевания магистральных сосудов» и «Ургентная абдоминальная хирургия». Под его руководством защищены 8 докторских и 26 кандидатских диссертаций. И. П. Дуданов руководит научной работой студентов и аспирантов с представлением на конференции 2–3 докладов на российские и региональные студенческие конференции.

И. П. Дуданов — высокопрофессиональный специалист, опытный исследователь, ученый, педагог. Несмотря на занятость, он всегда находит время для своей семьи, вырастил прекрасных детей. Друзья и коллеги имеют удовольствие общаться с этим доброжелательным, умным и приятным человеком.

За заслуги в своей профессиональной деятельности имеет почетное звание Заслуженный деятель науки Республики Карелия, Почетный профессор Йенского университета (Германия, Йена), награжден Медалью Гиппократов «За хирургическое мастерство» (Франция, Париж), Грантом «Призвание» Российской академии медицинских наук, Почетной грамотой Президиума РАМН и др.

От всей души поздравляем Ивана Петровича Дуданова с юбилеем! Желаем здоровья, счастья и новых творческих успехов на благо развития здравоохранения и медицинской науки!

*Северо-Западное отделение РАМН
Городская Мариинская больница
Редколлегия Медицинского
академического журнала*

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Статьи для публикации должны быть написаны на русском языке, иметь реферат (резюме), ключевые слова (3–4) на русском и английском языках.

2. Статьи представляются в редакцию на электронных и бумажных носителях. Если у автора есть затруднения с пересылкой статьи по почте, предоставление материала возможно в электронном виде. Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней страницы, без пропусков и лирических добавлений (например, 2а и т. п.).

3. Объем статьи не должен превышать:

3.1. Передовая статья, обзор, лекция — 25 страниц;

3.2. Оригинальная статья — 15 страниц;

3.3. Рекомендации для врачей — 5 страниц;

3.4. Рецензии, информация, хроника — 3 страницы.

4. Статья должна иметь следующие разделы.

4.1. Титульный лист — указываются название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, город на русском и английском языках. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами.

4.2. Резюме — до 1500 знаков, отражает цель, основные методы исследований, важнейшие результаты.

4.3. Основной текст должен включать в себя следующие разделы, расположенные в установленном порядке:

4.3.1. Введение;

4.3.2. Материалы и методы исследования — обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала;

4.3.3. Результаты и их обсуждение;

4.3.4. Выводы;

4.3.5. Литература.

5. Каждая таблица должна иметь номер и название. Рисунки, графики, схемы должны быть черно-белыми с различной штриховкой, выполнены в электронном (отдельными файлами с сохранением возможности редактирования) и бумажном вариантах отдельно от текста, а также иметь подрисуночные подписи без сокращений и дублироваться в тексте. При включении в публикацию растровой графики (сканированных, цифровых снимков, снимков с экрана мониторов и т. п.) предпочтение отдается рисункам с размером меньшей стороны не менее 5 см (640 пикселей), в форматах pdf, tiff, jpeg (максимальное качество).

6. Библиографический список.

6.1. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами.

6.2. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно.

6.3. Библиографический список оформляют в соответствии с действующим ГОСТом, указываются все авторы цитируемых работ.

6.4. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки. Не следует включать в список литературы диссертации.

6.5. Примеры:

1. *Ткаченко Б. И.* Физиология человека. — СПб.: Наука, 2000. — 400 с.

2. *Шабанов П. Д.* Механизмы лекарственной зависимости // Мед. акад. вестн. — 2001. — Т. I, № 1. — С. 27–35.

3. *Лебедев А. А.* Поведенческие эффекты алаптида у крыс-изолянтов // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. — СПб.: Питер, 2000. — С. 56–78.

7. Данные об авторах статьи должны включать следующие сведения: фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города и страны, адрес для переписки и номер телефона для связи, e-mail.

8. Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной Фармакопее, единицы физических величин — системе единиц СИ.

9. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

10. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление, издание, распространение и доведение до всеобщего сведения публикаций, а также включение журнала в различные базы данных и информационные системы. При перепечатке статьи или ее части ссылка на журнал обязательна.

11. Редакция высылает авторам 1 копию журнала, в котором опубликована статья.

12. Редакция не выплачивает гонорара за статьи и не взимает плату за опубликование рукописей.

13. Журнал публикует рекламу по профилю журнала в виде отдельных рекламных модулей, статей, содержащих коммерческую информацию по профилю журнала с указанием «Публикуется на правах рекламы». Размещение рекламы в журнале платное. Объем помещения рекламной информации в журнале ограничен.

14. Материалы следует направлять ответственному секретарю Александру Валентиновичу Дмитриеву. Адрес: Санкт-Петербург, 197022, Каменноостровский пр., д. 71, СЗО РАМН, электронная почта: medicalacfdemicjournal@gmail.com, admitriev10@yandex.ru.

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов.

Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Уважаемые читатели
«Медицинского академического журнала»!

Сообщаем, что открыта подписка на первое полугодие 2014 года.

Наши подписные индексы:
Агентство «Роспечать» — **57999**
Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

Периодичность — 4 номера в год.

Для подписки можно воспользоваться бланком.

		Министерство связи Российской Федерации		на газету журнал		57999 (индекс издания)					
		АБОНЕМЕНТ		Медицинский							
		(наименование издания)		Количество комплектов:							
		академический журнал		на 201__ год по месяцам							
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
X	X		X	X		X	X		X	X	
Куда		(почтовый индекс)		(адрес)							
Кому		(фамилия, инициалы)									

				на газету журнал		57999 (индекс издания)					
		ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА		Медицинский академический журнал							
		пв		место		лит-тер					
		(наименование издания)		Стоимость		Количество комплектов:					
		подписки		_____ руб. _____ коп.							
		пере-адресовки		_____ руб. _____ коп.							
		на 201__ год по месяцам									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
X	X		X	X		X	X		X	X	
Куда		(почтовый индекс)		(адрес)							
Кому		(фамилия, инициалы)									

Медицинский академический журнал

Свидетельство о регистрации: ПИ № 2-4952 от 17.01.2001 г.

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов

Подписано в печать 20.02.14 г. Формат 60×90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 13,5. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии: ООО «РИП СПб», Санкт-Петербург, пер. Дмитровский, д. 7, лит. А, пом. 6-Н.

Уважаемые коллеги!
Началась подготовка к проведению Международного конгресса
«ВИЧ и коинфекции»
(VI Виноградовские чтения)

Мероприятие планируется провести 14–15 октября 2014 года по адресу:
Санкт-Петербург, Московский пр. 97А в отеле Холлидей Инн – Московские Ворота.

Президент академик РАН *Н.А.Беляков* (Санкт-Петербург, Россия)
Вице-президент профессор *А.Г.Рахманова* (Санкт-Петербург, Россия)
Вице-президент профессор *Ю.Рокитро* (Бонн, Германия)
Вице-президент профессор *Р.Хеймер* (Нью-Хейвен, США)

Оргкомитет:

Академик РАН *С.Ф.Багненко* (Санкт-Петербург, Россия)
Профессор *М.Р.Бобкова* (Москва, Россия)
Профессор *К.В.Жданов* (Санкт-Петербург, Россия)
Член-корр. РАМН *А.Б.Жебрун* (Санкт-Петербург, Россия)
Профессор *А.В.Кравченко* (Москва, Россия)
Академик РАН *Ю.В.Лобзин* (Санкт-Петербург, Россия)
Профессор *П.И.Огарков* (Санкт-Петербург, Россия)
Д.м.н. *А.М.Пантелеев* (Санкт-Петербург, Россия)
К.м.н. *В.В.Рассохин* (Санкт-Петербург, Россия)
Профессор *А.А.Яковлев* (Санкт-Петербург, Россия)

Определены основные темы будущего конгресса:

- Эпидемиология ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов (ХВГ).
- Генотипирование и представительство субтипов ВИЧ-инфекции и ХВГ С. Мониторинг лекарственной устойчивости ВИЧ в России.
- Вопросы профилактики и развития службы борьбы с инфекционными заболеваниями (ВИЧ, ХВГ, оппортунистические инфекции).
- Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции.
- Коинфекции ВИЧ и ХВГ. Состояние вопроса и перспективы лечения коинфекций ВИЧ и ХВГ.
- ВИЧ и туберкулез в Восточной Европе и в Центральной Азии.
- Трансплантация печени при вирусных гепатитах и ВИЧ.
- Гепатит, ВИЧ и гепатоцеллюлярная карцинома.
- ЦНС, ВИЧ-инфекция и ХВГ.

Ответственный секретарь оргкомитета: к.м.н. *В.В.Рассохин*

Дополнительная информация о мероприятии по телефону: 8 (812) 407 83 37



ПРОИЗВОДИТ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
НА ОСНОВЕ СОБСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ



БЕТАЛЕЙКИН®

Рекомбинантный интерлейкин-1бета человека

Применяется для лечения токсической лейкопении
в онкологии

Обладает радиозащитным, иммуностимулирующим
и противои инфекционным действиями

Применяется для лечения хронического гепатита С



ИНТЕРФЕРАЛЬ®

Рекомбинантный интерферон-альфа2b человека

Обладает противовирусной, противоопухолевой,
иммуномодулирующей активностью



ЭПОКРИН®

Рекомбинантный эритропоэтин человека

Стимулятор эритропоэза

Применяется для лечения анемии в клинике
внутренних болезней, онкологии, гематологии,
акушерстве и гинекологии, неонатологии,
хирургии

ФГУП «Гос. НИИ ОЧБ» ФМБА России
197110, С.-Петербург, ул. Пудожская, 7
Отдел маркетинга

Тел.: (812) 230-42-03; тел./факс: (812) 230-79-55
E-mail: mark@hpb-spb.com; www.hpb-spb.com