

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 14
2014 № 3

ISSN 1608-4101



Фортелизин®

Опережая время,
сохраняем жизнь



Инновационная молекула
Новые возможности тромболитической
терапии на догоспитальном этапе:

- удобное болюсное введение
- эффективный тромболизис
- 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

№ 3

ТОМ 14

2014

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

**Северо-Западное отделение Российской академии медицинских 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; infeklcijaids@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

№ 3

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**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**

- ПЕТР НИКОЛАЕВИЧ ВЕСЕЛКИН (1904–1984)7
Н. П. Веселкин

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

- ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: СОВРЕМЕННЫЙ
ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ14
Н. Б. Халезова, Н. Г. Незнанов, академик РАН Н. А. Беляков

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА КАЛЬБИДИН
ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕНДРИТОВ КЛЕТОК
ПУРКИНЬЕ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА33
Д. Э. Коржевский, В. В. Гусельникова, Е. Г. Гилерович, О. В. Кирик, Е. Г. Сухорукова

- ВЛИЯНИЕ ПОСТУРАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ
НА ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНОГО РИТМА38
Академик РАН Г. А. Софронов, Н. Б. Суворов, П. И. Толкачев, Т. В. Сергеев

- МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ
ПСИХОГЕННОМ СТРЕССЕ52
В. И. Овсянников, Т. П. Березина, К. А. Шемеровский

- АНТИТЕЛА К HNRNP (RA33) У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ59
П. А. Олейник, А. Л. Маслянский, С. В. Лапин, А. В. Мазинг, академик РАН В. И. Мазуров

- ВЛИЯНИЕ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ЭНЗИМОВ НА КАЧЕСТВО
ЖИЗНИ И ВАРИАНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА
ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА67
О. В. Мельниченко, А. Г. Фролов, Ю. И. Стернин

ОРГАНИЗАЦИЯ НАУКИ

- ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ...73
Ю. А. Степанова

- ХРОНИКА**82

- ЮБИЛЕИ**92

CONTENTS

HISTORY MEDICINE

- PETER NIKOLAEVICH VESELKIN (1904–1984)7
N. P. Veselkin

ANALYTICAL REVIEWS

- HIV INFECTION AND MENTAL DISORDERS: MODERN VIEW OF THE PROBLEM ... 14
N. B. Khalezova, N. G. Neznanov, academician RAS N. A. Belyakov

ORIGINAL RESEARCH

- APPLICATION OF CALBINDIN IMMUNOCYTOCHEMISTRY FOR STUDY
 OF STRUCTURAL ORGANISATION OF THE PURKINJE CELL DENDRITES
 OF THE HUMAN CEREBELLUM33
D. E. Korzhevskii, V. V. Gusel'nikova, E. G. Gilerovich, O. V. Kirik, E. G. Sukhorukova

- INFLUENCE OF POSTURAL CORRECTION HEMODYNAMICS ON HEART
 RATE PARAMETERS38
Academician RAS G. A. Sofronov, N. B. Suvorov, P. I. Tolkachev, T. V. Sergeev

- MECHANISMS OF CONTRACTILE ACTIVITY CHANGES IN DIFFERENT
 PARTS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT UNDER PSYCHOGENIC STRESS52
V. I. Ovsianikov, T. P. Berezina, K. A. Shemerovskii

- ANTI-HNRNP (RA33) ANTIBODY IN RHEUMATOID ARTHRITIS59
P. A. Oleinik, A. L. Maslyanskiy, S. V. Lapin, A. V. Mazing, academician RAS V. I. Mazurov

- THE IMPACT OF PROTEOLYTIC ENZYMES IN THE QUALITY
 OF LIFE AND OPTIONS REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE
 AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION67
O. V. Melnichenko, A. G. Frolov, Y. I. Sternin

ORGANIZATION OF SCIENCE

- NEW APPROACH TO AN ASSESSMENT OF RESULTS OF RESEARCH ACTIVITY73
Yu. A. Stepanova

- CURRENT NEWS82

- JUBILEE92

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 61(09)

ПЕТР НИКОЛАЕВИЧ ВЕСЕЛКИН (1904–1984)

Н. П. Веселкин

Представлены сведения о жизни и творческой деятельности сотрудника Института экспериментальной медицины, видного российского патофизиолога Петра Николаевича Веселкина, которые включают основные научные направления его деятельности, круг общения, особенности характера и жизненные интересы.

Работа была подготовлена для монографии «Ученые Санкт-Петербурга МАПО» и в журнальном варианте публикуются впервые.

Ключевые слова: известный патофизиолог, жизнь и творчество, научные направления.

PETER NIKOLAEVICH VESELKIN (1904–1984)

N. P. Veselkin

The information presented is about the life and creative activity of the researcher of Experimental Medicine Institute, who is a prominent Russian pathophysiological Peter Nikolayevich Veselkin, that includes the main research areas of his activity, social environment, personal features, and life interests.

Work has been prepared for the monograph «Scientists of Saint-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Study» and is published in the journal format for the first time.

Key words: known pathophysiology, life and work, scientific directions.

Петр Николаевич Веселкин родился 7 июля 1904 года в городе Переславле-Залесском, в доме своего деда, академика П. М. Альбицкого, где вся большая семья Петра Михайловича проводила каждое лето. Его отец, Николай Васильевич Веселкин, выпускник Медико-хирургической академии работал на кафедре патологической физиологии Академии. Он женился на старшей дочери Петра Михайловича Альбицкого, своего учителя, профессора кафедры общей патологии. Большинство родственников П. М. Альбицкого жили в Переславле-Залесском. У Петра Михайловича в Переславле был дом, в котором выросло несколько поколений Альбицких. Петр Николаевич вместе с матерью бывал там каждое лето и несколько лет жил там круглый год.

С тех пор он сохранил глубокую любовь к этому городу, к дому, который он унаследовал и где он до последних дней своей жизни неизменно проводил отпуск, к прекрасной природе центральной России. Мать Петра Николаевича, Мария Петровна Альбицкая, окончила в Петербурге Женский медицинский институт, а ее отец, П. М. Альбицкий, с 1898 по 1922 год, кроме работы в Медико-хирургической академии, заведовал кафедрой общей и экспериментальной патологии в этом институте.

Детство и юность П. Н. Веселкина проходили в кругу медиков и ученых, что не могло не сказаться

на его интересах и увлечениях. Он увлекся природой, животным миром, собирал насекомых, имел большую библиотеку по зоологии и ботанике. Вместе с дедом и отцом увлекался охотой. Забегая вперед, следует отметить, что во время войны 1941–1945 годов это увлечение, вероятно, спасло жизнь всей его семье, эвакуированной в Самарканд, так как скудный паек никак не обеспечивал потребностей довольно большой семьи. Походы на охоту каждое воскресенье давали существенное подспорье полуголодному семейству.

Окончив гимназию, П. Н. Веселкин поступил в Петроградский медицинский институт. В его семье медицинское образование считалось необходимым фундаментом для занятия физиологической наукой, и уже в студенческие годы П. Н. Веселкин знал, что его будущее связано с исследованиями в области нормальной и патологической физиологии. На том же курсе медицинского института учился Виталий Сергеевич Ильин, будущий академик АМН, виднейший российский биохимик. Всю последующую жизнь их связывала теплая дружба.

По окончании медицинского института П. Н. Веселкин был оставлен ассистентом на кафедре общей патологии, которой в это время после П. М. Альбицкого заведовал С. С. Халатов, известный своими работами по нарушениям холестерина обмена.

Следует заметить, что в одной из своих ранних работ отец Петра Николаевича, Николай Васильевич Веселкин, еще до Халатова и Аничкова указал на возможное значение холестерина в генезе атеросклероза. Непродолжительное время П. Н. Веселкин работал также в ГИМЗ (Государственный институт медицинских знаний, позже Санитарно-гигиенический институт, Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И. И. Мечникова).

С 1926 года П. Н. Веселкин, как он сам писал, работал приватно на кафедре общей и экспериментальной патологии, позже — на кафедре патологической физиологии ВМА, а в 1931 году поступил в штат этой кафедры младшим преподавателем. (В том же году адъюнктом кафедры патологической физиологии был назначен будущий начальник ВМА П. П. Гончаров.) До 1939 года начальником кафедры был Николай Николаевич Аничков, которого П. Н. Веселкин всегда считал своим учителем и вспоминал с большим уважением. На посту начальника кафедры Н. Н. Аничкова сменил И. Р. Петров, с которым Петр Николаевич прослужил до 1949 года, когда в чине полковника медицинской службы он демобилизовался и в 1950 году был избран профессором кафедры общей патологии ГИДУВа (позже СПбМАПО, ныне СЗГМУ им. И. И. Мечникова), которой он руководил до 1960 года. С 1950 по 1980 год Петр Николаевич руководил и отделом общей патологии Института экспериментальной медицины АМН СССР.

Первые экспериментальные работы П. Н. Веселкина были опубликованы в Берлине, в *Zeitschrift für die Gesamte Experimentelle Medizin*: в 1928 году вышла статья «Об острой экспериментальной анемии мозга у кошки», в 1929 — «Экспериментальные исследования эмболии мозга» и в 1931 — «Дальнейшие экспериментальные исследования эмболии мозга». Несмотря на то, что П. Н. еще не был в штате ВМА, эти статьи уже вышли из кафедры общей и экспериментальной патологии академии. В «Историческом очерке кафедры патологической физиологии ВМА им. С. М. Кирова», написанном в 1947 году к 150-летию академии, П. Н. Веселкин отмечал: «Весьма трудным в эти годы был вопрос о печатании научных работ. Еще не была преодолена та скудость научно-медицинских периодических изданий (и особенно посвященных теоретической медицине), которая была столь вопиющей в царской России. Между тем, научная продукция резко возросла. Единственным выходом было печатание научных сообщений за границей, и большая часть работ, вышедших из кафедры в 1922–29 годах, действительно была опубликована в зарубежных, главным обра-

зом немецких, журналах, охотно принимавших в то время работы иностранных ученых. Это вынужденное и принципиально-отрицательное явление имело в то же время свою положительную сторону — вся работа кафедры этого периода, в противоположность предшествующей, стала хорошо известна за границей и прочно вошла в фонд общепризнанных и цитируемых источников».

Основные направления научно-исследовательской деятельности П. Н. Веселкина в этот период включали вопросы проницаемости мозговых сосудов, физиологии гематоэнцефалического и гематофтальмического барьеров и их регуляции симпатической нервной системой, проблемы церебральной гипоксии, вопросы функциональных взаимоотношений в деятельности дыхательного и сосудодвигательного центров и значения тонуса дыхательного центра для поддержания нормальной деятельности вазомоторного центра при различных формах кислородного голодания.

В 1930-е годы в лаборатории И. Р. Петрова им были начаты исследования, касающиеся патогенеза и экспериментальной терапии травматического и гемотрансфузионного шока. Результатом этих исследований стало доказательство ведущего значения нервно-болевой травмы в развитии травматического шока, опровержение теории Кеннона о преобладающей роли токсемии в возникновении первичного шока, развитие представлений о первичном и вторичном шоке как фазах единого в патогенетическом отношении процесса. Эти исследования нашли свое продолжение в период Великой Отечественной войны, когда их практическое значение стало столь актуальным. П. Н. Веселкин вместе с И. Р. Петровым принимал участие в работе экспериментальной лаборатории в Ленинградском институте переливания крови и затем работал там по совместительству до 1936 года.

В 1933 году П. Н. Веселкин женился. Его жена, Екатерина Дмитриевна Кардовская, дочь известных художников Д. Н. Кардовского и О. Л. Делла-Вос, была с ним вместе до последних дней его жизни. Е. Д. Кардовская была удивительно разносторонним человеком. Она получила неплохое музыкальное образование, прекрасно рисовала, много читала, знала все европейские языки и была прекрасной рассказчицей. Художники, музыканты, литераторы были их друзьями и частыми гостями. И Петр Николаевич, и Екатерина Дмитриевна увлекались историей, живописью и музыкой. Екатерина Дмитриевна больше любила инструментальную музыку, а страстью Петра Николаевича была русская опера. Одним из талантов Е. Д. Кардовской было рисование дружеских шаржей.

В 1935 году П. Н. Веселкин защитил диссертацию на ученую степень доктора медицинских наук на тему «Об экспериментальной анемии и эмболии мозга». В том же 1935 году им были начаты работы по патологии терморегуляции, ставшие на всю жизнь основной темой его научных исследований, продолжавшиеся до 1949 года в ВМА, а затем в ГИДУВе и в Институте экспериментальной медицины.

В 1937 году в «Физиологическом журнале СССР» он опубликовал статью «О терморегуляции при лихорадке и перегревании. О механизме происхождения тепловой одышки в связи с вопросом



П. Н. Веселкин. 1933 г.

о прямой температурной чувствительности «тепловых центров». Параллельно продолжались исследования патогенеза и использования средств защиты от травматического шока. В эти же годы он активно вел преподавательскую работу, читая лекции и ведя практические занятия. Поступив в Военно-медицинскую академию, П. Н. Веселкин стал военным. Жизнь преподавателей Академии, естественно, не ограничивалась только научной и преподавательской деятельностью, но и в полном объеме включала в себя все обязанности военного офицера. Были и дежурства, и командирские занятия, и строгая субординация и дисциплина.

Начало войны застало П. Н. Веселкина в Переславле-Залесском, куда он отправился в отпуск с женой и четырехлетним сыном. Он сразу же вернулся в Ленинград и приступил к работе на кафедре. Очень быстро город оказался отрезанным от остальной страны, и началась блокада. Несмотря на это, научная работа и преподавание до последнего дня перед

эвакуацией велись на кафедре самым активным образом. Были разработаны формы преподавания, обеспечивающие прохождение курса в сжатые сроки, в то же время специальное место в программе получило учение о шоке и кровопотере. Одновременно были активизированы работы по исследованиям и анализу полученного ранее материала по патогенезу шоковых состояний. В своем труде об истории кафедры патофизиологии ВМА П. Н. Веселкин писал: «Исходя из представления об основном значении в патогенезе травматического шока трех компонентов: 1) нервно-болевой травмы; 2) кислородного голодания дыхательного и сердечно-сосудистого происхождения и 3) нарушений обмена веществ, И. Р. Петров выдвинул положение, что рациональная терапия травматического шока может быть только комплексной, комбинированной, направленной... на все основные патогенетические механизмы, действующие в этом сложном процессе». Исходя из этого, исследования были направлены на изучение всех трех патогенетических компонентов шока. Работы в этом направлении продолжались и в эвакуации, в Самарканде, и после возвращения в Ленинград. Одновременно еще в конце июля кафедра начала сортировку и подготовку имущества к эвакуации. Эвакуация, или, как полагается обозначать для военного учреждения, передислокация в Самарканд началась в ноябре и завершилась в январе 1942 года. П. Н. Веселкин, как и все остальные, был вывезен из заблокированного Ленинграда на самолете. 16 кг разрешенного веса он использовал для того, чтобы захватить с собой альбом с фотографиями и любимое ружье — 12-калиберную двустволку «Перде» П. М. Альбицкого. Альбом в Самарканде рассматривали с ностальгией и надеждой. Особенно любили смотреть на новогодний стол с белыми батонами посередине. А ружье оказалось спасительным средством добычи пропитания. Вылетев из заблокированного Ленинграда, Петр Николаевич получил разрешение и необходимые документы для того, чтобы заехать в Переславль за остальными членами семьи. Эшелоны Академии формировались в Вологде. Доехав на перекладных до Переславля, Петр Николаевич вместе с семьей успел приехать в Вологду до отправки эшелона в Самарканд. Ехали в теплушках, на нарах, в суровую зиму 1941/42 года в вагоне топили буржуйку, на остановках главной задачей было найти дрова и кипяток. В Самарканде ВМА размещалась в разных местах. Часть клинических кафедр располагалась в Республиканской больнице, там же, на территории больницы поместилось одно общежитие комсостава. Второе и третье общежития были снаружи, рядом с больницей. Слушатели жили отдельно, в казарме. Кафедра патофизиологии была

«в городе», в помещении временно закрытого Самаркандского медицинского института, операционная находилась в помещении Узбекского университета. Обстановка в первые месяцы работы была исключительно тяжелой. Помещение не отапливалось, здание не имело водопровода, электричество подавалось в полнакала и часто отсутствовало неделями. Занятия возобновились только в середине января 1942 года.

До получения части имущества, которое прибыло в апреле 1942 года, о научной работе не могло быть и речи. С трудом удавалось самим изготовить необходимые пособия и таблицы для учебного процесса. Однако уже в середине 1942 года были продолжены экспериментальные исследования шока, пополнявшиеся обширным материалом, получаемым с фронта. Работая вместе с сотрудниками кафедры над проблемой болевого и ожогового шока, П. Н. Веселкин в то же время продолжал исследования по патологии терморегуляции. Исследуя влияние на организм человека марша в условиях жаркого климата, он выявил некоторые закономерности начальных стадий перегревания. Он изучал реакции дыхания на перегревание у амфибий и рептилий, проводил исследования и опубликовал работу о механизме терморегуляции.

В эти годы близкая дружба связала Веселкиных с Н. Н. Савицким и его супругой Т. П. Савицкой, а также с М. П. Бресткиным и Т. В. Бресткиной.

Н. Н. Савицкий — профессор, генерал-майор, заведовал одной из терапевтических кафедр, а Т. П. Савицкая, майор медицинской службы, заведовала клинической лабораторией ВМА. Дружба с ними продолжалась до самых последних дней. Ходили друг к другу на пироги, особо любили собираться, чтобы «повинтить» — поиграть в винт или в бридж. В этих встречах участвовали М. Ф. Глазунов, профессор кафедры патологической анатомии ВМА, с супругой Ксенией Евгеньевной (с которой Екатерина Дмитриевна училась в одном классе в Царскосельской гимназии), нередко бывали терапевт, профессор Н. С. Молчанов и хирург П. А. Куприянов.

М. П. Бресткин, генерал-майор, профессор, заведовал кафедрой физиологии ВМА. Оба — Михаил Павлович и Татьяна Васильевна — отличались неистребимым оптимизмом и энергией. Дружба с ними многие годы была для Веселкиных источником жизнерадостности, которой часто не хватало в те трудные годы.

Весной 1944 года Военно-медицинская академия вернулась в Ленинград. Помещение кафедры не пострадало. Значительная часть имущества так и не была отправлена в Самарканд и по возвращении оказалась как нельзя кстати. А вот квартира Веселкиных, расположенная на территории ВМА, в крыле ее глав-

ного здания, оказалась обворованной. Как потом оказалось, воровали дети, залезавшие через дырки в потолке, приготовленные для проводки центрального отопления перед самым началом войны. Украли не так много, но разгром произвели невероятный. Это испортило счастья и радости возвращения. Ведь все было дома, живы и была крыша над головой. Тут можно рассказать историю с шубой. Е. Д. Кардовская, жена П. Н. Веселкина, вместе с родителями до революции жила в Царском селе. Она училась там в Мариинской гимназии, которую окончила в 1916 году. На торжественном выпускном акте лучшим ученицам вручала подарки наставница гимназии, вдовствующая императрица Мария Федоровна. Из ее рук Екатерина Дмитриевна получила золотые часы-медальон с откидной крышечкой, на которой был изображен двуглавый орел, инкрустированный небольшими бриллиантами. В 1936—37 годы хранить такой сувенир стало рискованно и вместе с Петром Николаевичем они отделили крышечку с орлом, и Екатерина Дмитриевна придумала остроумный способ ее спрятать. Она зашила крышечку в большую меховую пуговицу той самой шубы. В 1941 году, уезжая на лето, шубу, естественно, оставили в Ленинграде. А часы взяли с собой, и они доехали до Самарканда, где были проданы и способствовали благополучному выживанию. Шубу вместе со многими другими вещами украли, когда обворовывали квартиру Веселкиных. И тут она сыграла свою роль. Хозяйством жилых домов Академии, в одном из которых жили Веселкины, командовала весьма энергичная женщина — управдом. Приобретение новой шубы одной из жилищек широко обсуждалось и, видимо, произвело на управдомшу достаточно яркое впечатление. В начале 1944 года она отправилась на «барахолку» и вдруг увидела знакомую шубу, которую продавал некий мужчина. Находчивая женщина сообщила о шубе в пикет милиции, торговец был задержан и вся компания, обворовавшая веселкинскую квартиру, была задержана. А шуба вместе с несколькими чашками и старым ватником вернулись хозяевам. И вместе с исторической пуговицей и с часовой крышечкой, так и оставшейся в пуговице. Знали бы воришки, что было у них в руках! А крышечка позже последовала за часами.

К началу 1945 года научная и учебная работы возобновились в полном объеме на старом месте. Уже на исходе войны, летом и осенью 1944 года, П. Н. Веселкин был командирован на фронт в составе протившоковой бригады. В только что освобожденном Львове, в госпитале он участвовал в проверке эффективности антишоковой терапии с использованием разработок кафедры И. Р. Петрова. И эта поездка едва не стоила ему жизни, хотя

совсем не от военных действий. Часть пути с фронта он летел на двухместном открытом самолете в холодную осеннюю погоду. Вернувшись в Ленинград и привезя важный материал по шоку, П. Н. впервые во время войны серьезно заболел. Во время перелета он простудился, начался гайморит, закончившийся тяжелым остеомиелитом в области верхней челюсти. Перенес несколько сложных операций. И еще несколько лет последствия этой истории повторялись, пока все не окончилось благополучно.

Первые послевоенные годы П. Н. Веселкин большую часть времени занимался педагогической и организационной работой. В ВМА он был ученым секретарем 2-го факультета, на кафедре читал лекции и вел практические занятия. Но находил время и для экспериментальной работы. В эти годы он опубликовал в Трудах ВМА цикл работ «Материалы к сравнительной патологии терморегуляции». Самой значительной работой этих лет была монография «Тепловая одышка», опубликованная издательством ВМА в 1945 году, в которой подводился итог исследованиям предвоенных лет и наблюдениям самаркандского периода, касающимся терморегуляции. В этой книге были суммированы данные, доказывающие ведущую роль терморегуляции в запуске терморегуляторных реакций на термальные стимулы у различных видов животных, и обосновано ведущее физиологическое значение рефлекторного механизма в срочных реакциях терморегулирующего центра.

Перед войной, в 1938 году П. Н. Веселкин был избран профессором кафедры патологической физиологии Ленинградского стоматологического института, после войны несколько лет работал в Ленинградском институте протезирования. П. Н. Веселкин читал лекции в этом институте и развернул экспериментальные исследования. Основным направлением исследований оставалось изучение терморегуляции в норме и патологии. Там с ним работали Н. А. Штакельберг и Е. С. Зыкина, с которыми он позже перешел в ГИДУВ.

В конце 1940-х годов обстановка вокруг биологической науки сделалась очень напряженной. Активизировалась борьба с «антинаучными» направлениями, всевозможными «-измами», расцвела лысенковщина. Объединенная сессия двух академий — Академии наук и Академии медицинских наук 1948 года больно ударила по Военно-медицинской академии. Пострадал начальник, академик Л. А. Орбели. Напряжение росло во всех подразделениях. П. Н. Веселкин тяжело переживал все эти события. Досталось и ему. Начальник политотдела ВМА стучал кулаком по столу и угрожал ему, обвиняя в «вейсманизме». В 1949 году Петр Николаевич

попал в госпиталь, врачи поставили диагноз «прединфарктное состояние». В том же году он демобилизовался и перешел в ГИДУВ, где был избран заведующим кафедрой общей патологии.

После демобилизации у П. Н. Веселкина стало больше свободного времени и, главное, стало больше возможности им распоряжаться. Петр Николаевич



П. Н. Веселкин — заведующий кафедрой общей патологии ГИДУВ. Удостоверение.

смог вернуться к своим увлечениям. Он вновь стал увлекаться фото- и киносъемками, вместе с женой много путешествовал по центральной России. В 1949 году после множества волнений и колебаний Веселкины купили подержанный «Москвич». Спустя несколько лет «Москвича» сменила «Победа». Теперь ежегодные поездки в Переславль происходили на автомобиле, везущем людей, собаку, кошку, запасы крупы и сахара на два месяца и т. д. Благодаря автомобилю стало возможным попасть в самые заповедные места. Они объездили все пригороды Ленинграда, Новгород, Псков, Печоры и Пушкинские Горы, Прибалтику, все старые города и исторические имения Подмосковья, Владимирской, Ярославской и Костромской области, побывали в Ясной Поляне и Спасском Лутовинове, любили вспоминать о том, как они заехали по пути «к помещику Болотову», известному своими записками времен Екатерины II о жизни в его имении на берегу речки Скнига. Всюду они посещали картинные галереи, осматривали церкви и монастыри, исторические памятники. Петр Николаевич и Екатерина Дмитриевна досконально знали российскую историю, историю архитектуры, все стили и направления церковной и гражданской архитектуры, живописи. Позже, когда с возрастом путешествовать стало трудно, осталась литература. Среди многочисленных книг особой любовью обоих пользовались мемуары.

Однако надо вернуться к научной деятельности П. Н. Веселкина. Десятилетний период (с 1950 по 1960 год) его работы в ГИДУВе был весьма продук-

ктивным. На кафедре широким фронтом были развернуты исследования значения и механизма лихорадочной реакции. Исследовались факторы, запускающие лихорадочную реакцию, механизмы развития лихорадочной реакции, роль внутренних и внешних факторов в ее развитии и течении, биологическое значение лихорадочной реакции и ее роль в развитии патологического процесса. Теоретическое обоснование биологического, приспособительного значения лихорадочной реакции позволило подойти к терапии различных патологических процессов.

На кафедре общей патологии вместе с П. Н. Веселкиным работали Е. С. Зыкина (Граменицкая), Н. А. Штакельберг, Е. А. Шевелько, П. С. Хомуло, Ф. Х. Кучерявый. В 1950 году П. Н. Веселкин возглавил также отдел общей патологии Института экспериментальной медицины АМН СССР и руководил им до 1980 года. Там исследования физиологии и патологии терморегуляции были развернуты широким фронтом, исследовались физиологические, биохимические и морфологические закономерности развития лихорадочной реакции на различных экспериментальных моделях инфекционной и неинфекционной лихорадки и в клинических наблюдениях. Исследовалась ее зависимость от фило- и онтогенетического уровня развития аппарата терморегуляции.

Специальное внимание уделялось исследованию адаптивных возможностей аппарата терморегуляции и его деятельности при лихорадке и гипертермиях, вызванных токсической стимуляцией аппарата терморегуляции. После долгого перерыва в исследованиях был использован метод прямой калориметрии наряду с непрямой калориметрией. В отделе под его руководством работал большой коллектив исследователей, среди них были А. А. Вальдман, Е. С. Зыкина (Граменицкая), И. С. Репин, Л. И. Горбачевич Г. М. Даудова, А. В. Сорокин, Г. И. Медведева, Е. М. Белявский, Н. А. Калинина, М. Х. Гришукова, Б. Н. Смирнов, Е. М. Петрунькина. Труды П. Н. Веселкина и его сотрудников имели решающее значение для пересмотра представлений о лихорадочной реакции. Сейчас уже многие из этих представлений кажутся очевидными. Но тогда совершенно новым было положение о том, что в основе лихорадочной реакции лежит не токсическое расстройство теплового обмена и не нарушение способности его регулировать, а активная временная перестройка температурного гомеостаза организма. Было показано, что даже на высоте лихорадки сохраняется способность организма немедленно «выводить» возникающий избыток тепла при мышечной работе, токсическом повышении обмена и т. д. Лихорадка в своей основе является не ломкой терморегуляции, а определенной реакцией организма на большую группу патологических раздражителей. Реализация ее возможна только при неповрежденной и полноценной системе терморегуляции.

В своей «Характеристике основных работ члена-корреспондента АМН СССР проф. П. Н. Веселкина» И. Р. Петров и В. К. Кулагин писали в 1963 году: «Основным вкладом П. Н. Веселкина в отечественную патофизиологию является широкая многолетняя экспериментальная и теоретическая разработка вопроса о лихорадке, приведшая к всестороннему обоснованию представлений об этом типовом патологическом процессе как эволюционно выработанной приспособительной реакции гомойотермных



Сотрудники кафедры общей патологии ГИДУВа.
Сидят: П. Н. Веселкин, Н. А. Штакельберг, Е. С. Зыкина-Граменицкая. Стоит слева аспирант из Китая Луй-Юн-Да.
Начало 1960-х годов.

организмов на определенную группу специфических бактериальных и эндогенных веществ (пирогенов)».

Итогом работ в этом направлении явилась монография П. Н. Веселкина «Лихорадка», напечатанная издательством «Медгиз» в 1963 году. Сам автор называл книгу «очерками по общей патологии теплообмена и терморегуляции». В ней проанализированы результаты его многолетних работ и работ его сотрудников, в которых детально исследованы этиологические факторы лихорадочной реакции и роль бактериального липополисахаридного комплекса и белковых пирогенов бактериальной клетки. Исследованы условия образования эндогенных пирогенов из лейкоцитарных клеток. Разработаны проблемы энергетического обеспечения лихорадочной реакции, в частности сопряжения дыхания и фосфорилирования. Исследовано действие пирогенов на разные рецепторные зоны организма. Совокупность полученных данных позволила обосновать общий механизм запуска и развития лихорадочной реакции как совокупного результата обработки информации, поступающей из разных рецепторных полей организма. Подвергнуты анализу

центральные механизмы терморегуляции, сдвиги в теплорегулирующих центрах, приводящие к активной перестройке теплообмена и его регуляции на новом уровне. Исследования изменений различных видов обмена веществ при инфекционной и неинфекционной лихорадке позволили выделить специфические обменные процессы, характерные для лихорадки как таковой и отличить их от изменений, связанных с побочным влиянием инфекции и интоксикации. Важнейший вывод, который последовал из этих исследований, состоит в опровержении представления о лихорадке как о нерегулируемом нарушении обмена веществ и поломке аппарата терморегуляции. П. Н. Веселкиным было обосновано и развито представление о лихорадке как приспособительной реакции, проанализировано ее адаптивное значение.

Развитые П. Н. Веселкиным представления о приспособительной роли лихорадки легли в основу широко разрабатываемых в клинической практике подходов, таких как пиротерапия и гипотермия. В последней главе своей книги «Лихорадка» (М., 1963) П. Н. Веселкин писал: «Признавая приспособительное (в основе) значение лихорадочной реакции, разумеется, неверно считать, что лихорадка должна быть всегда и только полезна при любой болезни и в любом частном случае. В настоящее время вряд ли нужно доказывать относительность защитного значения эволюционно выработанных приспособительных чрезвычайных реакций, в том числе и лихорадки. Все такие эволюционно выработанные приспособительные реакции прежде всего стереотипны, т. е. автоматически возникают при соответствующих стимулах, вне зависимости от того, целесообразно это или нет для организма в определенных условиях. Их эволюционное развитие основано на приспособлении к чрезвычайным условиям среды. Но для этого достаточно, чтобы они имели приспособительное значение в большинстве случаев, при наиболее часто повторяющихся ситуациях, и это отнюдь не исключает, что иногда они возникают «без надобности или развиваются во вред организму». И далее: «Несомненно, лихорадочная реакция иногда может быть не только бесполезной, но и вредной: например, вызывая у чувствительных к высокой температуре людей нарушения высшей нервной деятельности, расстройства аппетита и пищеварения и т. д. или способствуя возникновению в организме более патогенных штаммов вируса полиомиелита. Как и другие приспособительные реакции, лихорадка может быть неадекватной силе раздражения, чрезмерной. Однако все это не дает права отрицать ее биологического значения как приспособительной реакции вообще» (с. 343, 345). Логическим продолжением этих работ стало исследование биохимических

и нейронных механизмов терморегуляции в норме и патологии в Институте экспериментальной медицины АМН СССР.

Многие годы наряду с проблемами экспериментальной и теоретической науки П. Н. Веселкин занимался историей медицины и патологической физиологии. Он опубликовал цикл работ, посвященных выдающимся



П. Н. Веселкин в рабочем кабинете. 1963 год.

деятелям российской патологии, а также истории развития общей патологии в ряде научных учреждений. К 150-летию ВМА написал «Исторический очерк кафедры патологической физиологии (общей патологии) Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова» (1948, рукопись). В 1950 году вышла его книга «В. В. Пашутин. Историко-биографический очерк». Опубликованы статьи П. Н. Веселкина: «Об исторической оценке русской патологии 70–80-х годов» (1953), «Понятие о болезни и роли нервной системы в патологии в лекционном курсе проф. П. М. Альбицкого» (1968), «П. М. Альбицкий. К 40-летию со дня смерти» (1962), «Общая патология в Институте экспериментальной медицины АМН СССР за 70 лет его деятельности» (1961), «Павел Петрович Авроров (К 100-летию со дня рождения)» (1971).

В 1952 году П. Н. Веселкин был избран членом-корреспондентом АМН, а в 1969 году — действительным членом АМН СССР.

В конце 1970-х годов П. Н. Веселкин понял, что ему трудно продолжать продуктивно работать и руководить исследованиями и принял решение уйти на пенсию. Последние годы он жил вместе с женой на Ординарной улице. Много писал. Его часто можно было встретить вместе с любимым охотничьим псом, с которым он гулял на набережной Карповки рядом с Иоанновским монастырем, как он сам говорил — «пошел к Иоанну Кронштадтскому». Он скончался в Ленинграде в 1984 году в возрасте 80 лет. Ровно на год его пережила Е. Д. Кардовская. Их могила находится на Академической площадке Богословского кладбища.

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 616.892-02:616-022(048.8)

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

^{1,2}Н. Б. Халезова, ^{1,3}Н. Г. Незнанов, ^{1,2}академик РАН Н. А. Беляков

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

HIV INFECTION AND MENTAL DISORDERS: MODERN VIEW OF THE PROBLEM

^{1,2}N. B. Khalezova, ^{1,3}N. G. Neznanov, ^{1,2}academician RAS N. A. Belyakov

¹First St. Petersburg Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg center for the prevention and control of AIDS and infectious diseases, St. Petersburg, Russia

³St.-Petersburg Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

В условиях развивающейся системы оказания специализированной лечебно-профилактической помощи с целью улучшения качества медицинского обслуживания рассмотрены все основные психические расстройства у ВИЧ-инфицированных больных. Психические расстройства систематизированы по типам: синдромы зависимости от ПАВ, соматогенные психические расстройства, психогенные психические расстройства, эндогенные психические расстройства. Представленный в обзоре материал важен для правильной диагностики психического состояния пациентов с ВИЧ-инфекцией, в том числе у больных с психиатрическими и наркологическими заболеваниями. Реализация принципа оказания помощи ВИЧ-инфицированным больным предполагает необходимость подключения мультидисциплинарных бригад, включающих врачей психиатрического профиля, для наблюдения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, психоактивные вещества, нейрокогнитивное расстройство, тревожные и депрессивные расстройства, эндогенные психические расстройства, АРВТ.

According to developing of a system providing specialized treatment and preventive care in order to improve the quality of care, all major psychiatric disorders in HIV-infected patients were reviewed. Mental disorders were systemated by following types: substance abuse disorders, somatogenic mental disorders, psychogenic mental disorders, endogenous mental disorders. Material presented in this review is important for proper diagnosis of mental status of patients with HIV infection, including patients with psychiatric and substance abuse disorders. The implementation of the principle of providing care to HIV-infected patients suggests that multidisciplinary teams including psychiatrists be organized for observing and treating this group of patients.

Key words: HIV, substance use, neurocognitive disorders, anxiety and depressive disorders, endogenous mental disorders, anti-retroviral therapy.

Введение. На сегодняшний день предполагается, что имеются два основных вида патогенного влияния болезни на психику человека: соматогенный и психогенный. Оба вида влияний представлены в единстве нарушений психики, однако соматогенный и психогенный компоненты могут выступать в различных соотношениях в зависимости от заболевания [1–6].

Соматогенное влияние болезни на психику связано с непосредственным воздействием на централь-

ную нервную систему соматических вредностей (к примеру, нарушение гемодинамики или интоксикация) и самих интенсивных болевых ощущений. Весь комплекс нарушений в нервно-психической сфере при этом часто носит название «соматогения». По своей структуре соматогении характеризуются полиморфизмом проявлений — от неврозоподобных нарушений до психотических (с бредом, галлюцинациями) расстройств [7].

В целом возникновение психических нарушений при органических поражениях головного мозга и соматических заболеваниях можно представить себе как результирующую следующих групп факторов.

— Особенности вредности, воздействующей на мозг. Особенности влияния органических вредностей на головной мозг изучаются в большей степени в таких областях знаний как неврология и нейрохирургия (травмы, опухоли, системные заболевания, атрофические и сосудистые поражения), инфекционные заболевания (энцефалиты, менингоэнцефалиты, другие инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекция), нефрология (почечная недостаточность), комбустиология (ожоговая болезнь), травматология и хирургия (травматическая болезнь), дерматовенерология (сифилис мозга и прогрессивный паралич), токсикология (особенности клиники отравления отдельными видами химических веществ), эндокринология. Влияние этих факторов носит как неспецифический характер, складывающийся из общих механизмов повреждения мозга в целом и его неспецифической реакции на раздражитель (отек, гипоксия, интоксикация, гипертермия), так и специфический в зависимости от локализации процесса (опухоль, травма, инсульт), типа вредности (токсины, отравляющие вещества, лекарственные препараты).

— Биологические особенности организма (возраст, конституциональные особенности). Так, например, известно, что дети и старики особенно подвержены развитию острых реакций экзогенного типа при соматических заболеваниях и других органических поражениях мозга. Описана повышенная легкость развития такого рода реакций и при дегенеративном типе конституции.

— Наличие предыдущих органических вредностей (например, возникновение экзогенного типа реакций чаще отмечается у больных алкогольной зависимостью, особенно, если у них уже имелись алкогольные психозы в анамнезе).

— Наличие предрасположенности к экзогенного типа реакциям (отягощенная наследственность, наличие в анамнезе реакций экзогенного типа или экзогенно-органических психозов, особенности психической конституции: шизоидной, циклоидной, эпилептоидной).

— Психологические особенности личности больного, структура механизмов психологической защиты и стратегий совладания со стрессом, значимость для больного соматического заболевания.

ВИЧ-инфекция вызывает тяжелые соматические заболевания и проявляется экзогенно-органической патологией с вовлечением в патологический процесс центральной нервной системы уже на ранних стади-

ях. Кроме того, фактор ВИЧ-инфицирования является мощной психотравмой, отягощающейся стигматизацией и самостигматизацией больных в обществе, приводящей к выраженным эмоционально-волевым нарушениям с резким снижением качества жизни и социально-психологической дезадаптацией. Вышеперечисленные обстоятельства могут играть определенную роль в формировании этиопатогенетических механизмов у ВИЧ-инфицированных больных:

— Собственно органические или симптоматические психические нарушения. К. Ясперс (1923) писал: «Симптоматическим называется только тот психоз, который причинно связан с определенной известной соматической болезнью и поэтому в своем развитии синхронизирован с ее течением. Психозы этого типа обычно проходят раньше, чем наступает излечение от самой соматической болезни». Примером симптоматического психического расстройства является ВИЧ-деменция.

— Коморбидность. Сочетание психического заболевания и органического поражения мозга (например, синдромы зависимости от ПАВ и ВИЧ-энцефалопатия, шизофрения и ВИЧ-энцефалопатия).

— ВИЧ-инфекция в качестве пускового механизма для эндогенного процесса (например, эпизод эндогенной депрессии после ВИЧ-инфицирования).

— ВИЧ-инфекция как психическая травма, существенная угроза личности больного, его системе ценностей, отношениям с окружающими (например, обсессивно-фобические расстройства по типу СПИД-фобий, депрессивная реакция личности на факт инфицирования, на значительное ухудшение состояния, приведшее к утрате трудоспособности и способности себя обслуживать).

— Смешанные варианты.

По оценке Объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1981 по 2012 от болезней, связанных с ВИЧ-инфекцией и СПИД, умерли более 25 миллионов человек. [9] Таким образом, пандемия ВИЧ-инфекции является одной из наиболее губительных эпидемий в истории человечества. В нашей стране показатель распространенности ВИЧ-инфекции среди взрослого населения составляет 35,7 на 100 тыс. населения.

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации, составило более 800 тысяч человек. Среди населения РФ в возрасте 15–49 лет доля инфицированных ВИЧ составила 0,88%, в возрасте 20–40 лет — свыше 1%, что относит эпидемию к категории распространенной [10, 103, 106].

Распространение ВИЧ-инфекции связано, главным образом, с незащищенными половыми контактами, использованием зараженных вирусом шприцев, игл и других медицинских и парамедицинских инструментов, передачей вируса от инфицированной матери ребенку во время родов или при грудном вскармливании. В России основной путь передачи ВИЧ — парентеральный, в то время как в других странах — половой [14, 15, 17]. В основном в эпидемию вовлекаются люди, находящиеся в активном работоспособном возрасте [73].

Возрастание в популяции удельного веса ВИЧ-инфицированных лиц, угроза непрогнозируемого распространения инфекции, частота встречающихся при этом психических нарушений становятся предметом исследования различными специалистами, определяют необходимость дальнейшего совершенствования медико-социального обеспечения ВИЧ-инфицированных лиц [114] и обуславливают актуальность изучения психопатологии инфицированных лиц.

Согласно данным Санкт-Петербургского Городского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, частота встречаемости шизофрении, биполярного аффективного расстройства, умственной отсталости встречается в 1% случаев. Ежегодная частота психических расстройств увеличивается. Отмечено увеличение частоты эпилепсии — 0,35%, что соответствует результатам нейрофизиологических исследований у ВИЧ-инфицированных больных, в которых была выявлена предрасположенность к эпилептическим изменениям у половины больных с 4А-4В стадиями ВИЧ-инфекции [110, 111]. Структура психических расстройств с каждым годом изменяется с тенденцией к уменьшению встречаемости синдромов зависимостей от ПАВ, увеличению частоты психогенных расстройств [112, 113].

1. ВИЧ-инфекция и синдромы зависимости от психоактивных веществ (ПАВ)

Синдромы зависимости от ПАВ являлись коморбидными ВИЧ-инфекции с момента начала пандемии [20]. Однако прием алкоголя и наркотиков также повышает риск ВИЧ-инфицирования из-за того, что приводит к поведенческим нарушениям и практикованию незащищенного секса [21, 103].

По данным Американского Национального Института Зависимости от ПАВ (NIDA — National Institute on Drug Abuse), с 2005 по 2009 г. 64% ВИЧ-инфицированных в США принимали запрещенные препараты парентерально; лишь 19% ВИЧ-инфицированных никогда не употребляли запрещенных препаратов. Продолжающийся прием ПАВ у инфицированных ВИЧ вызывает прогрес-

сирование болезни и осложнения в центральной нервной системе (ЦНС) [22]. Исследователи продемонстрировали, что ВИЧ является большей причиной нарушений в нейронах и чаще вызывает когнитивные нарушения у потребителей наркотиков, чем у людей без синдромов зависимости от ПАВ. Исследования выявили, что психостимуляторы усиливают репликацию ВИЧ [23].

Наличие расстройств эмоциональной сферы, а также склонность лиц, употребляющих ПАВ, к рискованному поведению и поиску острых ощущений являются важной проблемой у ВИЧ-инфицированных с сопутствующими синдромами зависимости от ПАВ [24, 25], так как это может ухудшить течение ВИЧ-инфекции и стать фактором, препятствующим лечению [26]. У больных опиоидной наркоманией, инфицированных ВИЧ, в сравнении с опиоидными наркозависимыми, имеющими отрицательный ВИЧ-статус, относительные риски случаев тяжелых форм депрессии значительно выше. Наличие положительного статуса ВИЧ выступает как фактор риска развития более тяжелых форм депрессии у больных синдромами зависимости от опиоидов. Среди больных опиоидной наркоманией, инфицированных ВИЧ, в сравнении с больными с опиоидной наркоманией с отрицательным ВИЧ-статусом относительный риск распространенности суицидных мыслей превышают в 3,4 раза, а относительные риски распространенности суицидных попыток — в 18,2 раза [27].

Коморбидные ВИЧ-инфекция, синдромы зависимости от ПАВ и психические расстройства усугубляют друг друга, что утяжеляет течение ВИЧ-инфекции. Безусловно, употребление наркотиков и алкоголя может негативно влиять на приверженность к лечению ВИЧ-инфекции. Пациенты с синдромами зависимости от ПАВ хуже придерживаются режима приема АРВТ, что повышает риск развития лекарственной резистентности [8].

Социальные обучающие программы о передаче ВИЧ и о рекомендациях использования одноразовых шприцов уменьшили степень пандемии у потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). Однако ситуация осложняется тем, что ПИН часто обращаются за медицинской помощью лишь на поздних этапах ВИЧ-инфекции.

ПАВ подавляют иммунную систему и вмешиваются в метаболизм АРВТ. Некоторые ПАВ, в частности амфетамины, кетамин и героин, взаимодействуют с АРВТ, к примеру, ритонавир может значительно увеличить концентрацию амфетаминов вплоть до смертельного исхода [28].

ВИЧ-инфицированные наркоманы, вводящие наркотики внутривенно, помимо синдромов зависимости

от ПАВ, часто страдают сопутствующей психической патологией. В общей сложности, у 70–90% ВИЧ-инфицированных с синдромами зависимости от ПАВ наблюдаются психические расстройства до диагностирования ВИЧ [29]. Разнообразная клиническая картина психических расстройств иногда маскирует синдрома зависимости от ПАВ, и наоборот, под синдромами зависимости от ПАВ часто скрываются другие психические расстройства [30].

Главной целью лечения синдромов зависимости является формирование устойчивой ремиссии от ПАВ. Эффективное лечение синдромов зависимости от ПАВ улучшает качество жизни ВИЧ-инфицированных, уменьшает распространение ВИЧ, повышает уровень приверженности к АРВТ.

Фармакологическое лечение синдромов зависимости от ПАВ у ВИЧ-инфицированных является стандартным: обычно назначается длительный курс дисульфирама, налтрексона, акампросата, бупренорфина. В странах Западной Европы и США у наркозависимых в случае тяжелых форм зависимости и невозможности полного отказа от опиоидов проводятся долгосрочные метадоновые программы. Однако в случае приема метадона необходимо тщательно мониторить межлекарственные взаимодействия, так как многие препараты, используемые в терапии ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний, могут повысить или снизить уровень метадона в плазме крови. Налтрексон не рекомендован для лечения пациентов, получающих опиоидные анальгетики. [31].

2. Соматогенные психические расстройства у ВИЧ-инфицированных больных. На сегодняшний день многими исследователями [32, 33] достаточно подробно описаны психические расстройства при ВИЧ-инфекции, включающие в себя практически весь спектр психопатологии, начиная от невротических реакций и заканчивая тяжелыми органическими поражениями головного мозга. Основным проявлением последней стадии ВИЧ-инфекции (стадия СПИДа) является поражение головного мозга с быстрым нарастанием деменции [34]. Расстройства настроения у данной категории пациентов наблюдаются примерно в четыре раза чаще, чем среди всего населения в целом, а психические отклонения, связанные с употреблением алкоголя и наркотиков, в 2,5 и 7,5 раз чаще [35].

Обращает на себя внимание тот факт, что в литературе описываемые психические расстройства при ВИЧ-инфекции характеризуют в основном начальные и терминальные стадии заболевания, в то же время исследования, посвященные изучению психических расстройств на промежуточных стадиях заболевания, единичны [36–40].

Клинические проявления расстройств ЦНС при ВИЧ-инфекции включают в себя практически весь спектр психопатологии. ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства (HIV-associated neurocognitive disorders — HAND) являются серьезной проблемой и в дебюте заболевания, и на фоне комбинированной АРВТ, и в период иммунологического и вирусологического благополучия [11].

Ряд авторов подчеркивают, что вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы происходит уже на ранних стадиях заболевания [41, 42]. Мозг является одним из основных мишеней ВИЧ. Вирус пересекает гематоэнцефалический барьер в центральной нервной системе вскоре после заражения, вызывая формирование очаговой неврологической симптоматики. Механизмы преодоления ВИЧ гематоэнцефалического барьера изучены недостаточно. Скорее всего, вирус пересекает гематоэнцефалический барьер с инфицированными моноцитами и лимфоцитами (механизм «троянского коня») [20]. В головном мозге клетками-мишенями ВИЧ становятся в первую очередь клетки микроглии и периваскулярные макрофаги. Способность ВИЧ инфицировать другие клетки нервной ткани (астроциты, эндотелиоциты и др.) активно изучается, в литературе встречаются противоположные мнения о возможности заражения этих клеток [25]. Инфицированные вирусом клетки ЦНС продуцируют медиаторы воспаления, обладающие цитотоксическими свойствами, что может приводить к разрушению тесных клеточных контактов эндотелиоцитов и появлению брешей в гематоэнцефалическом барьере. Причинами, способствующими проникновению инфицированных моноцитов и ВИЧ через ГЭБ, являются токсические и иные повреждения эндотелия ГЭБ (ПАВ, травмы, воспаления), сопутствующие заболевания, обуславливающие эндотоксикозы (почечная, печеночная недостаточность, туберкулез и др.), тяжелая иммуносупрессия и высокая вирусная нагрузка (ВН) в крови [38].

Путем воздействия ВИЧ развиваются неспецифические воспалительные макрофагальные поражения астроцитов, активная супрессия и повреждение клеток микроглии и нейронов из-за действия цитокинов, хемокинов и других веществ. Нарушается целостность жидкостных, электролитных и белковых взаимоотношений в тканях мозга. Нейроны быстро подвергаются некрозу и апоптозу [18, 19, 44, 45].

Инфицированные макрофаги и многоядерные гигантские клетки предпочтительно проникают в полужидкое тело головного мозга, мозолистое тело и внутреннюю капсулу. При отсутствии ВААРТ у пациентов с ВИЧ-ассоциированной деменцией описывалось

развитие корковой атрофии. Объем мозга уменьшался в корковых и подкорковых областях даже у ВИЧ-инфицированных больных на бессимптомной стадии и у пациентов, находящихся на стабильном лечении. Морфологическую основу этой патологии составляет подострый многоочаговый гигантоклеточный энцефалит (МГЭ), обусловленный непосредственным поражением головного мозга ВИЧ [46]. Патоморфологически ВИЧ-энцефалопатия характеризуется преимущественным поражением подкорковых ядер, таламуса, среднего мозга, моста, мозжечка, лобных и височных долей. Именно в этих структурах обнаруживается наибольшая концентрация вирусного антигена [48, 49].

С целью выявления HAND используются клинические, лучевые, морфологические, вирусологические, иммунологические, генетические, экспериментальные методы. Магнитно-резонансная спектроскопия позволяет оценить метаболические изменения, рано развивающиеся в головном мозге при ВИЧ-инфекции [59]. Электроэнцефалография позволяет оценить изменения в ЦНС, проявляющиеся в течение первых лет еще до клинически значимых когнитивных и неврологических расстройств. Основными тенденциями в перестройке функциональной активности головного мозга у ВИЧ-инфицированных в стадии бессимптомного течения заболевания, являются снижение мощности альфа-активности и замещение ее более быстрыми (бета 1-диапазон) и медленными ритмами (дельта-, тета-диапазоны) [48].

Ранее, в период до начала АРВТ, ВИЧ-ассоциированная деменция являлась частым осложнением СПИДа. С появлением ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии) заболеваемость деменцией снизилась, хотя распространенность фактически увеличилась из-за большей продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных. С наступлением эры комбинированной антиретровирусной терапии частота ВИЧ-ассоциированной деменции, связанной с развитием ВИЧ-энцефалита, — уменьшилась с 18% до 2%, в то время как частота более легких форм, таких как бессимптомное нейрокогнитивное расстройство, средней степени выраженности нейрокогнитивное расстройство достигли 50% среди общего количества ВИЧ-инфицированных пациентов [43–45, 102].

ВИЧ-энцефалопатия обычно развивается на фоне выраженной иммуносупрессии и системных проявлений ВИЧ/СПИДа (лимфаденопатия, похудание, алопеция и др.). Клинические проявления ВИЧ-энцефалопатии наблюдаются примерно у 2/3 больных СПИДом. В 25% наблюдений признаки деменции обнаруживаются еще до развернутой картины СПИДа, а в 3–5% являются начальным про-

явлением СПИДа. Если учитывать легкие когнитивные нарушения, выявляемые у больных психометрическими тестами, можно предположить, что деменция различной степени выраженности развивается у 90% больных СПИДом [47].

Распространенность ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств представлена в меньшей степени у лиц, получающих АРВТ. Риск HAND увеличивается при снижении CD4-лимфоцитов и повышении вирусной нагрузки в большей степени в спинномозговой жидкости, чем в плазме крови. Возраст, употребление ПАВ, наличие сопутствующих вирусных гепатитов и семейная история деменции также увеличивают риск ВИЧ-инфицированного человека для нейрокогнитивных расстройств [47].

Клинически ВИЧ-энцефалопатия характеризуется постепенным развитием (реже острым в течение нескольких дней) и прогрессирующим течением на фоне системных проявлений СПИДа. Ядро клинической симптоматики составляют когнитивные нарушения — расстройства внимания, памяти, интеллекта, сочетающиеся с эмоционально-поведенческими расстройствами (эмоциональная лабильность, депрессия, апатия, психомоторная заторможенность). Двигательные нарушения проявляются паркинсонизмом, тремором, миоклоническим гиперкинезом, мозжечковыми, пирамидными симптомами. По мере прогрессирования деменции наступает амнестическая дезориентировка, возникают спутанность сознания, эпилептические припадки, в финальной стадии — акинетический мутизм. В клиническом течении ВИЧ-энцефалопатии выделяют 4 стадии (Классификация Мемориального центра Слоуна и Кеттеринга (Price, 1988)) (табл. 1).

Таким образом, суммируя результаты таблицы можно сделать вывод, что ВИЧ-энцефалопатия развивается постепенно. В начальной стадии заболевания больные предъявляют жалобы на невнимательность, забывчивость, угнетенное настроение, апатию, сонливость. В начале заболевания очаговая неврологическая симптоматика может отсутствовать, выявляются признаки диффузного поражения ЦНС: гиперрефлексия, иногда в сочетании с легким повышением мышечного тонуса, появление сосательного и хватательного рефлексов, небольшое замедление быстрых альтернирующих движений при пробах на диадохокinez. Обычно ранним психическим нарушениям врачами не придают должного внимания, принимая их за аффективную реакцию больных на известие о заражении ВИЧ.

В дальнейшем психические и неврологические нарушения прогрессируют. Появляются апатия и индифферентность к своему состоянию, которые иногда протекают по типу реактивной депрессии. Посте-

пенно развивается деменция, которая часто сопровождается атаксией и двусторонними пирамидными знаками (повышение сухожильных рефлексов, патологические стопные рефлексы), позднее — нижним

у инфицированных ВИЧ лиц. Описано развитие маниакальных, делириозных состояний (чаще у наркоманов), психозов с галлюцинаторно-бредовой симптоматикой [51].

Таблица 1

Клинические стадии ВИЧ-энцефалопатии

Стадии (степени тяжести)	Клинические признаки
Стадия 0 (норма)	Психические и двигательные функции не нарушены
Стадия 0,5 (диагноз сомнителен)	Симптомы отсутствуют или выражены минимально и не ограничивают работоспособность и повседневную активность. Могут выявляться рефлексы орального автоматизма, замедленность движений глаз или конечностей. Походка не нарушена. Мышечная сила в норме
Стадия 1 (легкая)	Больной не способен выполнять лишь наиболее сложные виды работ, связанных с профессиональной или повседневной активностью. При осмотре и нейропсихологическом исследовании выявляются несомненные когнитивные и двигательные нарушения. Способен к самостоятельному передвижению
Стадия 2 (умеренная)	Больной полностью утрачивает трудоспособность, но в состоянии обслуживать себя (хотя выполнение наиболее сложных видов повседневной активности может быть затруднено). Способен к передвижению с помощью опоры
Стадия 3 (тяжелая)	Выраженные когнитивные нарушения (не воспринимает новостей, изменений в окружающем, не способен поддерживать осмысленную беседу, резко снижена психическая активность) или двигательные нарушения (не способен передвигаться без посторонней помощи, нарушена функция рук)
Стадия 4 (терминальная)	Состояние близко к вегетативному. Интеллектуальная активность и способность воспринимать окружающее на рудиментарном уровне. Полный или почти полный мутизм. Парализация или параплегия с недержанием мочи и кала

парапарезом, могут возникать делириозные эпизоды, симптомы кататонии. Реже встречаются глазодвигательные и мозжечковые нарушения.

По мере прогрессирования болезни психомоторные процессы постепенно замедляются, присоединяются двигательные нарушения, мышечная слабость, атаксия, тремор, глазодвигательные расстройства, могут возникать судорожные припадки. Эпилептические приступы могут быть вызваны непосредственным поражением мозга ВИЧ, однако в каждом конкретном случае необходимо нейровизуализационное исследование для исключения опухоли мозга и других очаговых процессов, протекающих с эпилептическим синдромом.

Течение и прогрессирование ВИЧ-энцефалопатии практически непредсказуемы, а факторы, их определяющие, не установлены. Клиническая симптоматика может оставаться стабильной в течение многих месяцев. Иногда ВИЧ-энцефалопатия быстро прогрессирует. Средняя продолжительность жизни больных после развития деменции — около 5–6 месяцев [50]. Антиретровирусные препараты могут замедлить прогрессирование заболевания.

В отличие от деменции психозы при СПИДе развиваются относительно редко (в 0,9% случаев) —

При регулярном психологическом исследовании выявляются следующие ранние симптомы: забывчивость, психическую несобранность, потерю интереса к работе и окружающим, апатию, притупление эмоций, задержку психомоторных реакций. Когнитивные нарушения проявляются расстройствами внимания, памяти, заторможенностью и замедленностью психических процессов на фоне изменений эмоционально-мотивационной сферы в виде депрессии и апатии. Позже отмечаются расстройства интеллекта, выраженная психомоторная заторможенность [52–55].

Описано 3 вида клинических нейрокогнитивных расстройств, диагностируемых с помощью стандартных психологических тестов [58]:

— бессимптомное нейрокогнитивное расстройство (Asymptomatic Neurocognitive Impairment — ANI), мало влияющее на повседневную жизнь и проявляющееся лишь при выполнении сложной профессиональной деятельности. У многих пациентов эта стадия развивается постепенно и протекает достаточно долго, люди не меняют род своей деятельности и полностью справляются со всеми производственными и бытовыми нагрузками. Более 1/3 ВИЧ-инфицированных, находящихся в возрасте меньше 40 лет и получающих ВААРТ, имеют ANI.

Учитывая факт начала недавнего использования термина ANI, рекомендована осторожность и тщательность выставления данного диагноза [56, 57];

— легкое нейрокогнитивное расстройство (Mild Neurocognitive Disorders — MND), которое существенно мешает профессиональной деятельности и осложняет выполнение бытовой работы и поведение в социуме. Для установления диагноза легкое нейрокогнитивное расстройство требуется наличие слабых когнитивных нарушений как минимум в двух областях когнитивных функций и, в крайнем случае, незначительных функциональных нарушений, недостаточных для степени ВИЧ-ассоциированной деменции (НАД). Легкие формы когнитивных нарушений проявляются в обычной жизнедеятельности, чаще всего пациент жалуется на трудности концентрации внимания, снижение работоспособности, уменьшение социальной активности;

— тяжелое нейрокогнитивное расстройство — ВИЧ-ассоциированная деменция (HIV-Associated Dementia (HAD)). Диагноз HAD требует наличия когнитивных нарушений по крайней мере в двух или более областях, умеренным уровнем функциональных нарушений из-за имеющихся когнитивных расстройств, отсутствия делирия и доказательств другого объяснения имеющихся симптомов. Эти нарушения заметно влияют на повседневную жизнь (выполнение профессиональных обязанностей, домашних дел, социальную активность). Риском для развития НАД является пожилой возраст, снижение массы тела, семейную историю деменции, и постоянные физические симптомы ВИЧ-инфекции [12, 13].

Общая распространенность всех HAND у больных с неопределяемой вирусной нагрузкой ВИЧ (ВН) составляет 69%, распространенность бессимптомных расстройств — 50%, легких — 17%, деменции — 2% [16].

Необходимо отметить, что некоторые побочные эффекты АРВТ могут быть идентичными проявлениям ВИЧ-инфекции, в особенности у больных, находившихся на поздних стадиях болезни, например, вызывают когнитивные нарушения. В некоторых случаях, такие симптомы, как бред, судороги, когнитивные расстройства, могут возникать на фоне лечения АРВТ, проникающих в гематоэнцефалический барьер, к примеру, на фоне лечения зидовудином и эфавиренцем высока вероятность психопатологических осложнений.

3. Психогенные психические расстройства у ВИЧ-инфицированных больных. Помимо органического, другим чрезвычайно важным аспектом изучения психических нарушений является факт переживания ВИЧ-инфицирования. Внутренняя кар-

тина болезни — это то, что испытывает и переживает больной, не только в связи с местными болезненными ощущениями, но и его общее самочувствие, самонаблюдение, его представления о своей болезни — весь тот огромный внутренний мир, который состоит из весьма сложных сочетаний восприятия и ощущения, эмоций, аффектов, конфликтов, психических переживаний и травм [58].

ВИЧ-инфицированность представляет собой пример экстремальной ситуации [59]. Многими пациентами известие воспринимается как вынесение смертного приговора, поскольку сопровождается «социальной запятнанностью» или «стигматизацией». В решении медико-профилактических проблем у больных ВИЧ-инфекцией большая роль принадлежит к своевременному выявлению социально-психологической дезадаптации, изучению качества жизни этой группы больных, форм реагирования на болезнь, ведущих симптомов и синдромов.

Очень частыми и характерными для СПИДа психическими расстройствами являются психогенные реакции на факт инфицирования ВИЧ и особенно обнаружения заболевания. Они представлены тревожно-депрессивным синдромом с выраженным страхом перед неопределенностью будущего, чувством безнадежности и вины, отчаянием и другими характерными для этого синдрома сопутствующими нарушениями (расстройства сна и др.) [108]. У инфицированных ВИЧ лиц этот симптомокомплекс может принимать картину СПИДофобии. Аффективные расстройства в основном рассматриваются с позиций их частоты при ВИЧ-инфекции, без достаточного освещения клинических особенностей, характера снижения аффекта, тяжести соматического компонента депрессии [60, 61]. Ряд исследователей описывают высокую частоту встречаемости суицидов, причем основным патогенным механизмом развития является психотравмирующее воздействие со стороны окружающих. В процессе развития ВИЧ-инфекции в начальных стадиях происходит нарушение социальной и личностной адаптации больных, а также развития и усложнение психопатологической симптоматики вследствие как прогрессирования основного заболевания, так и неблагоприятного воздействия психотравмирующего фактора со стороны окружающих. На последующих этапах болезни отмечается выраженная депрессия на фоне астенического варианта психоорганического синдрома [115].

Психогенные психические расстройства у ВИЧ-инфицированных чаще преобладают у лиц женского пола, у людей, имеющих частые конфликтные ситуации в семье, испытывающих материальные затруднения и жилищно-бытовые трудности [115].

У пациентов с коморбидными ВИЧ-инфекцией и хроническим вирусным гепатитом С частота и структура психических расстройств определяются активностью не только ВИЧ-инфекции, но и хронического вирусного гепатита С, среди которых достоверно чаще, по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными, встречаются тревожные и депрессивные расстройства. Среди ВИЧ-инфицированных людей чаще, по сравнению с ВИЧ/гепатит С коинфицированными, встречаются фобические расстройства [115]. Согласно данным проводимых исследований, ВИЧ-инфицированные пациенты испытывают сильный дистресс в отношении своей болезни. Когнитивные представления о заболевании чаще всего включают в себя ассоциации со смертью и телесной деструкцией [67].

ВИЧ-инфекция с течением времени создала целую группу неблагоприятных социально-психологических факторов, способствующих глубокому социальному отчуждению и стигматизации больных ВИЧ. Актуальность феномена стигматизации несомненна по отношению к ВИЧ-инфицированным больным [64, 65]. По отношению к данной категории пациентов описан термин «истерическое отношение» [66]. Искаженные представления о ВИЧ-инфекции стали основаниями для дискриминации больных, выражающейся в нарушениях прав человека, непрофессиональных действий специалистов. Дискриминация порой выливается в оскорбления, обвинения, отказ о приеме на работу, учебные заведения, а иногда и в неоказании помощи. ВИЧ-инфицированные больные могут потерять работу и близких не потому, что опасны для окружающих, а в связи с тем, что их болезнь считается в обществе «неприличной» или «заслуженной». В результате пациенты часто вынуждены скрывать заболевание от окружающих, препятствуя предупреждению распространения эпидемии [106].

Кроме здравоохранения, дискриминация затрагивает сферы занятости, образования, социального благополучия и других общественных служб. Негативные оценки связаны с относительно низкой осведомленностью о ВИЧ-инфекции, особенно медицинских сестер, в какой-то степени — с отрицательными эмоциями, отсутствием опыта работы с ВИЧ-инфицированными пациентами. Так, в результате одного исследования выявлено, что лишь 48,3% медицинских работников допускали, чтобы ВИЧ-инфицированные больные пребывали в больницах на общих основаниях с другими людьми [116].

В этих условиях разные личности по-разному рестраивают свою приспособительную тактику: наиболее устойчивые сохраняют прежний уровень адаптации, у остальных появляются дезадаптивные фор-

мы поведения. В тех случаях, когда известие о инфицированности ВИЧ падает на измененную почву, психосоциальная дезадаптация приводит к качественным изменениям приспособления [68].

Стоит отметить частое возникновение фобических переживаний у лиц с отрицательным ВИЧ-статусом. Чаще всего фобии возникают у людей с психастеническими чертами характера. Страх ВИЧ-инфицирования в данном случае актуализируется в случаях посещения врачей стоматологического и хирургического профилей, инвазивных процедур, необходимости бытовых контактов с ВИЧ-инфицированными людьми и т. п. С целью снижения интенсивности ипохондрических переживаний необходимо проведение психокоррекционных и психотерапевтических мероприятий.

3.1. ВИЧ-инфекция и тревожные расстройства. Сам по себе вирус не является причиной тревожных расстройств, однако частота тревоги у ВИЧ-инфицированных людей выше, чем в основной популяции. Некоторые препараты, применяемые для терапии ВИЧ-инфекции, могут являться причиной тревоги. К счастью, тревожные расстройства относятся к наиболее курабельным из всех психопатологических состояний и хорошо поддаются фармакологической и нефармакологической коррекции.

Изолированная тревога часто возникает после установления диагноза ВИЧ-инфекции. Такие типы тревожных расстройств, как паническое расстройство и агорафобия, социальная фобия и другие фобии, обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), генерализованное тревожное расстройство, острая реакция на стресс, часто связаны с ухудшением общего соматического состояния.

Тревога может проявляться разнообразными сомато-вегетативными симптомами, включающими одышку, боли в груди, тахикардию, головокружение, парестезии, тошноту, ощущение удушья. В случае отсутствия соматического объяснения этих симптомов необходимо подозревать наличие тревожного состояния. Тревожные расстройства могут проявляться как ключевые моменты в динамике ВИЧ-болезни, такие как установление диагноза, присоединение оппортунистических инфекций, снижение числа CD4-лимфоцитов или повышение вирусной нагрузки или любое другое напоминание о ВИЧ-инфекции. Важно помнить, что ухудшение соматического состояния часто вызывает тревогу и депрессию. Тревожные состояния доставляют выраженный дискомфорт и являются частой причиной снижения уровня приверженности к лечению.

Генерализованное тревожное расстройство зарегистрировано у 15,8% ВИЧ-инфицированных в срав-

нении с его частотой 2,1% в общей популяции. 10,5% ВИЧ-инфицированных, в сравнении с 2,5% общей популяции страдают от панического расстройства, которое может быть ассоциировано с оппортунистическими инфекциями, употреблением кокаина, эндогенной депрессией. Также высок риск посттравматического стрессового расстройства, которое возникает после острой психотравмы, включающей физическое или сексуальное насилие [69].

Несмотря на наличие эффективного лечения ВИЧ-инфекции, частота тревожных расстройств ежегодно возрастает. ВИЧ-инфицированные женщины имеют большую встречаемость тревоги в сравнении с мужчинами. В литературных данных указано, что 37% из 361 женщин имели сильную тревогу, часто связанную со стигмой ВИЧ-инфекции, беспокойством за репродуктивное здоровье и испытывали осуждение со стороны друзей и родственников при попытках забеременеть. Уровень тревоги уменьшался при помощи поддержки со стороны окружения, у лиц с низкой вирусной нагрузкой, а также старшего возрастного контингента [70].

Пациенты с тревожными состояниями в анамнезе находятся в группе риска для их рецидива. С целью своевременной диагностики необходимо задавать вопросы о психотравмирующих событиях, наследственности, употреблении ПАВ в прошлом и настоящем и о препаратах, принимаемых пациентом.

Некоторые психические расстройства, характерные для ВИЧ-инфицированных, являются коморбидными тревоге. Так, в частности, ВИЧ-инфицированная деменция может включать тревожные элементы. Часть соматических нарушений ассоциирована с тревогой. Известно что провокаторами тревоги являются метаболические расстройства, оппортунистические инфекции с локализацией в ЦНС, нейросифилис, респираторные расстройства, эндокринопатии, сердечно-сосудистые расстройства.

Препараты, применяемые для терапии ВИЧ-инфекции, могут вызывать побочный эффект в виде тревоги, особенно в первые дни приема. Часто стимулируют тревожные состояния ацикловир, АРВТ (например, эфавиренц), кортикостероиды, изониазид, интерфероны, интерлейкин-2 и пентаминдин.

Несмотря на то, что в некоторых источниках описано, что депрессия не настолько характерна для ВИЧ-инфицированных, сколько является одним из факторов риска ВИЧ-инфицирования, метаанализ 10 научных исследований подтвердил, что у ВИЧ-инфицированных в 2 раза чаще встречалась депрессия, чем у тех, кто находился в опасности для ВИЧ, но не был фактически заражен. При выявлении депрессивного состояния у ВИЧ-инфицированного необходимо осо-

бенно внимательное отношение к пациенту в связи с тем, что у данной категории пациентов суицидный риск намного выше, чем в населении в целом. [71]

3.2. ВИЧ-инфекция и депрессивные расстройства. Показано значительное преобладание распространенности депрессивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов (более 22%) по сравнению с 5–17% депрессивных переживаний среди населения и 3–10% пациентов с эндогенной депрессией в общей популяции [117].

Группы с наиболее высоким риском ВИЧ-инфицирования — афро-американские мужчины и женщины, гомосексуалисты и бисексуальные мужчины всех рас — имеют наибольшую встречаемость депрессивных переживаний, вследствие чего усиливалось рискованное поведение [117]. Наибольшая вероятность развития депрессивных переживаний отмечалась у ВИЧ-положительных пациентов, скрывавших серопозитивный статус, не имевших психологической поддержки со стороны родственников или находящихся на поздних стадиях ВИЧ-болезни. К факторам риска депрессии относились отсутствие или недостаточная эффективность лечения ВИЧ-инфекции [117].

ВИЧ повреждает подкорковые области головного мозга и вызывает ВИЧ-ассоциированную деменцию, которую иногда ошибочно принимают за депрессивное состояние. ВИЧ-инфицированные также могут страдать сопутствующими заболеваниями, провоцирующими нарушения настроения. Вторичные к ВИЧ-инфекции заболевания, такие как гепатит, пневмоцистная пневмония, эндокринопатии, дефицит витаминов В₆ и В₁₂, в том числе могут проявляться депрессивной симптоматикой [72].

Многие лекарства, принимаемые при ВИЧ-инфекции, также имеют побочные эффекты, которые являются причиной депрессии и других психических нарушений, что суммарно представлено в табл. 2 [117].

Иногда довольно сложно оценить этиологию депрессивного состояния: клиническая депрессия, побочный эффект терапии, соматогенное влияние коморбидных ВИЧ-инфекции болезней. В таких случаях рекомендовано назначение антидепрессивной терапии *ex juvantibus* и ожидание ответа на нее. Состояния, фактически не относящиеся к депрессивным проявлениям, плохо ответят на лечение антидепрессантами. Антидепрессанты, назначаемые ВИЧ-инфицированным, не отличаются от стандартов лечения в населении в целом. Психотерапия должна обязательно включать контроль лекарственных взаимодействий препаратов, особенно АРВТ, которые могут изменить абсорбцию антидепрессантов, вызвать индукцию или ингибирование СР450,

что изменяет уровни концентрации препаратов. Рекомендуется начинать терапию с наименьших доз антидепрессивных препаратов, наращивать дозу медленно, следить за переносимостью и отсутствием

ответственности), направленных на поиск социальной поддержки, регулирование своих чувств и действий, а также признание своей роли в проблеме с попытками ее решения [118–122].

Таблица 2

Побочные эффекты препаратов, используемых при лечении ВИЧ-инфекции

Лечение ВИЧ-инфекции	Побочный эффект
Интерлейкин	Депрессия, делирий, синдромы выключения сознания
Стероиды	Мания, депрессия
Эфавиренц	Нарушения концентрации, депрессия, тревога, ночные кошмары
Ставудин	Депрессия, мания, астения
Инерферон	Астения, депрессия
Зальцитабин	Депрессия, когнитивные нарушения
Винбластин	Депрессия, когнитивные нарушения

побочных эффектов, особенно у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [73].

Лечение депрессии имеет большое значение для физического и эмоционального благополучия ВИЧ-инфицированного. Усиление социальной поддержки повышает приверженность к лечению больных с тревожными и депрессивными расстройствами [74].

Проводилось довольно много исследований, посвященных изучению адаптационных процессов и, в частности, вопросов совладания со стрессом в системе психосоциальной адаптации, изучению характеристик защитно-совладающего поведения, включающих в себя механизмы психологической защиты копинг-механизмы (механизмы совладания со стрессом) [118–123].

Копинг-стратегии, используемые ВИЧ-инфицированными больными, не являются нозоспецифическими и, в большинстве своем, относятся к характерным для здоровых людей (конфронтативный копинг, дистанцирование, самоконтроль, поиск социальной поддержки, принятие ответственности, бегство-избегание, планирование решения проблемы, положительная переоценка) способам совладания со стрессом. Вместе с тем, репертуар копинг-стратегий пациентов с ВИЧ-инфекцией имеет свои особенности, заключающиеся в более частом использовании дезадаптивных копинг-стратегий (дистанцирование, бегство-избегание и конфронтативный копинг) и дефиците активных проблемно-решающих стратегий совладания (планирование решения проблемы, положительная переоценка, поиск социальной поддержки, самоконтроль, принятие ответ-

ственности), направленных на поиск социальной поддержки, регулирование своих чувств и действий, а также признание своей роли в проблеме с попытками ее решения [118–122].

Крайне неблагоприятными способами совладания со стрессом, негативно отражающимися на функционировании пациентов с ВИЧ-инфекцией, являются стратегии, направленные на избегание решения проблем, а также стратегии, выражающиеся в стремлении, направленном на отделение от ситуации и уменьшение ее значимости. Стратегия, проявляющаяся в конфронтации, свидетельствует о наличии агрессивных тенденций, направленных на изменение ситуации. Данный механизм совладания со стрессом предполагает определенную степень враждебности и готовности к риску и является крайне дезадаптивным для больных с ВИЧ-инфекцией.

Выраженность в структуре личности ВИЧ-инфицированных больных защитных механизмов, искажающих, отрицающих и фальсифицирующих восприятие реальности, способствует формированию пассивных, дезадаптивных вариантов копинг-стратегий, включающих мысленное стремление и поведенческие усилия, направленные на бегство от решения проблемы, а также когнитивные усилия по отделению от ситуации и уменьшению ее значимости, что способствует развитию у пациентов низкой резистентности к стрессу, а также обуславливает наличие дезадаптивного, дисфункционального копинг-поведения [76].

Тип отношения к болезни у ВИЧ-инфицированных неадекватен тяжести и прогнозу заболевания, чаще наблюдается смешанный тип реагирования, включающий черты эйфорического, сенситивного и апатического типов, причем эйфорический тип преобладает у женщин, а апатический — у мужчин. Выражен высокий уровень агрессивности и враждебности, в основном у мужчин, однако уровень взаимоотношения ВИЧ-инфицированного с обществом не переходит грани негативизма и агрессии, оставаясь лишь в стадии вербальной аутоагрессии, что характерно для общества в целом [109].

Концепция качества жизни, возникшая из осознания ограниченных возможностей из-за болезни, необходимости ее биопсихосоциальной трактовки, определяет целостное видение больного как личности, а не только «носителя заболевания», что лежит в основе комплексного подхода, который должен реализовываться на всех этапах взаимодействия с пациентом и использоваться как основной принцип при разработке профилактических, диагностических, терапевтических и реабилитационных программ. Это справедливо в отношении как психической, так и соматической патологии [77, 78].

4. ВИЧ-инфекция и эндогенные психические расстройства. Распространенность ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов среди больных эндогенными психозами (шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство, рекуррентное аффективное расстройство) чрезвычайно высока. Эпидемиологические тенденции указывают, что больные тяжелыми психическими расстройствами являются самой уязвимой частью общества для ВИЧ-инфицирования. Риск инфицирования у психотических пациентов в 76 раз выше, чем среди населения в целом.

Присоединение тяжелых хронических заболеваний, вероятность преждевременной смерти, необходимость четкого соблюдения графика приема АРВТ, а также психоневрологические последствия самой ВИЧ-инфекции являются актуальными проблемами у этой группы пациентов. Данная категория больных вызывает определенные трудности как для врачей-инфекционистов, не имеющих необходимой подготовки к лечению психических расстройств, так и для врачей психиатрического профиля, испытывающих затруднения при подборе психотропной терапии.

Частота встречаемости ВИЧ-инфекции у психически больных варьирует в диапазоне от 3,1% до 23,9%, что, как минимум, в восемь раз выше, чем распространенность ВИЧ-инфекции среди населения в целом [79, 80]. Полученные данные характеризуют группу больных психическими расстройствами как группу риска для инфицирования ВИЧ и требуют пристального внимания со стороны как врачей-психиатров, так и врачей-инфекционистов.

При попытке сопоставления частоты встречаемости ВИЧ-инфекции у больных шизофренией по сравнению с больными, страдающими другими эндогенными расстройствами, явных различий не было выявлено [81, 82].

Исследования, проведенные у госпитализированных в психиатрические больницы пациентов, проживающих на северо-востоке США, показали, что встречаемость ВИЧ-инфекции составляет от 4% до 23% среди больных, страдающих эндогенными психическими расстройствами с сопутствующими синдромами зависимости от ПАВ. Частота ВИЧ-инфекции у мужчин и женщин одинакова. Одно из немногочисленных исследований, проведенных в амбулаторной сети, сообщает, что 19% бездомных мужчин, состоявших на психиатрическом учете в г. Нью-Йорк (США), являлись ВИЧ-инфицированными. Прогрессирование ВИЧ-инфекции (СПИД) явилось главной причиной смерти у 320 пациентов, находящихся в возрасте между 20 и 40 годами, во время их первой госпитализации в психиатрические

больницы с целью лечения первого психотического эпизода. Это исследование предположило, что ВИЧ — большая проблема для психически больных за пределами городов, где имеются высокие показатели ВИЧ [83]. Факторы риска ВИЧ-инфицирования у больных эндогенными психозами включают:

— Употребление ПАВ. Литературные данные указывают, что 20–75% пациентов с эндогенными психозами страдают сопутствующими синдромами зависимости от ПАВ. 1–8% больных употребляют внутривенные наркотики в настоящее время (что подтверждается результатами лабораторного тестирования). 5–20% больных находятся в состоянии ремиссии. Наличие синдромов зависимости от ПАВ повышает риск передачи заболеваний, передающихся половым путем. Больные шизофренией с коморбидными синдромами зависимости от ПАВ имеют значительно более высокий риск ВИЧ-инфицирования по сравнению с больными шизофренией без сопутствующих синдромов зависимости от ПАВ [85].

— Беспорядочное половое поведение. Многие больные эндогенными психозами являются сексуально активными. Риск ВИЧ-инфицирования увеличивается из-за редкого использования презервативов, коммерческого секса, контактов с малоизвестными партнерами с неопределенным ВИЧ-статусом, партнеров с внутривенным введением наркотиков, многочисленных партнеров, изнасилований, для женщин, имеющих партнеров-бисексуалов, употребляющих ПАВ, для мужчин-гомосексуалистов.

Согласно исследованиям, проведенным в Бразилии, Канаде, Испании и США, больные шизофренией, несмотря на негативные симптомы заболевания, продолжают сохранять сексуальную активность. Кроме того, приводятся данные о многочисленных беспорядочных половых связях у сексуально активных психотических пациентов. Так, в результате проведенных исследований обнаружилось, что 10–16% пациентов психиатрического профиля хотя бы однажды вступали в половую связь с людьми, которых они знали менее суток.

Сексуальная активность больных шизофренией независимо от половой принадлежности характеризуется редкостью использования презерватива в большинстве сексуальных контактов. Больные шизофренией вступали в беспорядочные половые связи значительно чаще, чем больные, страдающие другими психическими расстройствами. Также отмечено, что больные шизофренией с преобладанием в клинической картине продуктивной симптоматики были гораздо более сексуально активны с формированием промискуитета по сравнению с больными с преобладанием негативной симптоматики в клинической кар-

тине болезни. Кроме того, в сопоставлении с общей популяцией среди психически больных больше распространены гомосексуальные связи [84].

У 9–36% психически больных выявлены инфекции, передающиеся половым путем, а известно, что наличие одного заболевания, передающегося половым путем, предрасполагает к большей уязвимости в отношении суперинфекции.

— Другие факторы. Обстоятельства, которые, как известно, были распространены среди людей с тяжелым психическим заболеванием, увеличивающие риск приобретения ВИЧ-инфекции, включают: проживание в городских районах с обобщенной эпидемией ВИЧ; пребывание в местах лишения свободы с высоким уровнем однополых сексуальной активности и недоступностью использования презервативов, вынужденные занятия проституцией из-за бедности, стигматизация психически больных, в связи с которой они не обращаются за медицинской помощью.

По данным ученых Северной Америки об уровне информированности больных психиатрических клиник о ВИЧ-инфекции и СПИДе, что правильные ответы давали 63–80% пациентов [86, 87]. Подобный уровень информированности сопоставим с таковым в общей популяцией жителей США. Однако в то же время указывается, что многие психически больные давали грубо неправильные ответы. Например, в одном исследовании 42% больных ответили о том, что не могут быть инфицированы ВИЧ при внутривенном употреблении наркотиков [88]. В другом исследовании 48% больных ответили, что проведение гигиенических процедур после полового акта полностью предохраняет их как от заражения инфекциями, передающимися половым путем, так и от ВИЧ-инфекции [89].

Неизвестно точное число ВИЧ-инфицированных и больных хроническим вирусным гепатитом С среди больных шизофренией, кроме того, что их количество постоянно растет, по-видимому из-за парентерального пути передачи — употребления наркотиков [90]. Выявленные нюансы характеризуют недостаточно внимательное отношение к проблеме пандемии ВИЧ-инфекции и подчеркивают актуальность изучения распространенности этого заболевания как в популяции в целом, так и в психиатрических стационарах.

Некоторые авторы приводят данные о высокой частоте обострений шизофрении и скорой инвалидизации ВИЧ-инфицированных больных шизофренией по сравнению с больными шизофренией с отрицательным ВИЧ-статусом [91, 92].

Отмечено наличие связи между выраженностью продуктивной симптоматики и психопатоподобного поведения, что является фактором риска для ВИЧ-

инфицирования. Успешное лечение позитивных симптомов приводит к снижению рискованного поведения. Описано положительное влияние терапии антидепрессантами в связи с возможностью развития психопатоподобного состояния по причине депрессии [93].

В ходе поиска особенностей клинической картины шизофрении у больных с коморбидной ВИЧ-инфекцией были обнаружены противоречивые сведения. Так, например, проводилось исследование психопатологических особенностей первого психотического эпизода с симптомами шизофрении [94]. В данном исследовании обследованы 22 больных, разделенных на две группы по наличию и отсутствию ВИЧ-инфекции. Диагноз выставлялся по критериям DSM-III-R. Кроме того, проводилось психиатрическое обследование с помощью краткой психиатрической шкалы BPRS, шкалы для оценки уровня тревоги Гамильтона (НАМА), шкалы для оценки уровня депрессии Гамильтона (НАМД-17), шкалы для оценки когнитивных функций (MMSE). В ходе исследования обнаружилось, что у ВИЧ-положительных больных средние баллы по шкале BPRS были выше, чем у ВИЧ-отрицательных больных, в особенности в отношении параноидной симптоматики. Между тем, у лиц с отрицательным ВИЧ-статусом значительно ярче были представлены тревожные и депрессивные переживания. Кроме того, ВИЧ-положительные пациенты представили более выраженные когнитивные нарушения.

Между тем, приводятся данные другого исследования по выявлению особенностей клинической картины психотического приступа больных шизофренией с коморбидной ВИЧ-инфекцией: с помощью психометрических шкал (BPRS, НАМД, НАМА) были обследованы 12 пациентов при поступлении в стационар и в динамике через 2, 3, 4 недели после госпитализации, проведено сравнение с контрольной группой ВИЧ-негативных больных шизофренией. В результате исследования обнаружилось, что у больных основной группы после инфицирования ВИЧ в сравнении с ретроспективными сведениями, а также в сравнении с контрольной группой наблюдались более выраженные депрессивные нарушения и большая частота побочных эффектов на фоне лечения антипсихотиками [95]. Указывается на большую частоту суицидных попыток у ВИЧ-инфицированных больных шизофренией [96].

Многие больные из группы риска ВИЧ-инфицирования никогда не проводили тестирование крови на антитела к ВИЧ. Четыре исследования, проводимые в США, выявили, что заболеваемость ВИЧ-инфекции варьировалась от 12% среди находившихся

ся в соматическом стационаре до 68% у тех, кто находился в остром психиатрическом отделении в больнице общего профиля.

Больные шизофренией с сопутствующей ВИЧ-инфекцией — особая категория больных, характеризующаяся в большинстве своем наличием зависимости от опиоидов, с грубыми поведенческими нарушениями, с анозогнозией в отношении соматического страдания, нуждающаяся в особой помощи и поддержке со стороны специалистов медицинского и психологического профилей. Проблема является остросоциальной, поскольку предрасполагающими факторами для ВИЧ-инфицирования являются не столько особенности протекания шизофренического процесса, сколько наличие тлетворного социального окружения, психопатоподобного поведения, сопутствующие синдромы зависимости от ПАВ. Основные психопатологические состояния, такие как галлюцинаторно-бредовые, аффективные, невротоподобные и др., играют малую роль в вероятности ВИЧ-инфицирования [95].

Для улучшения эпидемиологической обстановки, с одной стороны, необходимо усиление информирования больных шизофренией о распространенности, клинической картине и терапии ВИЧ-инфекции, превенция употребления ПАВ. С другой стороны, врачу-психиатру важно обратить внимание на больных с психопатоподобным поведением, находящихся в неблагоприятной социальной ситуации, так как у них высока вероятность ВИЧ-инфицирования.

При воздействии на клиническую картину шизофрении инфекционного фактора в виде ВИЧ происходят качественные органические изменения структуры психопатологического синдрома. ВИЧ-инфекция не вносила свою долю в патофизику эндогенного процессуального заболевания, изменения не влияли на клинику галлюцинаторных и бредовых переживаний, смягчали развитие апато-абулического дефекта, огрубляли личность больных по органическому типу, формировался психоорганический синдром, причем пациенты не переживали по поводу тяжелого смертельного заболевания в виде ВИЧ-инфекции [104, 105].

Оценка степени риска ВИЧ-инфицирования должна включаться в обследование пациентов с эндогенными психозами. Формирование адекватного терапевтического взаимодействия между врачом и пациентом, включая конфиденциальность и использование простого, понятного языка для пациента, необходимо для получения точной и искренней информации о сексуальной активности или употреблении ПАВ [63].

Больным с эндогенными психозами часто сложно получить адекватную медицинскую помощь. Данная

популяция имеет высокую заболеваемость и смертность из-за сопутствующих соматических заболеваний. Важно обеспечение интеграции в психическом и соматическом состоянии. Изменения в психическом состоянии ВИЧ-инфицированных требуют медицинского вмешательства для предупреждения изменений в соматическом состоянии. Приверженность к лечению ВИЧ-инфекции является большой проблемой у больных эндогенными психозами. Описан низкий уровень приверженности у этих больных, которые стигматизированы по отношению к своему психическому состоянию, и ВИЧ-инфицирование для них является вторичным стигматизирующим фактором. ВИЧ-инфицированные пациенты с психическими заболеваниями являются более приверженными к АРВТ в случае получения регулярной поддержки со стороны органов здравоохранения и социальных служб.

Больные с эндогенными психозами и ВИЧ-инфекцией нуждаются в индивидуальной и непредвзятой оценке их уровня приверженности к лечению. До момента начала приема АРВТ необходимо стабилизировать психическое состояние.

Превентивное первичное вмешательство, включающее формирование навыков и формирование стратегий безопасности, такие как правильное использование презерватива, эффективно для больных эндогенными психозами. Вторичная профилактика нацелена на уменьшение заболеваемости и смертности, связанные с ВИЧ-инфекцией, и должна включать оценку степени риска и регулярное лабораторное тестирование на антитела к ВИЧ, чтобы выявить зараженных пациентов, обеспечение легкого доступа к медицинскому обслуживанию и формирование приверженности к АРВТ [125].

Наличие у одного больного ВИЧ-инфекции и психического заболевания ставит вопрос о психофармакологическом ведении пациентов. В литературе описано, что прием большинства психотропных средств является безопасным, но необходимо менять дозировку в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, наличия нейрокогнитивных нарушений и лекарственных взаимодействий из-за конкурентного метболизма в системе цитохромов печени Р-450. Желательно использование низких доз типичных антипсихотиков и предпочтительно назначать атипичные антипсихотические средства [101].

Учитывая меньшую частоту возникновения побочных эффектов и больший комплаенс на фоне лечения атипичными антипсихотиками, рекомендовано назначать больным с коморбидными шизофренией и ВИЧ-инфекцией именно атипичные антипсихотики [99]. Кроме того, в результате анализа данных биохимиче-

ского исследования *in vitro* клозапина и 9 его метаболитов на ВИЧ 1 типа, выявлена антивирусная активность двух метаболитов клозапина, в то время как остальные типичные и атипичные антипсихотики подобных результатов не показали. Таким образом, в ходе данного исследования доказана положительная роль клозапина в лечении ВИЧ-инфекции. При анализе антипсихотической терапии ВИЧ-инфицированных больных шизофренией приводятся данные исследования об относительно безопасном применении клозапина без каких-либо побочных явлений.

Психически больные с сопутствующей ВИЧ-инфекцией нуждаются в комплексном приеме психотропных препаратов и АРВТ. Нередко встречается полипрагмазия, когда больному назначаются более 5–6 препаратов одновременно. Единый механизм метаболизма большинства лекарств, осуществляющийся в печени через ферментную систему цитохрома Р-450, определяет необходимость клинико-фармакологической оценки их взаимодействия для предупреждения развития побочных эффектов и контроля противовирусной и психотропной активности. При необходимости комбинации АРВТ и психофармакотерапии врачам инфекционного и психиатрического профилей обязательно нужно учитывать фармакологическую совместимость и обсуждать лекарственные взаимодействия. К примеру, известно, что карбамазепин является индуктором фермента СYP450 3A4, который расщепляет большинство применяемых для лечения ВИЧ-инфекции нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и ингибиторов протеазы, в связи с чем важен тщательный контроль концентрации карбамазепина, а в случае невозможности контроля рекомендована его замена [101].

Приводятся указания о необходимости подключения мультидисциплинарных бригад для наблюдения и терапии ВИЧ-инфицированных больных шизоф-

ренией в связи с возможными взаимодействиями между психотропными препаратами и АРВТ. Многие антипсихотики помимо возникновения тяжелых побочных эффектов, таких как экстрапирамидные симптомы, могут вызывать метаболические расстройства (ожирение, повышение резистентности к инсулину, гиперлипидемия), аналогичные побочным эффектам противовирусной терапии. Также необходимо обучать пациентов более адаптивному поведению и подключать врачей-инфекционистов с образовательной целью в отношении ВИЧ-инфекции. Кроме того, важным представляется присоединение к терапевтическому процессу семей ВИЧ-инфицированных больных шизофренией для повышения уровня приверженности и укрепления мотивации к лечению [105].

Приверженность к лечению ВИЧ-инфицированных пациентов является основным компонентом успеха терапии и продления жизни больного. ВИЧ-инфекция — это серьезное неизлечимое заболевание, терапия которого оплачивается государством и доходит до нескольких десятков тысяч долларов США в год. Уход с терапии влечет за собой материальные потери для государства и формирование устойчивых штаммов ВИЧ. Причинами ухода с АРВТ являются в том числе и психические нарушения. Принципы сопровождения больных на АРВТ должны учитывать психическое состояние, поведенческие и социальные особенности, культурологическое и конфессиональное окружение и др. [78].

Таким образом, анализ литературных данных убедительно свидетельствует о тесной связи психических расстройств и ВИЧ-инфекции, устанавливает необходимость тесного сотрудничества врачей психиатрического и инфекционного профилей в плане как диагностики, так и ведения и терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

Литература

1. Березанцев А. Ю. Психосоматика и соматоформные расстройства. — М., 2001. — 191 с.
2. Нуллер Ю. А. О парадигме в психиатрии // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева: научный журнал. — 1991. — № 4. — С. 5–13.
3. Кабанов М. М., Незнанов Н. Г. Очерки динамической психиатрии. Транскультуральное исследование. — СПб.: Институт им. В. М. Бехтерева, 2003.
4. Kuhn T. S. The structure of scientific revolutions. — 2nd ed. — University of Chicago Press (April 1, 1970). — 210 p.
5. Сидоров П. И., Парняков А. В. Клиническая психология: учебник. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 880 с.: ил.
6. Клиническая психология / под ред. Б. Д. Карвасарского. — СПб.: Питер, 2002.
7. Каплан Г. И. Клиническая психиатрия. — М., 1994.
8. Altice F. L., Kamarulzaman A., Soriano V. V., Schechter M., Friedland G. H. Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs // The Lancet. V. 376, Issue 9738, Pages 367–387, 31 July 2010.
9. Официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения. Электронный ресурс. URL: http://www.who.int/topics/hiv_aids/ru/. Дата обращения: 19.10.2014.

10. Вирус иммунодефицита человека — медицина: руководство для врачей / под ред. Н. А. Белякова и А. Г. Рахмановой. — СПб., 2011. — 656 с.
11. *Everall I., Vaida F., Khanlou N., Lazzaretto D., Achim C., Letendre S., Moore D., Ellis R., Cherner M., Gelman B., Morgello S., Singer E., Grant I., Masliah E.* Clinico-neuropathologic correlates of human immunodeficiency virus in the era of antiretroviral therapy // *J. Neurovirol.*— 2009.— Vol. 15.— P. 360–370.
12. *Antinori A., Arendt G., Becker J. T., Brew B. J., Byrd D. A., Cherner M., Clifford D. B., Cinque P., Epstein L. G., Goodkin K., Gisslen M., Grant I., Heaton R. K., Joseph J., Marder K., Marra C. M., McArthur J. C., Nunn M., Price R. W., Pulliam L., Robertson K. R., Sacktor N., Valcour V., Wojna V. E.* Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders // *Neurology.*— 2007.— Vol. 69.— P. 1789–1799.
13. *Letendre S. L., Ellis R. J., Ances B. M., Mc-Cutchan J. A.* Neurologic complications of HIV disease and their treatment // *Top HIV Med.*— 2010.— Vol. 18.— P. 45–55.
14. *Бохан Н. А.* Наркологическая ситуация и психическое здоровье населения: региональные тренды десятилетия / Н. А. Бохан, В. Я. Семке, А. И. Мандель // *Психическое здоровье.*— М.: Изд-во Гениус.— 2006.— № 1.— С. 32–39.
15. *Лобзин Ю. В., Иванов К. С., Пилипенко В. В.* Менингококковая инфекция // «Избранные вопросы терапии инфекционных больных: руководство для врачей» / под ред. Ю. В. Лобзина.— СПб.: ООО «Издательство «Фолиант», 2005.— С. 302–322.
16. *Simioni S., Cavassini M., Annoni J.-M., Rimbault Abraham A., Bourquin I., Schiffer V., Calmy A., Chave J.P., Giacobini E., Hirschel B., Du Pasquier R. A.* Cognitive dysfunction in patients despite long-standing suppression of viremia // *AIDS.*— 2010.— Vol. 24.— P. 1243–1250.
17. *Sternhell P. S., Corr M. J.* Psychiatric morbidity and adherence to antiretroviral medication in patients with HIV/AIDS // *Aust N Z J Psychiatry.*— 2002.— Vol. 36(4).— P. 528–33.
18. *Fevrier M., Dorgham K., Rebollo A.* CD4+ T cell depletion in human immunodeficiency virus (HIV) infection: role of apoptosis // *Viruses.*— 2011.— Vol. 3 (5).— P. 586–612.
19. *Appay V., Sauce D.* Immune activation and inflammation in HIV-1 infection: causes and consequences // *J. of Pathol.*— 2008.— Vol. 214 (2).— P. 231–241.
20. *Liu Y., Tang X. P., McArthur J. C., Scott J., Gartner S.* Analysis of human immunodeficiency virus type 1 gp160 sequences from a patient with HIV dementia: evidence for monocyte trafficking into brain // *J. Neurovirol.*— 2000.— Vol. 6 (1).— P. 70–81.
21. *Chaffee B.* Screening and Ongoing Assessment for Substance Abuse in HIV: Guideline for Care (April 5, 2011): <http://www.medscape.com/viewarticle/739855>. National Institute on Drug Abuse (<http://www.drugabuse.gov/related-topics/hiv aids>) 22. The NSDUH Report: HIV/AIDS and Substance Use, 2010, Substance Abuse and Mental Health Services <http://www.samhsa.gov/data/2k10/HIV-AIDS/HIV-AIDS.htm>
23. National Institute on Drug Abuse (<http://www.drugabuse.gov/related-topics/hiv aids>)
24. *Пятницкая И. Н.* Общая и частная наркология: руководство для врачей.— М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008.— 640 с.
25. *Verma A. S., Singh U. P., Dwivedi P. D., Singh A.* Contribution of CNS cells in NeuroAIDS // *J. Pharm. Bioallied SCI.*— 2010.— Vol. 2 (4).— P. 300–306.
26. *Бузина Т. С.* Особенности мотивационной сферы потребителей психоактивных веществ. [Электронный ресурс] // *Медицинская психология в России: электрон. науч. журн.* 2011. N 6. URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 02.06.14).
27. *Росинский Ю. А., Рахмазова Л. Д., Ескалиева А. Т.* Эмоциональные расстройства у больных наркоманией, инфицированных ВИЧ.— Республика Казахстан/Павлодар: Республиканский научно-практический Центр медико-социальных проблем наркомании, 2006.— 174 с.
28. *Batki S. L., Selwyn P. A.* Substance Abuse Treatment for Persons With IV/AIDS Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 37 Consensus Panel Chair, U. S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Public Health Service, Rockville, 2000.
29. *Bing E. G., Burnam M. A., Longshore D., Fleishman J.A., Sherbourne C.D., London A.S., Turner B.J., Eggan F., Beckman R., Vitiello B., Morton S.C., Orlando M., Bozette S.A., Ortiz-Barron L., Shapiro M.* Psychiatric Disorders and Drug Use Among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States // *Arch. Gen Psychiatry.*— 2001.— Vol. 58.— P. 721–728.
30. *Ruiz F. F.* Psychiatric Aspects of HIV/AIDS.— Philadelphia: PA. Lippincot, Willims & Wilkins, 2006.
31. Substance Abuse Treatment for Persons With Co-Occurring Disorders. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 42 / Center for Substance Abuse Treatment. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US).— 2005.— Report No.: (SMA) 05–3922.
32. *Беляева В. В.* Консультирование как модель оказания помощи ВИЧ-инфицированным / В. В. Беляева // *Медицинская кафедра.*— 2004.— № 2 (10).— С. 187–189.
33. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / под ред. В. В. Покровского.— М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2000.— 496 с.
34. *Becker J. T., Lopez O. L., Dew M. A., Aizenstein H. J.* Prevalence of cognitive disorders as a function of age in HIV virus function // *AIDS.*— 2004.— Vol. 18, Suppl. 1.— P. 511–518.
35. *Pence B. W., Miller W. C., Whetten K., Eron J. J., Gaynes B. N.* Prevalence of DSM-IV-defined mood, anxiety, and substance use disorders in an HIV clinic in the Southeastern United States // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*— 2006.— Vol. 42 (3).— P. 298–306.
36. *Валеева А. М., Мухаметова Р. Н., Синюшина Н. Н.* Патопсихологическое исследование и сравнение состояния аффективной сферы в двух гендерных группах ВИЧ инфицированных больных // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.*— 2010.— Т. 2, № 3.— С. 82–87.

37. Бородкина О. Д., Корнилов А. А., Гусев С. И. Особенности нервно-психических расстройств у ВИЧ-позитивных лиц в пенитенциарных условиях // Медицина в Кузбассе.— 2003.— № 3.— С. 17–20.
38. Shapshak P., Kanguance P., Fujimura R. K., Commins D., Chiappelli F., Singer E., Levine A. J., Minagar A., Novembre F. J., Somboonwit C., Nath A., Sinnott J. T. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции // AIDS, русское издание.— 2011.— Т. 4, № 1.— С. 3–21.
39. Lyketsos C. G., Treisman G. Y. Mood Disorders in HIV-infection // Psychiat. Annales.— 2001.— P. 1358–1368.
40. Kronfol Z. Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence / Z. Kronfol // Int. J. Neuropsychopharmacol.— 2002.— Vol. 5, № 4.— P. 333–343.
41. Allory Y., Charlotte F., Benhamou Y., Opolon P., Le Charpentier Y., Poynard T. Impact of human immunodeficiency virus infection on the histological features of chronic hepatitis C: A case-control study. The Multivirc Group // Hum. Pathol.— 2000.— Vol. 31.— P. 69.
42. Sherbourne C. D., Hays R. D., Fleishman J. A., Vitiello B., Magruder K. M., Bing E. G., McCaffrey D., Burnam A., Longshore D., Eggan F., Bozzette S. A., Shapiro M. F. Impact of psychiatric conditions on health-related quality of life in persons with HIV infection // Am. J. Psychiatry.— 2000.— Vol. 157, № 2.— P. 248–254.
43. Spudich S. HIV and neurocognitive dysfunction // Curr HIV/AIDS Rep.— Vol. 10 (3)— P. 235–243.
44. Samirakkannu T., Agudelo M., Gandhi N., Reddy P. V., Saiyed Z. M., Nwankwo D., Nair M. P. Human immunodeficiency virus type 1 clade B and C gp120 differentially induce neurotoxin arachidonic acid in human astrocytes: implications for neuroAIDS // J. Neurovirol.— 2011.— Vol. 17 (3)— P. 230–238.
45. Soulie C., Fouratia S., Lambert-Niclot S., Tubiana R., Canestri A., Girard P. M., Katlama C., Morand-Joubert L., Calvez V., Marcelin A. G. HIV genetic diversity between plasma and cerebrospinal fluid in patients with HIV encephalitis // AIDS.— 2010.— Vol. 24 (15)— P. 2412–2414.
46. Goodkin K., Aronow A., Baldwin G. HIV-1 associated neurocognitive disorders in the HAART era. The Spectrum of Neuro-AIDS Disorders.— Washington DC: ASM Press, 2008.
47. World Health Organization. AIDS Epidemic, 2009. Available at http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf. Accessed June 30, 2011.
48. Гурская О. Е., Сизова Т. Д., Медведев С. В., Беляков Н. А. Количественный анализ основных ритмов фоновой ЭЭГ у больных в субклинической стадии ВИЧ-инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2013.— Т. 5, № 1.— С. 54–58.
49. Лобзин Ю. В., Пимененко В. В., Громыко Ю. Н. Менингиты и энцефалиты.— СПб.: Фолиант, 2003.— 128 с.
50. Lescure F.-X., Omland L. H., Engsig F. N., Roed C., Gerstoft J., Pialoux G., Kronborg G., Larsen G. S., Obel N. Incidence and Impact on Mortality of Severe Neurocognitive Disorders in Persons With and Without HIV Infection: A Danish Nationwide Cohort Study // Clin. Infect. Dis. J.— 2011.— Vol. 52 (2).
51. Douaihy A. B., Jou R. J., Gorske T., Salloum I. M. Triple Diagnosis: Dual Diagnosis and HIV Disease, Part 2 // AIDS Read.— 2003.— Vol. 13 (8).
52. Du Pasquier R., Cavassini M., Simioni S., Annoni J. M., Giacobini E., Hirschel B. New spectrum of HIV-associated cognitive disorders in the HAART era // Rev. Med. Suisse.— 2009.— Vol. 5 (201)— P. 955–956, 958–961.
54. Gisslen M., Price R. W., Nilsson S. The definition of HIV-associated neurocognitive disorders: are we overestimating the real prevalence? // BMC Infectious Diseases.— 2011.— Vol. 11.— P. 356.
55. Moore D. J., Arce M., Moseley S., McCutchan J. A., Marquie-Beck J., Franklin D. R., Vaida F., Achim C. L., McArthur J., Morgello S., Simpson D. M., Gelman B. B., Collier A. C., Marra C. M., Clifford D. B., Heaton R. K., Grant I. Family history of dementia predicts worse neuropsychological functioning among HIV-infected persons // Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.— 2011.— Vol. 23 (3)— P. 316–23.
56. Parameswaran Y., Garvey L. J., Ashby J., Foster C. J., Fidler S., Winston A. High rates of asymptomatic neurocognitive impairment in vertically acquired HIV-infected adolescents surviving to adulthood, Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 2010 Sep 1.— Vol. 55 (1)— P. 134–136.
57. Sonnevile R., Ferrand H., Tubach F., Bouadma L., Klein I. F., Foucrier A., Regnier B., Mourvillier B., Wolff M. Neurological complications of HIV infection in critically ill patients: clinical features and outcomes // Journal of Infection — 2011.— Vol. 62 (4)— P. 301–308.
58. Гайсина А. В., Рассохин В. В., Дементьева Н. Е., Беляков Н. А. Патофизиология ВИЧ-ассоциированных нейрокогнитивных расстройств // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2014.— Т. 6, № 2.— С. 25–41.
59. Трофимова Т. Н., Н. А. Беляков Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции // Лучевая диагностика и терапия.— 2010.— Т. 3.— С. 3–11.
60. Kalichman S. C., Benotsch E., Suarez T., Catz S., Miller J., Rompa D. Health literacy and health-related knowledge among persons living with HIV/AIDS // Am. J. Prev. Med.— 2000.— Vol. 18 (4)— P. 325–331.
61. Millikin C. P., Trepanier L. L., Rourke S. B. Verbal fluency component analysis in adults with HIV/AIDS // J. Clin. Exp. Neuropsychol.— 2004.

62. Тулупьева Т. В., Тулупьев А. Л., Пащенко А. Е., Сироткин А. В., Столярова Е. В., Ламанова Е. Б., Бадосова Н. В., Никитин П. В. Психологическая защита и копинг-стратегии ВИЧ-инфицированных с позиции опасности для общественного здоровья: автоматизация сбора данных и итоги исследования // Труды СПИИРАН.— 2007.— Вып. 4.— С. 357–387.
63. Andriote J.-M. HIV and People with Severe Mental Illness (SMI). [Электронный ресурс] // Сайт Американской психиатрической ассоциации. URL: <http://www.psychiatry.org/hiv-and-aids> (дата обращения: 19.10.2014).
64. Стигматизация и дискриминация людей, живущих с ВИЧ в России. Отчет по результатам социологического исследования. Март 2011.— http://www.positivenet.ru/uploads/2/4/2/9/24296840/stigma_index.pdf
65. Handbook on HIV and Human Rights for National Human Rights Institutions.— Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights (2007). http://www.ohchr.org/Documents/Publications/HandbookHIV_NHRIsAug2007.pdf
66. Morin S. F., Charles K. A., Malyon A. K. The psychological impact of AIDS on gay men // *Am. Psychol.*— 1984.— Vol. 39 (11).— P. 1288–1293.
67. Anderson E. H., Spencer M. H. Cognitive representations of AIDS: A Phenomenological Study, pp. 265–283 // Creswell J. W. *Qualitative Inquiry & Research Design: Choosing Among Five Approaches.*— 2nd ed.— Sage: Thousand Oaks, California, 2007.
68. Морозова Н. А. Отношение к ВИЧ-инфицированным беременным женщинам в медицинском сообществе: автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Волгоград: Волгоградский ГМУ, 2007.— 22 с.
69. Gonzalez A., Zvolensky M.J., Parent J., Grover K.W., Hickey M. HIV symptom distress and anxiety sensitivity in relation to panic, social anxiety, and depression symptoms among HIV-positive adults. *AIDS Patient Care and STDs (ePub)* 2012 (Jan 16).
70. Ivanova E. L., Hart T. A., Wagner A. C., Aljasseem K., Loutfy M. R. Correlates of anxiety in women living with HIV of reproductive age. *AIDS Behavior (ePub)*.— 2012 (Jan 13).
71. Nel A., Kagee A. Common mental health problems and antiretroviral therapy adherence // *AIDS Care.*— 2011 (Nov. 23).— P. 1360–1365. Epub 2011 (June 14).
72. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with HIV/AIDS // *Amer. J. of Psychiatry (suppl.)*.— 2000.— Vol. 157 (11).
73. Беляков Н. А. Головной мозг как мишень для ВИЧ.— СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011.— 48 с.
74. Sambamoorthi U., Walkup J., Olfson M., Crystal S. Antidepressant treatment and health services utilization among HIV-infected medicaid patients diagnosed with depression. *Journal of General Internal Medicine.*— 2000.— Vol. 15 (5).— P. 311–320.
75. Woodward E. N., Pantalone D. W. The role of social support and negative affect in medication adherence for HIV-infected men who have sex with men, *Journal of the Association of Nurses in AIDS // Care.*— 2011 Dec 29 (Epub ahead of print).
76. Набиуллина Р. Р., Тухтарова И. В. Механизмы психологической защиты и совладания со стрессом (определение, структура, функции, виды, психотерапевтическая коррекция).— Казань: Казанская государственная медицинская академия, 2003.— 99 с.
77. Улюкин И. М. Качество жизни больных ВИЧ-инфекцией на фоне антиретровирусной терапии // *Вестн. С.-Петерб. ун-та.*— 2007.— Сер. 11.— № 1.— С. 39–45.
78. Беляков Н. А., Левина О. С., Рыбников В. Ю. Формирование приверженности к лечению у больных с ВИЧ-инфекцией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.*— 2013.— Т. 5, № 1.— С. 7–33.
79. Rosenberg S. D., Trumbetta S. L., Mueser K. T., Goodman L. A., Osher F. C., Vidaver R. M., Metzger D. S. Determinants of risk behavior for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in people with severe mental illness. *Compr Psychiatry.*— 2001.— Vol. 42 (4).— P. 263–271.
80. Blank M. B., Himelhoch S., Walkup J., Eisenberg M. M. Treatment considerations for HIV-infected individuals with severe mental illness // *Curr HIV/AIDS Rep.*— 2013.— Vol. 10(4).— P. 371–379. doi: 10.1007/s11904-013-0179-3.
81. Cournos F., McKinnon K., Sullivan G. Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus // *J. Clin. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 66, Suppl. 6.— P. 27–33.
82. Rosenberg S. D., Goodman L. A., Osher F. C., Swartz M. S., Essock S. M., Butterfield M. I., Constantine N. T., Wolford G. L., Salyers M. P. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness // *Am. J. Public Health.*— 2001.— Vol. 91.— P. 2001.
83. Himelhoch S., Brown C. H., Walkup J., Chander G., Korhthius P. T., Afful J., Gebo K. A. HIV patients with psychiatric disorders are less likely to discontinue HAART. *AIDS.*— 2009.— Vol. 23(13).— P. 1735–1742.
84. Gray R., Brewin E., Noak J., Sonik B. A review of the literature on HIV infection and schizophrenia: implications for research, policy and clinical practice // *J. Psychiatr Ment Health Nurs.*— 2002.— Vol. 9.— P. 405–409.
85. Himelhoch S. L., McCarthy J. F., Ganoczy D., Medoff D., Dixon L. B., Blow F. C. Understanding associations between serious mental illness and HIV among patients in the VA Health System // *Psychiatr Serv.*— 2007.— Vol. 58(9).— P. 1165–1172.
86. Chuang H. T. AIDS knowledge and high-risk behavior in the chronic mentally ill / H.T. Chuang, M. Atkinson // *Can. J. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 41.— P. 269–272.

87. *McKinnon K.* The relative contributions of psychiatric symptoms and AIDS knowledge to HIV risk behaviors among people with severe mental illness / *K. McKinnon, F. Courmos, R. Sugden et al.* // *J. Clin. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 57.— P. 506–513.
88. *Katz M. H., Greenspan D., Westenhouse J. Hessol N. A., Buchbinder S. P., Lifson A. R., Shiboski S., Osmond D., Moss A., Samuel M.* Progression to AIDS in HIV-infected homosexual and bisexual men with hairy leukoplakia and oral candidiasis // *AIDS.*— 1992.— Vol. 6.— P. 95–100.
89. *Otto-Salaj L. L., Heckman T. G., Stevenson L. Y., Kelly J. A.* Patterns, predictors and gender differences in HIV risk among severely mentally ill men and women. *Community Mental Health Journal.*— 1998.— Vol. 34.— P. 175–190.
90. *Koen L., Uys S., Niehaus D. J., Emsley R. A.* Negative symptoms and HIV/AIDS risk-behavior knowledge in schizophrenia // *Psychosomatics.*— 2007.— Vol. 48.— P. 128–134.
91. *Courmos F., McKinnon K., Sullivan G.* Schizophrenia and comorbid human immunodeficiency virus or hepatitis C virus // *J. Clin. Psychiatry.*— 2005.— Vol. 66, Suppl. 6.— P. 27–33.
92. *Rosenberg S. D. Goodman L. A., Osher F. C., Vidaver R. M., Metzger D. S.* Determinants of risk behavior for human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome in people with severe mental illness // *Comp Psychiatry.*— 2001.— Vol. 42.— P. 263–271.
93. *McKinnon K., Courmos F., Sugden R.* The relative contributions of psychiatric symptoms and AIDS knowledge to HIV risk behaviors among people with severe mental illness // *J. Clin. Psychiatry.*— 1996.— Vol. 57.— P. 506–513.
94. *De Ronchi D., Bellini F., Cremante G.* Psychopathology of first-episode psychosis in HIV-positive persons in comparison to first-episode schizophrenia: a neglected issue // *AIDS Care.*— 2006.— Vol. 18.— P. 872–878.
95. *Mauri M. C., Fabiano L., Bravin S.* Schizophrenic patients before and after HIV infection: a case-control study // *Encephale.*— 1997.— Vol. 23.— P. 437–441.
96. *Wood K. A., Nairn R., Kraft H., Siegel A.* Suicidality among HIV-positive psychiatric in-patients // *AIDS Care.*— 1997.— Vol. 9.— P. 385–389.
97. *Lee S., Rothbard A.B., Noll E., Blank M. B.* Use of HIV and psychotropic medications among persons with serious mental illness and HIV/AIDS // *Administration and Policy in Mental Health.*— 2011.— Vol. 38(53).— P. 335–344.
98. *Malow R. M., McMahon R. C., Devieux J., Rosenberg R., Frankel A., Bryant V., Lerner B., Miguez M. J.* Cognitive behavioral HIV risk reduction in those receiving psychiatric treatment: a clinical trial // *AIDS Behavior.*— 2012.— Jan 1. Epub ahead of print.
99. *Bagchi A., Sambamoorthi U., McSpirtt E.* Use of antipsychotic medications among HIV-infected individuals with schizophrenia // *Schizophr Res.*— 2004.— Vol. 71.— P. 435–444.
100. *Leclerc S., Brunschwig O., Berki-Benhaddad Z., Soyris D., Grataud C., Breton G., Lepout C., Vilde J. L.* Antiretroviral therapy for HIV-infected patients with schizophrenia. Coordinated multidisciplinary management (7 cases) // *Press. Med.*— 2005.— Vol. 34.— P. 431–437.
101. *Захарова Н. Г., Торопов С. Э., Пархоменко С. И., Рассохин В. В., Беляков Н. А.* Особенности назначения высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным больным с нарушением функции центральной нервной системы // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия.*— 2014.— Т. 6.— С. 28–39.
102. *ВИЧ — медико-социальная помощь. Руководство для специалистов / Под редакцией Н. А. Белякова.*— СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011.— 356 с.
103. *Беляков Н. А., Виноградова Т. Н.* Половой путь передачи ВИЧ в развитии эпидемии // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.*— 2011.— Т. 3, № 4.— С. 7–19.
104. *Незнанов Н. Г., Халезова Н. Б.* Распространенность и характер психических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных Санкт-Петербурга // *Психические расстройства в общей медицине.*— 2007.— № 2.— С. 14–17.
105. *Халезова Н. Б.* Особенности клинической картины шизофрении у больных шизофренией, инфицированных ВИЧ // *Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.*— 2009.— Т. XVI, № 4.— С. 130–132.
106. *Беляков Н. А., Медведев С. В., Трофимова Т. Н., Рассохин В. В., Деметьева Н. Е., Шеломов С. А.* Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // *Вестник РАМН.*— 2012.— № 9.— С. 4–12.
107. *Голенков А. В., Щербаков А. А.* Сферы дискриминации ВИЧ-инфицированных (по результатам опроса медицинских работников) [Электронный ресурс] // Сайт главного специалиста Министерства здравоохранения и социального развития Чувашской республики. URL: <http://www.diagnosticspid.med.car.ru/Page.aspx?id=580717> (дата обращения: 15.09.2014).
108. *Кольцова О. В., Гайсина А. В., Рыбников В. Ю., Рассохин В. В.* Скрининговая оценка уровня дистресса и выраженности психопатологических симптомов у ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ и иммуносупрессия.*— 2013.— Т. 5, № 2.— С. 35–41.
109. *Ткаченко Т. Н., Фшман Б. Б., Фоменко Л. А., Леонтьева Е. П.* Характеристика психического статуса и поведенческих реакций у ВИЧ-инфицированных пациентов // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.*— 2010.— Т. 2, № 2.— С. 65–69.
110. *Рассохин В. В., Беляков Н. А., Розенталь В. В., Леонова О. Н., Пантелеева О. В.* Вторичные и соматические заболевания при ВИЧ-инфекции // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.*— 2014. Т. 6, № 1.— С. 7–18.

111. *Рассохин В. В., Беляков Н. А., Трофимова Т. Н., Гурская О. Е., Трофимова А. В., Гайсина А. В., Медведев С. В., Спиринов А. Л., Катаева Г. В., Коротков А. Д.* Особенности изменений функционального состояния головного мозга при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2012.— Т. 1, С.82–87.
112. *Беляков Н. А., Незнанов Н. Г., Халезова Н. Б., Иванов А. Н.* Распространенность психических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных в Санкт-Петербурге с 2001 по 2013 годы // Мат-лы конф. «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» — СПб., 2014.— С. 374–376.
113. *Незнанов Н. Г., Халезова Н. Б.* Распространенность и характер психических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных Санкт-Петербурга // Психические расстройства в общей медицине.— 2007.— № 2.— С. 14–17.
114. *Багненко С. Ф., Дубикайтис П. А., Минаева Н. В., Рассохин В. В., Беляков Н. А.* Структура обращений ВИЧ-инфицированных больных в стационар скорой помощи // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2011.— Т. 3, № 3.— С. 81–87.
115. *Сыропятов О. Г., Дзеружинская Н. А., Солдаткин В. А., Крылов В. И., Перехов А. Я.* Психические и поведенческие расстройства при ВИЧ-инфекции и СПИДе: учебное пособие.— К.; Ростов-н/Дону; СПб., 2013.— 109 с.
116. *Сирота Н. А., Ялтонский В. М.* Роль медицинских коммуникаций в профилактике и лечении ВИЧ/СПИДа. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2011. N 4. URL: <http://medpsy.ru> (дата обращения: 19.10.2014).
117. *Andriote J.-M.* HIV and clinical depression. [Электронный ресурс] // Сайт Американской психиатрической ассоциации. URL: <http://www.psychiatry.org/hiv-and-aids> (дата обращения: 19.10.2014).
118. *Isajeva E. R., Khalezova N. B., Semenova E. S.* Coping with a disease associated with a vital threat (by the example of HIV-infected patients) // XIX World congress of world association of social psychiatry (21–24 october).
119. *Исаева Е. Р., Халезова Н. Б., Семенова Е. С.* Копинг с болезнью, связанной с витальной угрозой (на примере ВИЧ-инфицированных больных). Сборник научных докладов научной конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина». — СПб., 2007.
120. *Улюкин И. М.* Механизмы психологической защиты при ВИЧ-инфекции в зависимости от получения антиретровирусной терапии // Terra Medica.— 2004.— № 4.— С. 29–31.
121. *Cramer P.* Defense mechanisms in psychology today: Further processes for adaptation // American Psychologist.— 2002.— № 55.— P. 637–646.
122. *Heckman T.* The Chronic Illness Quality of Life (CIQOL) Model: Explaining Life.
123. *Fleishman J., Fogel B.* Coping and Depressive Symptoms Among People With AIDS, Health Psychology.— 1994.— Vol. 13, № 2.— P. 156–169.

Поступила в редакцию: 27.08.2014 г.

Контакт: Халезова Надежда Борисовна. khalezo@gmail.com

Сведения об авторах:

Халезова Надежда Борисовна — к.м.н., врач психиатр-нарколог СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», ассистент кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8. e-mail: khalezo@gmail.com;
Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева; заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;
Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, руководитель СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. Адрес: 190103, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 179 А, Б.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.827

ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА КАЛЬБИНДИН ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ДЕНДРИТОВ КЛЕТОК ПУРКИНЬЕ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА

Д. Э. Коржевский, В. В. Гусельникова, Е. Г. Гилерович, О. В. Кирик, Е. Г. Сухорукова
Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия

APPLICATION OF CALBINDIN IMMUNOCYTOCHEMISTRY FOR STUDY OF STRUCTURAL ORGANISATION OF THE PURKINJE CELL DENDRITES OF THE HUMAN CEREBELLUM

D. E. Korzhevskii, V. V. Gusel'nikova, E. G. Gilerovich, O. V. Kirik, E. G. Sukhorukova
Institute of Experimental Medicine of the North-Western Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Предложена флуоресцентная методика выявления дендритов клеток Пуркинье человека, основанная на использовании иммуноцитохимической реакции на кальбиндин. Благодаря повышению чувствительности иммуноцитохимической реакции и применению заключающей среды с высоким показателем преломления достигнут уровень флуоресценции, достаточный для проведения конфокальной лазерной микроскопии с высоким разрешением и построения информативных трехмерных реконструкций. Несмотря на использование фиксированного материала и парафиновых срезов, представленный протокол обеспечивает высокое качество визуализации изучаемых структур.

Ключевые слова: клетки Пуркинье, дендриты, шипики, кальбиндин, конфокальная лазерная микроскопия.

The calbindin immunocytochemistry-based fluorescent technique is proposed for revealing the dendrites of the Purkinje cells in the human cerebellum. By improving the sensitivity of the immunocytochemical reaction and application of embedding medium with a high refractive index, fluorescence level was reached sufficient for the high resolution laser confocal microscopy and the informative three-dimensional reconstructions. Despite the use of the fixed material and the paraffin sections the presented protocol provides high-quality visualization of the structures studied.

Key words: Purkinje cells, dendrites, spines, calbindin, confocal laser microscopy.

Введение. В настоящее время методы иммуноцитохимии становятся неотъемлемой частью методологической базы современного нейростологического исследования [1–3]. Это объясняется высокой селективностью иммуноцитохимических реакций и возможностями применения флуоресцентной и конфокальной микроскопии, существенно расширяющих возможности морфологического и цитохимического анализа различных нейрональных популяций. Одну из важнейших популяций крупных нейронов центральной нервной системы образуют клетки Пуркинье коры мозжечка. При описании цитохимических характеристик этих клеток отмечают полное отсутствие экспрессии общенейронального маркера — ядерного белка NeuN [4], и высокую экспрессию кальбиндина [5], что не свойственно другим нейронам мозжечка.

Клетки Пуркинье занимают центральное положение в структурно-функциональной системе коры мозжечка. Их первичные дендриты образуют густое дендритное дерево, терминальные ветви которого покрыты многочисленными шипиками, участвующими вместе с параллельными волокнами в формировании возбуждающих синапсов [6]. Морфологические характеристики дендритов и шипиков различных нейронов подвержены значительным изменениям под действием внешних (относительно организма) и внутренних, в том числе патологических, стимулов [7–11]. Вследствие этого для оценки функционального состояния коры мозжечка большое значение имеет определение структурной организации дендритов и дендритных шипиков клеток Пуркинье. Классическим методом выявления шипикового аппарата

нейронов является импрегнация по методу Гольджи, а также электронно-микроскопическое исследование. Однако трудоемкость и особые требования к пробоподготовке препятствуют широкому применению данных методических подходов для анализа структурной организации клеток Пуркинье мозжечка человека. Ряд современных методических приемов, применяемых для прижизненной визуализации дендритов и шипикового аппарата нейронов [12], не может быть использован при исследовании нервной ткани человека по этическим соображениям.

Цель настоящего исследования состояла в изучении применимости иммуноцитохимической реакции на кальбиндин для изучения структуры дендритов клеток Пуркинье мозжечка человека и разработке простого и эффективного протокола обработки парафиновых срезов, пригодного для выявления

ценных блоков готовили срезы толщиной 7 мкм. В качестве маркера, ассоциированного с клетками Пуркинье, был выбран кальбиндин. Для иммуноцитохимического выявления кальбиндина использовали моноклональные антитела (клон CL-300, Abcam, Великобритания; разведение 1:100). Перед постановкой реакции проводили тепловое демаскирование антигена в модифицированном цитратном буфере (S1700; Dako, Дания) в пароварке [14].

Перед обработкой протокола окраски для конфокальной лазерной микроскопии была проведена иммунопероксидазная реакция и микроскопия в проходящем свете, подтвердившая высокую селективность окраски дендритов клеток Пуркинье (рис. 1). В качестве вторичных антител для этой реакции применяли реагент «HRP Conjugate» из набора Reveal Polyvalent HRP DAB Detection System

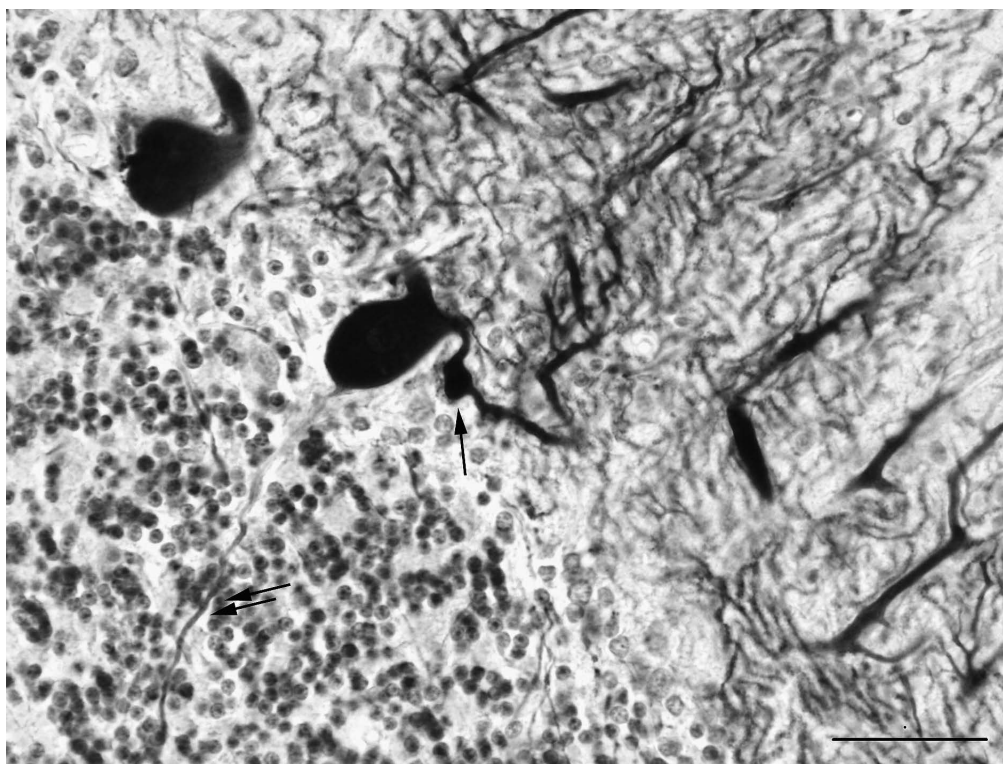


Рис. 1. Кора мозжечка человека. Селективная окраска клеток Пуркинье при реакции на кальбиндин.

Одиночная стрелка — патологическая варикозность дендрита клетки Пуркинье. Двойная стрелка — аксон клетки Пуркинье.

Иммуноцитохимическая реакция на кальбиндин с подкраской гематоксилином. Световой микроскоп DM750, цифровая камера ICC50.

Масштабный отрезок равен 50 мкм.

шипового аппарата дендритов клеток Пуркинье с помощью конфокальной микроскопии.

Материалы и методы исследования. В работе использованы фрагменты коры мозжечка человека ($n=5$, возраст от 23 до 81 года) из архива Отдела общей и частной морфологии Института экспериментальной медицины. Материал был фиксирован в цинк-этанол-формальдегиде [13], обезвожен и залит в парафин по общепринятой методике. Из полу-

(SPD-060, SpringBioscience, США). Визуализацию связавшихся первичных антител осуществили с помощью хромогена DAB+ (Dako, Дания).

При обработке протокола иммунофлуоресцентной реакции на кальбиндин с целью получения максимальной яркости флуоресценции и адекватной амплификации были использованы различные вторичные реагенты, конъюгированные с флуорохромами производства Dako, Invitrogen и JacksonImmunoResearch.

Наиболее удачной оказалась комбинация биотинилированных антимышиных Fab-фрагментов иммуноглобулинов осла (JacksonImmunoResearch, США; разведение 1:200) и стрептавидина, конъюгированного с флуоресцентным красителем Cy2 (JacksonImmunoResearch, США; разведение 1:50). Для заключения препаратов была выбрана гидрофобная перманентная среда Cytoseal 60 (Thermo Scientific, США), показатель преломления которой близок показателям преломления стекла и иммерсионного масла Immersol 518F ($n=1,518$; Zeiss, Германия), используемого при микроскопии для объектива Plan-Apochromat 100x/1.40 Ol DIC M27 конфокального микроскопа LSM710 (Zeiss, Германия).

Результаты и их обсуждение. Постановка реакции на кальбиндин на срезах мозжечка человека с использованием иммунопероксидазной реакции (см. рис. 1) продемонстрировала высокую селективность реакции перикарионов клеток Пуркинье, их дендритов и аксона. Однако контурирование шипиков при наблюдении в проходящем свете видимого спектрального диапазона было неотчетливым. Для улучшения визуализации дендритов и их шипиков были использованы различные приемы техники флуоресцентной и конфокальной лазерной микроскопии.

В результате отработки различных режимов инкубации с антителами и разных способов теплового демаскирования антигена был установлен оптимальный протокол обработки препаратов для флуоресцентного выявления клеток Пуркинье.

1. Удалить парафин и дегидратировать срезы обычным способом.

2. Промыть срезы в дистиллированной воде в течение 5 минут.

3. Перенести предметные стекла в предварительно нагретый до 60°C модифицированный цитратный буфер (Dako, Дания; каталожный номер S1700) и провести тепловое демаскирование антигена в пароварке, установив таймер на 20 минут.

4. Сполоснуть стекла в дистиллированной воде и поместить в 0,01 М фосфатно-солевой буфер (ФСБ) pH 7,4 на 5 минут.

5. Удалив избыток жидкости вокруг срезов фильтровальной бумагой, нанести на срезы необходимое количество блокировочного раствора Protein block (SpringBioscience, США; каталожный номер DPB-125) и оставить при комнатной температуре на 10 мин. Чтобы реагенты при инкубации не растекались по предметному стеклу и срезы не высыхали, необходимо нарисовать специальным фломастером Dako Pen (Dako, Дания) гидрофобный круг вокруг срезов.

6. Аккуратно удалить блокировочный раствор и, не промывая препараты, нанести на срезы необходи-

мое количество моноклональных мышиных антител к кальбиндину (Abscam, Великобритания; разведение 1:100), равномерно распределив раствор по срезу покачиванием. Поместить стекла во влажную камеру и инкубировать при 27°C в термостате в течение 72 часов.

7. Смыть антитела со срезов при помощи ФСБ и поместить стекла в свежую порцию ФСБ на 10 минут.

8. Удалив избыток жидкости вокруг срезов, нанести необходимое количество раствора биотинилированных антимышиных Fab-фрагментов иммуноглобулинов осла (JacksonImmunoResearch, США; разведение 1 : 200), поместить предметные стекла во влажную камеру и инкубировать при 27°C в термостате в течение 3,5 часов.

9. Смыть реагент со срезов и оставить препараты в ФСБ на 10 мин.

10. Удалив избыток жидкости со стекол, нанести на срезы необходимое количество конъюгата стрептавидина и флуорохрома Cy2 (JacksonImmunoResearch, США; разведение 1:50), и инкубировать во влажной камере при 27°C в термостате в течение 30 минут.

11. Удалить реагент со срезов и промыть препараты в дистиллированной воде (5 минут при постоянном перемешивании).

12. Аккуратно удалив воду вокруг срезов фильтровальной бумагой, обезвожить препараты в абсолютном (99%) изопропиловом спирте (при помощи пипетки спирт наносится на срезы и свободно стекает по стеклу в смывочную емкость; время обработки — 15–20 с).

13. Быстро просветлить препараты в смеси ксилол-спирт (1:1) 20–30 секунд при перемешивании и в двух сменах ксилола по 1 минуте в каждом, после чего заключить в перманентную среду Cytoseal 60 (Thermo Scientific, США).

Полученные препараты изучали при помощи конфокального лазерного микроскопа LSM 710 Zeiss (Германия). Для возбуждения флуоресценции использовали аргоновый лазер (458 нм). Регистрация флуоресценции Cy2 проводилась в расширенном диапазоне (474–627 нм) для обеспечения максимальной яркости изучаемых объектов.

При исследовании серийных оптических срезов (рис. 2, а) и комбинированных изображений (рис. 2, б), полученных с помощью конфокального микроскопа, четко определяется гладкий ствол крупного дендрита, который не имеет шипиков. Инициальная часть стволов, отходящих от крупного дендрита, содержит редкие одиночные шипики. Ветви меньшего диаметра можно разделить на две группы. Это идущие параллельно главному стволу тонкие ветви, от-

ходящие от гладких частей дендрита, которые содержат небольшое количество шипиков (см. рис. 2), и многочисленные третичные ветви, их анастомозы, которые усеяны находящимися на них многочисленными шипиками. Трехмерные реконструкции (рис. 2, в), выполненные с использованием программного обеспечения ZEN 2011 (Zeiss, Германия), позволяют изучать пространственную организацию дендритов клеток Пуркинье. Сравнение полученных изображений с опубликованными ранее фотографиями шипиков нейронов лабораторных животных [5, 15], для визуализации которых применялись иные мето-

Заключение. На основании полученных данных можно сделать вывод, что иммуноцитохимическая реакция на кальбиндин с использованием конфокальной микроскопии действительно позволяет изучать структурную организацию дендритов клеток Пуркинье мозжечка человека, включая их шипики, размеры которых приближаются к пределу разрешения обычного оптического микроскопа. Для получения максимально возможного разрешения, необходимого для высококачественной трехмерной реконструкции дендритов, следует использовать заключающие и иммерсионные среды с высоким

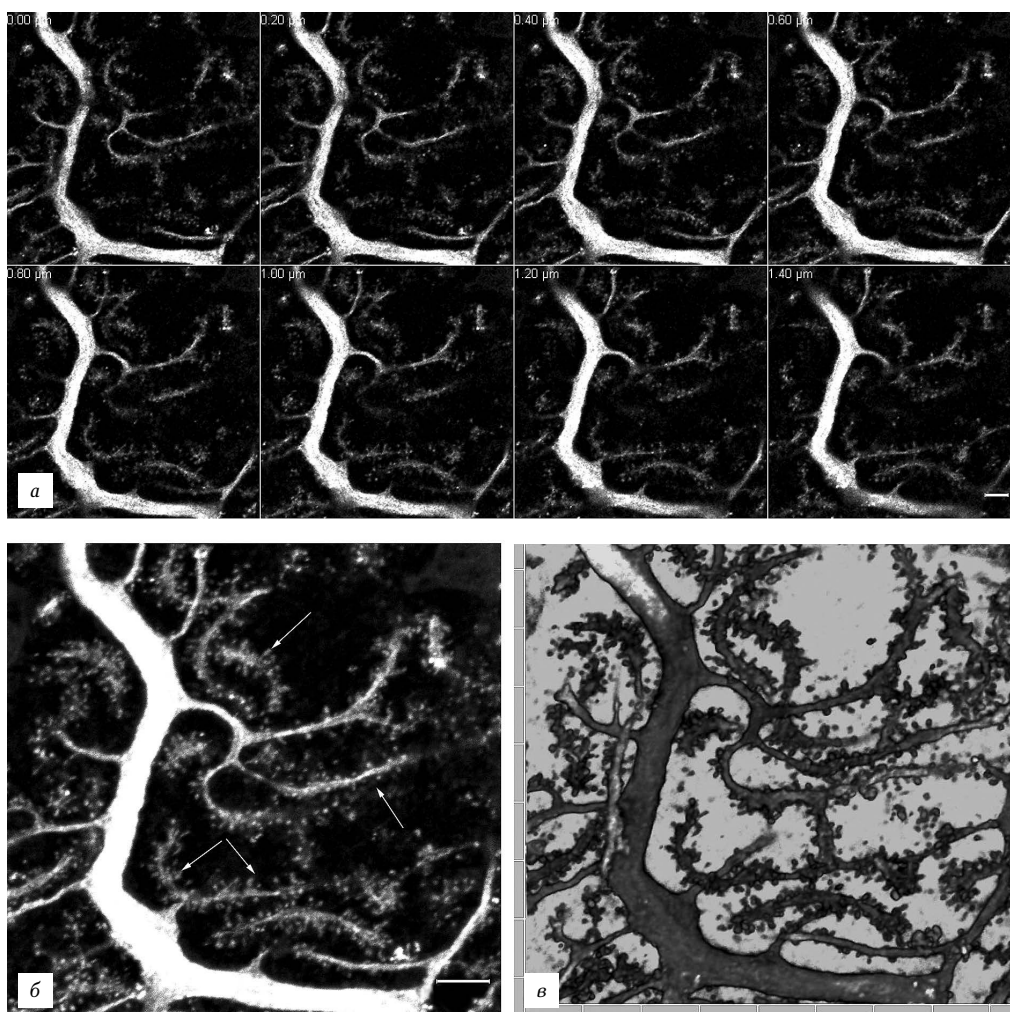


Рис. 2. Дендриты клеток Пуркинье мозжечка человека. Восемь последовательных оптических срезов (а), полученных с интервалом по оси z, равным 0,2 мкм (z-серия). Проекция срезов, представленных на фрагменте «а», на плоскость (б). Пространственная реконструкция, выполненная в программе ZEN 2011 (Zeiss, Германия) по серии последовательных оптических срезов в ортогональной проекции (в). Стрелками отмечены тонкие ветви дендрита с шипиками. Иммуноцитохимическая реакция на кальбиндин. Флуоресцентная визуализация с использованием Cy2 без подкраски. Масштабный отрезок равен 5 мкм.

дические приемы, показывает, что достигнутое качество плоскостных изображений и трехмерных реконструкций превосходит результаты, полученные на фиксированном материале, и отвечает существующему уровню методов прижизненной визуализации шипикового аппарата нейронов.

показателем преломления (около 1,5). Представленный протокол позволит получить препараты необходимого качества для проведения пространственной реконструкции дендритов клеток Пуркинье.

Работа выполнена при поддержке РФФ (проект 14–15–00014).

Литература

1. Коржевский Д. Э., Григорьев И. П., Новикова А. Д., Ковальчук В. А., Кирик О. В. Холинергические структуры поясной коры головного мозга крысы // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13, № 4. — С. 49–53.
2. Чумасов Е. И., Майстренко Н. А., Петрова Е. С., Прядко А. С., Бойко И. Ю., Коржевский Д. Э. Морфологическое исследование поджелудочной железы при хроническом панкреатите с использованием иммуногистохимических маркеров // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13, № 2. — С. 71–77.
3. Чумасов Е. И., Петрова Е. С., Сухорукова Е. Г., Коржевский Д. Э. Распределение PGP 9.5-иммунопозитивных нервных волокон в сердце человека // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13, № 1. — С. 61–66.
4. Коржевский Д. Э., Петрова Е. С., Кирик О. В., Безнин Г. В., Сухорукова Е. Г. Нейральные маркеры, используемые при изучении дифференцировки стволовых клеток // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2010. — Т. V, № 3. — С. 57–63.
5. Schmidt H., Schwaller B., Eilers J. Calbindin D28k target myo-inositol monophosphatase in spines and dendrites of cerebellar Purkinje neurons // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — Vol. 102, № 16. — P. 5850–5855.
6. Hawkes R. An anatomical model of cerebellar modules // Prog. Brain Res. — 1997. — Vol. 114. — P. 39–52.
7. Боголепов Н. Н. Закономерности пластичности и стабильность синапсоархитектоники мозга // Вестник международной академии наук (русская секция). — 2010. — № 1. — С. 18–22.
8. Скрещицкий В. Г., Штарк М. Б. Фундаментальные основы пластичности нервной системы // Вестник РАМН. — 2012. — № 9. — С. 39–44.
9. Mavroudis I. A., Manani M. G., Petrides F., Petsoglou K., Njau S. D., Costa V. G., Baloyannis S. J. Dendritic and spinal pathology of the Purkinje cells from the human cerebellar vermis in Alzheimer's disease // Psychiatr. Danub. — 2013. — Vol. 25, № 3. — P. 221–226.
10. Pascual R., Bustamante C. Early postweaning social isolation but not environmental enrichment modifies vermal Purkinje cell dendritic outgrowth in rats // Acta Neurobiol Exp (Wars). — 2013. — Vol. 73, № 3. — P. 387–393.
11. Wessel L., Balakrishnan-Renuka A., Henkel C., Meyer H. E., Meller K., Brand-Saberi B., Theiss C. Long-term incubation with mifepristone (MLTI) increases the spine density in developing Purkinje cells: new insights into progesterone receptor mechanisms // Cell Mol. Life Sci. — 2014. — Vol. 71, № 9. — P. 1723–1740.
12. Tonnesen J., Katona G., Rozsa B., Nagerl U. V. Spine neck plasticity regulates compartmentalization of synapses // Nat. Neurosci. — 2014. — Vol. 17, № 5. — P. 678–685.
13. Коржевский Д. Э., Сухорукова Е. Г., Гилерович Е. Г., Петрова Е. С., Кирик О. В., Григорьев И. П. Преимущества и недостатки цинк-этанол-формальдегида как фиксатора иммуногистохимических исследований и конфокальной лазерной микроскопии // Морфология. — 2013. — Т. 143, вып. 2. — С. 81–85.
14. Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Карпенко М. Н., Коржевский Д. Е. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии: руководство / под ред. Д. Э. Коржевского. — 2-е изд., испр., и доп. — СПб: СпецЛит, 2014. — 119 с.
15. Васильев Д. С., Туманова Н. Л., Журавин И. А. Исследование распределения белка шипикового аппарата синаптоподина в кортикальных отделах мозга крыс, перенесших гипоксию в разные периоды эмбриогенеза // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2010. — Т. 4, № 5. — С. 435–439.

Поступила в редакцию: 24.09.2014 г.

Контакт: Коржевский Дмитрий Эдуардович. iemmorphol@yandex.ru

Сведения об авторах:

Коржевский Дмитрий Эдуардович — д. м. н., лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия; 197376, ул. Акад. Павлова, 12, тел.: (812) 234-24-38, e-mail: iemmorphol@yandex.ru;

Гусельникова Валерия Владимировна — лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия; 197376, ул. Акад. Павлова, 12, тел.: (812) 234-24-38, e-mail: iemmorphol@yandex.ru;

Гилерович Елена Георгиевна — лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия; 197376, ул. Акад. Павлова, 12, тел.: (812) 234-24-38, e-mail: iemmorphol@yandex.ru;

Кирик Ольга Викторовна — лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия; 197376, ул. Акад. Павлова, 12, тел.: (812) 234-24-38, e-mail: iemmorphol@yandex.ru;

Сухорукова Елена Геннадьевна — лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, Россия; 197376, ул. Акад. Павлова, 12, тел.: (812) 234-24-38, e-mail: iemmorphol@yandex.ru.

УДК 612.13+615.825.6

ВЛИЯНИЕ ПОСТУРАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ НА ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Академик РАН Г. А. Софронов, Н. Б. Суворов, П. И. Толкачев, Т. В. Сергеев
Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины Северо-Западного отделения РАМН,
Санкт-Петербург, Россия

INFLUENCE OF POSTURAL CORRECTION HEMODYNAMICS ON HEART RATE PARAMETERS

Academician RAS G. A. Sofronov, N. B. Suvorov, P. I. Tolkachev, T. V. Sergeev
Institute of Experimental Medicine of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences,
St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

В статье рассмотрены вопросы применения постральных воздействий (ПВ) в реабилитационных целях. Определены особенности реакций организма на ПВ. Приведен обзор литературных источников, посвященных исследованию процессов, происходящих при динамически изменяющемся положении тела. Показано, что результаты известных исследований имеют разрозненный по отдельным системам и оцениваемым параметрам, а иногда и противоречивый характер и что физиологические основы этих процессов до конца не изучены, несмотря на многочисленные работы в этой области. Обоснованы выводы о том, что гемодинамические реакции при ПВ связаны со значительным перераспределением крови в организме и при этом во многом противоположны для ортостатических и антиортостатических ПВ, при которых поочередное депонирование крови в сосудах нижней и верхней частей тела сопровождается вазоконстрикторными и вазодилаторными сосудистыми реакциями. Обосновано использование динамических ПВ для достижения определенных положительных гемодинамических реакций. Приведено сравнение способов, использующих ПВ в терапевтических целях. Описан прототип компьютеризированной системы для оценки состояния пациента и управления динамическими ПВ. Приведены результаты предварительных исследований с использованием этой системы, свидетельствующие о закономерном изменении показателей ритма сердца после проведения процедуры ПВ.

Ключевые слова: гемодинамика, постральные воздействия, реабилитация.

We have studied the application of postural effects (PE) in rehabilitation purposes and characteristics of reactions to PE. We did a survey of publications devoted to the study of the processes occurring in body dynamically changing position. The results are well-known research on separate fragmented systems and estimated parameters, and sometimes controversial and that the physiological basis of these processes is not fully understood, despite numerous studies in this area. We have learned that the hemodynamic responses are associated with duty cycle with a significant redistribution of blood in the body and thus largely opposed to orthostatic and antiorthostatic PE under which alternate deposition in blood vessels of the lower and upper parts of the body is accompanied by vasoconstrictor and vasodilator vascular reactions. It is substantiated the use of dynamic PE to achieve certain positive hemodynamic responses. They are compared ways to use PE for therapeutic purposes. This article describes a prototype of the computerized system for dynamic PE and patient assessment. The reactions of the cardiovascular system to simple dynamic PE (HRV in particular) are researched. Our studies show regular variation indices of cardiac rhythm after PE.

Key words: hemodynamics, postural effects, rehabilitation.

Введение. Известно, что изменения положения тела человека (под действием силы тяготения Земли) вызывают гравитационное перераспределение внутренних жидких, мягких и твердых сред, оказывающее выраженное действие на весь организм. Интенсивность и продолжительность эффектов от такого воздействия сложным образом зависит как от характеристик самого воздействия, так и от состояния организма. Эти возможности используются

в лечебной физкультуре — системе физических упражнений (ФУ). Такие «постуральные действия», вызывающие положительный, оздоровительный эффект как для отдельных систем, так и для организма в целом, получили заслуженное признание и распространение для профилактики и реабилитации больных с различными заболеваниями. При этом направленное применение постральных воздействий (ПВ) позволяет вызывать значимые

положительные и специфичные реакции организма, однако не имеет распространения, соответствующего своим возможностям. Такая ситуация связана с недостаточной изученностью реакций организма на сложные ПВ и, в частности, на пассивную динамическую ориентацию организма в гравитационном поле. Отчасти это вызвано сложностью технической реализации систем для динамической ориентации организма с одновременной регистрацией и оценкой его физиологических параметров.

Особенность реакций организма на ПВ в отличие от реакций на ФУ связана с рядом свойств пассивной динамической ориентации:

1) многие положения в пространстве, в которых оказывается пациент при ПВ, не могут быть достигнуты самостоятельно;

2) длительность нахождения в этих положениях и их сменяемость также самостоятельно не контролируются;

3) время и интенсивность терапевтического ПВ определяется целью лечения и состоянием пациента, а не его способностью к выполнению тех или иных физических упражнений. В частности, терапевтические или реабилитационные ПВ могут применяться при отсутствии у пациента собственной двигательной активности и/или сознания.

Специфичность реакций на ПВ может быть проиллюстрирована следующим примером. При активном ортостазе происходит типичное резкое (в течение первых 20 с) увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Оно значительно превосходит постепенное начальное увеличение ЧСС, вызываемое пассивным поворотом головой вверх (Dambrink J. H. et al., 1987).

С помощью постуральных воздействий, во многом благодаря указанным особенностям, на организм па-

опытом в области реабилитации больных с использованием специальных ПВ [2]. Соответствующие процедуры с одновременным мануальным воздействием показали свою эффективность для постуральной коррекции гемодинамики и, в частности, активации возвратного тока крови к сердцу при хронической венозной недостаточности нижних конечностей и др.

Физиологические основы процессов, происходящих при динамически изменяющемся положении организма, т. е. при различном по интенсивности, направленности, продолжительности и порядке действия сил на органы, системы и ткани организма до конца не изучены, несмотря на многочисленные работы в этой области. С позиции целеполагания эти исследования условно можно разделить на три группы:

1) изучение физиологических реакций на постуральные воздействия;

2) использование постуральных воздействий в качестве функциональных проб. Отличие от первой группы заключается, во-первых, в использовании стандартных воздействий, а во-вторых, в смещении внимания исследователей на реакции организма на какие-либо иные виды воздействий, например, фармакологические;

3) использование постуральных или подобных им воздействий в терапевтических целях, однако подробных методических описаний в литературе крайне мало.

Важным отличием указанных групп исследований друг от друга являются параметры используемых в них ПВ и их чрезвычайное разнообразие, которое не позволяет создать целостную картину физиологических реакций и переходных процессов. Эти параметры определяют совокупную интенсивность ПВ, основные из них отражены в таблице 1.

Таблица 1

Значения параметров постуральных воздействий для трех видов исследований

Параметры постуральных воздействий	Цели применения постуральных воздействий		
	изучение физиологических реакций	в качестве функциональных проб	для терапии
Углы наклона	От -90° до 90°	От -20° до 30°	От -90° до 90°
Продолжительность процедуры	1) 1–45 мин для одного этапа; 2) до 24 ч для одного этапа; 3) многосуточная	0,5–10 мин для одного этапа	0,5–5 мин для одного этапа, 45 мин для всей процедуры
Изменчивость воздействия	1) двухэтапное; 2) одноэтапное; 3) многоэтапное (случайное)	Двухэтапное	Многоэтапное (заданное программой)

циента может быть оказано уникальное терапевтическое действие, недостижимое зачастую другими средствами. Это подтверждается и многолетним

Используемые в указанных группах исследований углы наклона и продолжительность процедур, в основном имеют близкие значения диапазонов, а главное

отличие терапевтических процедур ПВ связано с их многоэтапностью (динамикой) и определенной последовательностью. Кроме того, эффект ПВ может быть значительно усилен поэтапным воздействием силы мануации (СМ): массажными и мануальными приемами. При этом время одного этапа процедуры может составлять менее минуты. Чтобы оценить реакцию организма и сердечно-сосудистой системы, в частности, на такие быстрые изменения степени ПВ, требуется использовать оценку соответствующих физиологических показателей. Одним из таких показателей является вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Таким образом, целью комплекса исследований по изучению влияния постуральных воздействий на гемодинамику организма человека является получение данных о взаимосвязи параметров пассивной динамической ориентации организма в гравитационном поле с параметрами ВСР и оценка возможности ее использования для реабилитации пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ССС). В настоящей статье представлены данные литературы, посвященной исследованиям влияния ПВ на СССР, и результаты предварительных экспериментальных исследований по оценке влияния терапевтических процедур постуральной коррекции гемодинамики на параметры ВСР.

Из множества исследований влияния разнообразных постуральных произвольных действий и постуральных воздействий на различные физиологические параметры были выделены работы, связанные с изучением влияния на организм и его системы ортостатических и антиортостатических проб, изменений, вызванных силой гравитации, специальными средствами и применением ФУ со значительным и длительным изменением положения тела. Анализ публикаций показал, что результаты исследований имеют несколько разрозненный по отдельным системам и оцениваемым параметрам, а иногда и противоречивый характер. Отчасти это обусловлено тем, что постуральные воздействия прямо или опосредованно через сердечно-сосудистую систему оказывают сложное влияние практически на все органы человека. Приводим краткое изложение исследований с акцентом на противопоставлении реакций на ортостатические и антиортостатические ПВ, поскольку предполагается, что именно их определенная комбинация и оказывает положительный эффект на состояние организма.

По результатам литературного обзора, включающего в себя, в том числе, результаты исследований Л. М. Белозеровой [3] и Р. С. Минвалеева [1, 4, 5], посвященных исследованиям влияния ортостатической и антиортостатической проб на гемодинамические показатели и содержащих описание итогов десят-

ков работ, проведенных с 1930-х годов по настоящее время, можно сделать следующие выводы о реакции показателей сердца и сосудов. При опускании головного конца поворотного стола с испытуемым вниз частота сердечных сокращений (ЧСС) снижается, при этом увеличиваются размеры сердца и систолический объем, артериальное, венозное и пульсовое давление, систолический и минутный объемы (на 30–60%), периферическое сопротивление и кожная температура лба. Большинство исследователей отмечали повышение систолического, среднего и пульсового давлений и снижение диастолического давления.

Следующие примеры показывают, что характер описанных изменений зависит как от указанных выше параметров ПВ (угол наклона, продолжительность), так и от состояния пациентов (возраст, тонус сосудов нижних конечностей).

В работе при антиортостатической пробе (30°) отмечено снижение пульса у 50% испытуемых, учащение — у 25%, и еще у 25% изменения пульса были незначительными или незакономерными [6]. При изучении пассивной антиортостатики в возрастном аспекте было получено, что снижение ЧСС выражено больше у детей, а у взрослых изменения недостоверны, при этом вариационный размах сердечного цикла у детей увеличивался, у взрослых не изменялся, скорость кровотока замедлялась у детей на 1-й минуте, а у взрослых — на 3-й минуте и позднее [3].

Антиортостатическая проба при 10° вызывала достоверное понижение систолического (САД) и диастолического давления (ДАД) у молодых и пожилых женщин, а достоверное увеличение систолического объема — только у молодых. При этом минутный объем и общее периферическое сопротивление изменялись незначительно во всех возрастных группах. При угле наклона 20° было зафиксировано снижение пульсового давления в обеих возрастных группах [3].

При малой антиортостатической пробе (с углом наклона 10°) частота сердечных сокращений у молодых женщин имела максимальное снижение на 5-й минуте наклонного положения и составила 4,2%, у пожилых женщин — 2,6% на 7-й минуте, у старых женщин — 3,9% тоже на 7-й минуте после перемены позы. С возрастом несколько уменьшается количество лиц, у которых снижается частота пульса: 84% у 18–28-летних, 76% у пожилых и старых женщин [3].

При угле наклона 20° максимальное урежение в первой группе было отмечено на 5-й минуте и составило 8,2%, во второй группе — 5,2% на 10-й минуте, в третьей группе — 4,8% тоже на 10-й минуте после изменения позы. Наибольшие сдвиги были отмечены у молодых женщин, и только для них харак-

терны достоверные изменения после пробы. У пожилых и старых женщин прослеживается лишь тенденция к уменьшению частоты сердечных сокращений. Снижение наблюдалось у 88% 18–28-летних, у 88% 60–74-летних и у 84% 75–89-летних [3].

А. В. Грищенко (1971) наблюдал изменения частоты сердечных сокращений при антиортостатической позе 55° в течение 10 минут: первые 40–45 секунд было урежение пульса, потом учащение, значительно превышающее исходный уровень, затем стабилизация к концу 10-й минуты. При возвращении в горизонтальное положение — учащение пульса и достижение на 70–120-й секундах исходной величины.

Два типа реакции ЧСС при пассивной антиортостатике при максимальном угле наклона (90°) различают К. Б. Ахмедов, Ю. Л. Кислицын (1970): первый тип — урежение в 1-ю минуту, а к концу 3-й минуты — возвращение к исходному уровню у 58% испытуемых; второй тип — учащение сердечных сокращений от начала до конца исследования у 40% испытуемых.

В исследовании Н. К. Саваневского также показано, что реакции организма на ПВ зависят от состояния пациента [7]. Степень изменения ЧСС и САД при выполнении ортоклиностатической пробы зависит от исходного тонуса кровяного русла нижних конечностей. У испытуемых с исходно пониженным тонусом сосудов ног при первых многократно выполняемых ортоклиностатических пробах, как правило, наблюдается уменьшение САД, что может приводить к кратковременному ухудшению кровоснабжения головного мозга и головокружению.

А. Radovic (1973), Д. А. Алексеев и соавт. (1974) установили, что 20-минутная антиортостатическая проба при 30° является наиболее «физиологичной», т. е. адекватной для гемодинамики мозговых и легочных сосудов, а та же проба продолжительностью более 20 мин — чрезмерной [3].

Э. И. Манцев и соавт. показали, что длительное пребывания в условиях антиортостатической гипокинезии в процессе адаптации вызывает у людей полиморфные клинично-функциональные расстройства, формирующиеся в клинично-физиологические синдромы, среди которых наиболее часто отмечаются: синдром вегетативно-сосудистой дисфункции, астеноневротический синдром, синдром детренированности аппарата кровообращения, синдром трофических и нервно-мышечных нарушений, статокинетический синдром, болевой синдром, синдром метаболических и гормональных нарушений [8]. При этом степень выраженности указанных нарушений и продолжительность восстановительного периода зави-

сят от длительности гипокинезии, объема и регулярности применения профилактических мероприятий во время гипокинезии.

Более подробное изучение изменений ВСР при ПВ также выявило сложную зависимость показателей ВСР от интенсивности ПВ. Так, в работе J. A. Taylor [9] было показано, что наличие синусовой аритмии у человека в положении лежа оказывает гораздо менее значимое влияние на АД, чем у него же в положении 40° ортостаза.

По данным лаборатории Экберга, абсолютные значения мощности высокочастотных колебаний (HF) кардиоритма снижаются пропорционально углу наклона (от 0 до 90°), тогда как мощность низкочастотных колебаний (LF) не меняется [10]. Подобные результаты наблюдались и в исследовании группы Маллиани [11]: абсолютная мощность HF с увеличением угла наклона линейно снижается, а абсолютные значения мощности LF не коррелированы с углом наклона, и даже при наклоне 90° их мощность не отличается от таковой при 0°. Как считают В. М. Хаютин и соавт. [12], это является результатом постепенного закономерного уменьшения мощности дыхательной аритмии, а не усиления симпатического притока, поскольку последний не возрастает.

Были получены и несколько иные результаты: при пассивной ортопробе до угла 30° мощность LF увеличивается, а при больших углах — несколько снижается [13]. Мощность HF уменьшается последовательно в диапазоне от 30° до 90°. Авторы исследовали 12 здоровых мужчин в возрасте 19–27 лет, в работе [11] — 7 мужчин и две женщины в возрасте около 30 лет, в работе [10] испытуемых было почти вдвое больше, но в нее входили лица обоих полов, а диапазон возраста составлял 22–66 лет.

Между параметрами ВСР и дыхания существует тесная взаимосвязь, поэтому большой интерес представляет влияние ПВ на дыхание. Погодиным и соавт. [14] показано, что при изменении положения тела из ортостатического в антиортостатическое с наклоном головы вниз на 30° относительно горизонта через 30 минут наблюдается достоверное увеличение длительности вдоха, снижение частоты дыхания, скорости инспираторного и экспираторного потока, увеличение сопротивления дыхательных путей. Дыхательный объем и минутный объем дыхания достоверно не изменяются. Постоянство объемных параметров дыхания при переходе в антиортостатическое положение (АОП) обеспечивается резким увеличением электрической активности инспираторных мышц грудной клетки (по результатам электромиографии диафрагмы и парастернальных мышц). Уста-

новлено, что при спокойном дыхании в АОП вклад торакальных мышц в вентиляцию легких увеличивается, а диафрагмы — снижается. При максимальных инспираторных усилиях (маневр Мюллера) в АОП

рассматриваемому параметру, а знаком «—» их отсутствие. Более одной тенденции для какого-либо параметра связано с наличием различных результатов исследований. Например, по результатам обзора

Таблица 2

Характер изменения отдельных физиологических параметров при постуральных воздействиях

Физиологические параметры	Изменение величины физиологических параметров при отрицательной пассивной ортостатической пробе		
	увеличивается	не изменяется	уменьшается
Средняя ЧСС	— + у 25% — — + у 40%	— + у 25% + у взрослых + — + у взрослых	+ + у 50% + у детей — + у 58% —
Вариационный размах	+ у детей	+ у взрослых	—
Размеры сердца	+	—	—
Систолический объем	+	+	+
Минутный объем	+	—	—
Периферическое сопротивление	—	+	—
	+	—	—
Артериальное давление	+	—	—
Систолическое давление	+	—	—
	—	—	+
Венозное давление	+	—	—
Пульсовое давление	+ на 30–60%	—	—
	—	+	—
	—	—	+
Диастолическое давление	—	—	+
Кожная температура лба	+	—	—
Длительность вдоха	+	—	—
Частота дыхания	—	—	+
Дыхательный объем	—	+	—
Скорость инспираторного потока	—	—	+
Скорость экспираторного потока	—	—	+

обнаружены противоположные изменения: снижение вклада мышц грудной клетки и увеличение диафрагмального вклада по сравнению с ортостатическим положением. Полученные результаты свидетельствуют о координированных перестройках в работе дыхательной мускулатуры, позволяющих сохранить функциональный резерв инспираторных мышц человека при кратковременном воздействии антиортостаза.

Данные о характере изменения отдельных физиологических параметров по описанным исследованиям для антиортостатических проб приведены в табл. 2. Знаком «+» отмечены изменения, соответствующие

литературы, приведенного в [3], систолическое давление при антиортостазе растет, а по результатам самих исследователей [3] — снижается.

Такая противоречивость в оценке результатов связана с тем, что как уже отмечалось, характер описанных изменений зависит от многих факторов, и в том числе от продолжительности ПВ. В соответствии с обзором, приведенным в работе Р. С. Минвалеева и соавт. (1996) [1], а также по мнению Л. И. Осадчего и соавт. [15] процессы в сосудистой системе в переходном периоде (в начале ПВ) изучены в значительно меньшей степени, чем при длительном одноэтапном

ПВ, т. е. в установившемся режиме. При этом по данным R. L. Sprangers и соавт. (1991) в первые 20–30 секунд ортостатической пробы всегда возникает вазодилатация (релаксация гладкой мускулатуры в стенках кровеносных сосудов), которая только затем компенсируется вазоконстрикцией (особенно артерий). Поэтому первые минуты антиортостаза связаны с увеличением общего периферического сопротивления, и только затем наступает его уменьшение (Цыбенко В. А., Грищенко А. В., 1993). При изучении сердечного выброса у детей в условиях антиортостаза в конце первой минуты были обнаружены все три возможных варианта динамики величин ударного (систолического) объема: увеличение, уменьшение и отсутствие изменений (Тупицина Л. П. и др., 1986). Эти данные говорят о необходимости дальнейшего изучения постуральных реакций гемодинамики именно в первые минуты антиортостатического воздействия (Wieling W. и соавт., 1998).

В качестве примера подобных исследований можно привести немецкие исследования влияния гипер- и ми-

крогравитации на гемодинамику (2006–2007 гг.) [16, 17], где эти условия создавались в самолете, взлетающем на высоту 8,5 км с углом подъема, достигающим 42°, было показано, что при гипергравитации (до 1,8 g, в течение 20 с) наполняемость подкожного артериального русла нижних конечностей увеличивалась на 1,5–2,5%, венозного на 5%; а при микрогравитации (до 0,1 g, в течение 20 с) наполняемость подкожного артериального русла нижних конечностей уменьшалась на 4–6%, венозного на 10–20%. Эти результаты позволяют дать косвенную оценку диапазону изменений наполняемости подкожного артериального и венозного русла нижних конечностей при переходе от горизонтального положения к вертикальному (гипергравитация) и к антиортостатическому (микрогравитация).

В табл. 3 приведены результаты различных исследований, влияния ПВ на гемодинамику в системах и органах (в основном по обзорам из [1, 3], источники указаны в квадратных скобках), при этом сделан акцент на противопоставлении реакций на

Таблица 3

Характер изменений в гемодинамике в системах и органах при ортостатических ПВ

Показатели гемодинамики	Пассивная ортостатическая проба	
	положительная	отрицательная
1	2	3
Сердечный выброс (минутный объем сердца)	Уменьшается вследствие растяжения вен, ведущего к уменьшению венозного возврата к сердцу по нижней полой вене, и депонирования крови в сосудах нижней части тела в объеме около 600 мл (Gauer O. H., Thron H. L., 1965; Tomaselli C. M. et al., 1987)	Возрастает вследствие действия различных механизмов (гетерометрической саморегуляции сердца, рефлекса Бейнбриджа с полых вен) и в связи с перераспределением крови в краиниальном направлении, к голове и органам грудной клетки (Gauer O. H., Thron H. L., 1965; Tomaselli C. M. et al., 1987)
Депонирование крови	В сосудах нижней части тела в объеме около 600 мл (Gauer O. H., Thron H. L., 1965; Tomaselli C. M. et al., 1987). Большая часть (около 400 мл) депонируемой в ногах крови поступает от внутригрудных сосудов (Sjostrand T., 1953)	В сосудах верхней части тела. Значительное увеличение кровенаполнения именно интраоракальной области (Алексеев Д. А., 1974), ведет к изменению тонуса сосудов малого круга кровообращения, заметному увеличению кровенаполнения верхних отделов легких и уменьшению всех легочных объемов, что отражается и в изменении функции внешнего дыхания (Воробьев В. Е. и др., 1983, 1985; Loerppky J. A. et al., 1990)
Наполняемость подкожного русла нижних конечностей	Увеличивается: артериального — на 1,5–2,5%, венозного — на 5%	Уменьшается: артериального — на 4–6%, венозного — на 10–20%
Инотропный эффект (изменение силы сокращения сердца)	Отрицательная инотропная реакция сердца, обусловленная «недогрузкой объемом» (Blomqvist C. G., Stone H. L., 1983; Иванов Г. Г., Эделева Н. В., 1989), что отражается и на величинах кровоснабжения сердечной мышцы (Катков В. Е. и др., 1983)	Положительная инотропная реакция сердца в условиях гемодинамической нагрузки объемом и давлением крови (Blomqvist C. G., Stone H. L., 1983; Иванов Г. Г., Эделева Н. В., 1989)

Окончание таблицы 3

1	2	3
Кровенаполнение полостей сердца		Увеличивается, что отражается в росте визуального объема сердца, по результатам двусторонней рентгенографии (Knitelius H., Stegemann J., 1987) и эхокардиографии (Бабин А. М., 1983; Шульженко Е. Б. и др., 1984), и в повышении давления в полостях сердца и в легочной артерии по результатам метода катетеризации сердца и магистральных сосудов (Катков В. Е. и др., 1978, 1979; Честухин В. В. и др., 1981)
Кровоток головного мозга	Отчетливое снижение кровоснабжения мозга, вплоть до явлений церебральной ишемии (Москаленко Ю. Е., 1976; Гаевый М. Д. и др., 1979, ten Harkel A. D. et al., 1993, Levine B. D. et al., 1994; Leftheriotis G. et al., 1998)	Увеличение скорости кровотока в мозговых артериях в первые часы положения головой вниз (Kawai Y. et al., 1993) сопровождается увеличением диаметра сосудов сетчатки глаза. За тем — сохранение постоянства мозгового кровотока: обратные соотношения снижения скорости мозгового кровотока и диаметра ретинальных сосудов (Frey M. A. et al., 1993)
Общее периферическое сопротивление сосудов	Возрастание периферического сопротивления сосудов в ответ на падение ударного объема сердца (de Mey C., Enterling D., 1986; Fulco C. S. et al., 1991)	Рефлекторное уменьшение общего периферического сопротивления сосудов (Deklunder G. et al., 1993; Цыбенко В. А., Грищенко А. В., 1993). Аналогичные результаты были получены в экспериментах на крысах (Musacchia X. J. et al., 1992; Осадчий Л. И. и др., 1997) и на кошках (Осадчий Л. И. и др., 1991, 1993 [15])
Реакция сосудов	Системные вазоконстрикторные реакции носят компенсаторный характер для предотвращения развития ортостатической гипотонии и связаны с повышением тонуса симпатoadреналовой системы (Осадчий Л. И., 1982, 1990; Fiorica V., Kem D. C., 1985; Sloan R. P. et al., 1997) и определяется главным образом барорефлекторными влияниями (Осадчий Л. И., 1982; Blomqvist C. G., Stone H. L., 1983)	Системная вазодилатация всегда наступает в ответ на антиортостатическое воздействие (Musacchia X. J. et al., 1992; Осадчий Л. И. и др., 1997). Первые минуты связаны с увеличением общего периферического сопротивления, а затем наступает его уменьшение (Цыбенко В. А., Грищенко А. В., 1993). Барорефлекторных влияний не обнаружено (Pannier V. et al., 1989; Осадчий Л. И. и др., 1991; Miyabe M. et al., 1993)
Кровенаполнение печени	Значительное снижение печеночного кровотока при ортостатических воздействиях, сопровождаемое уменьшением диаметра воротной вены и, соответственно, снижением портального кровотока (Ohnishi K. et al., 1985)	Возникновение динамического венозного полнокровия в печени, централизация венозного кровотока с активацией секреции желчи на фоне обеднения кровотока периферических зон, снижение метаболической активности гепатоцитов и концентрационной функции желчевыделительной системы [19]

ортостатические и антиортостатические поструральные воздействия.

По результатам информационного обзора и сравнительного анализа изменений гемодинамики в системах и органах при ПВ, приведенного в табл. 3, можно сделать следующий основной вывод о гемодинамических реакциях на ортостатические и антиортостатические ПВ. Эти реакции связаны со

значительным перераспределением крови в организме и при этом во многом противоположны для ортостатических и антиортостатических ПВ. Смена положительных и отрицательных пассивных ортостатических воздействий приводит к поочередному депонированию крови в сосудах нижней и верхней частей тела, сопровождающемуся вазоконстрикторными и вазодилататорными сосудистыми реакциями,—

скорость перемещения крови по организму увеличивается. Благодаря этому при использовании динамических ПВ, т. е. воздействий с поочередной сменой ортостатических и антиортостатических положений пациента можно достигать определенных (желаемых) гемодинамических реакций его организма. Очевидно, что их выраженность определяется углами и длительностями ПВ, применением дополнительного мануального воздействия и состоянием пациента. Продолжительная серия подобных процедур может значительно способствовать восстановлению эффективности органов, утраченной вследствие гиподинамии, вызванной различными причинами, в том числе травмами и возрастом.

Известно, что линейная скорость кровотока во внутренних сонных артериях прогрессивно снижается от периода раннего детства к старческому периоду у лиц мужского и женского пола, а объемная скорость кровотока во внутренних сонных артериях снижается от юношеского периода к пожилому у лиц мужского пола и старческому у лиц женского пола [20]. Процедуры постуральной коррекции гемодинамики на основе динамических ортостатических воздействий особенно полезны людям, двигательная активность которых в силу тех или иных причин ограничена.

Терапевтическое действие ортостатических пассивных ПВ мало изучено, еще меньше исследований, посвященных именно динамическим пассивным ПВ в целях лечения или реабилитации. Наиболее близкими способами воздействия по отношению к рассматриваемому способу являются следующие:

- некоторые упражнения хатха-йоги, связанные со значительными изменениями положения тела относительно вектора гравитации;
- метод контрпульсации;
- метод инверсной терапии.

В работах [4, 5] показано, как влияет поза тела на кровоток в паренхиматозных органах, и что ряд специфических поз тела человека, известных как упражнения хатха-йоги, сопровождаются значительными количественными и качественными изменениями системного и периферического кровообращения.

Известны разнообразные гемодинамические эффекты, достигаемые методом контрпульсации [21]: перераспределение крови в краниальном направлении, разгрузка центральной и церебральной гемодинамики, активация работы «внутримышечных периферических сердец», усиление венозного возврата крови, что в соответствии с законом Франка—Старлинга приводит к возрастанию ударного и минутного объемов, а также показателя пульсового кровенаполнения головы. Кроме того, происходит компенсаторное снижение ЧСС, усиление микроциркуля-

ции крови и гиперемия тканей. В методе контрпульсации используется наружная кардиосинхронизирующая гидро- или пневмокомпрессия нижних конечностей с помощью двухслойных манжет. Первые клинические случаи использования отечественной системы контрпульсации показали, что практически у всех больных отмечена четкая положительная реакция гемодинамики. Кроме того, наблюдалось улучшение функциональных показателей и психоэмоционального состояния [22].

Отметим исследование [23], в котором изучалась возможность сочетанного использования воздействий отрицательного давления на нижнюю часть тела и дыхания под отрицательным давлением при моделировании заключительного этапа космического полета в условиях 7-суточной антиортостатической гипокинезии. Сделано заключение, что комплексное применение указанных процедур в этих условиях может быть эффективно использовано в целях профилактики ортостатических расстройств кровообращения у человека.

Метод инверсной терапии включает в себя серию процедур в виде покачивающих по определенному алгоритму движений пациента, располагающегося на специальном инверсионном столе. В работе [24] было продемонстрировано множество положительных эффектов, способствовавших соответствующему клиническому использованию инверсионной терапии. Упор в исследовании был сделан на биомеханические реакции при использовании инверсионной терапии, а сердечно-сосудистые реакции рассматривались с точки зрения возможных противопоказаний. Выявлено, что состояние сердечно-сосудистой системы является стабильным в течение трех минут (ЧСС и давление остаются без значительных изменений). В настоящее время инверсионная терапия широко используется в реабилитации и оздоровлении пациентов в фитнес-центрах и различных велнесс-программах, а современная индустрия реабилитационного лечения активно использует инверсионные техники.

Описанные лечебные воздействия связаны с воздействием на гемодинамику внешним давлением или изменением положения тела относительно вектора силы гравитации и направлены, в том числе, на вызов разнообразных реакций организма, связанных с перераспределением объемов крови и направленными на поддержание определенного уровня ее артериального давления в изменившихся условиях.

Сравнение метода постуральной коррекции гемодинамики с рассмотренными выше методами приведено в табл. 4.

Основным недостатком применения указанных выше упражнений хатха-йоги является необходи-

мость хорошего физического развития и нормально-го функционального состояния пациента. В методе контрпульсаций применяется воздействие, локально ограниченное зоной поверхности наложения манжет, вследствие чего последующая реакция является опосредованной. Кроме того, остается открытым вопрос о побочных эффектах такого пережатия. Инверсная терапия позволяет обеспечить ПВ только в одной плоскости, при этом эффективность динамического воздействия ограничена возможностями оператора инверсионного стола. Метод постуральной коррекции гемодинамики включает в себя процедуры ПВ на пациента во всех трех плоскостях. Благодаря автоматической системе управления положением ложа пациента может быть задано динамическое ПВ практически любой сложности. Кроме того, сохраняется возможность проведения мануального воздействия, усиливающего лечебный эффект для пациента.

Приведем краткое сопоставление сердечно-сосудистых реакций на фармакологические препараты

При этом каждый сердечный или сосудистый препарат имеет специфический спектр воздействия. Известно также, что при пассивных положительных и отрицательных ортостатических воздействиях происходят:

- отрицательная или положительная инотропная реакции сердца;
- вазоконстрикторные или вазодилатационные сосудистые реакции;
- уменьшение или возрастание сердечного выброса;
- положительный или отрицательный хронотропный эффект;
- изменение объема циркулирующей крови за счет изменений объемов депонированной крови в сосудах нижней и верхней частей тела.

Таким образом, смена положительных и отрицательных пассивных ортостатических воздействий приводит к поочередным противоположно направленным реакциям ССС. Это дает основание предполагать, что использованием динамических ПВ, т. е.

Таблица 4

Сравнение безлекарственных методов коррекции гемодинамики

Методы коррекции гемодинамики	Возможности методов					
	пассивное положение пациента	целостное воздействие на весь организм	произвольное изменение положения пациента	произвольные изменения скорости ориентации пациента	автоматически заданное произвольное изменение положения пациента	одновременное проведение мануальных процедур
Упражнения хатха-йоги	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Метод контрпульсаций	Да	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Инверсная терапия	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Метод постуральной коррекции гемодинамики	Да	Да	Да	Да	Да	Да

и ПВ. Заболевания сердца и сосудов связаны с нарушениями гемодинамики, соответственно, нормализация гемодинамического статуса является показателем эффективности ПВ [25]. В настоящее время нормализация и поддержание гемодинамического статуса связаны с использованием следующих типов фармакологических препаратов, оказывающих влияние на гемодинамику:

- положительные или отрицательные инотропные средства;
- вазодилататоры или вазоконстрикторы;
- положительные или отрицательные хронотропные средства;
- препараты, повышающие или уменьшающие объем циркулирующей крови (диуретики).

воздействий с поочередной сменой ортостатических и антиортостатических положений пациента можно добиться определенных (желаемых) гемодинамических реакций его организма. Очевидно, что их выраженность определяется углами, длительностями и повторяемостью ПВ и состоянием пациента.

Результаты собственных исследований. Для исследования указанных зависимостей и, в частности, для изучения возможности применения пассивной динамической ориентации человека с целью оказания эффективной помощи и реабилитации больных с нарушениями кровообращения биотехническая система должна обеспечивать следующие условия:

- 1) динамическое изменение положения пациента под различными углами и с разной скоростью;

2) управление положением ложа с возможностью применения специальной программы ориентирования в зависимости от вида и тяжести нарушений;

3) безопасную фиксацию пациента относительно ложа;

4) регистрацию и анализ показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы человека и положения пациента.

Эти условия в основном реализованы в прототипе компьютеризированной системы для пассивно-динамической ориентации организма человека. Система включает в себя патентованный механургический стол со специальными средствами дистальной фиксации верхних и нижних конечностей для обеспечения заданных режимов условной динамической ориентации человека с различной скоростью по трем ортогональным осям и аппаратно-программный комплекс (АПК) для регистрации и отображения в режиме реального времени электрокардиограмм, кардиоритмограмм, положения ложа в пространстве и расчета показателей вариаций сердечного ритма (ВСР). Одним из главных преимуществ данной системы является возможность одновременной регистрации и обработки данных и о положении ложа в трех координатах, а значит и пациента, и о биоэлектрической активности его сердца. Управляемый компьютером механургический стол (Толкачев П. И., 2011) [26] обеспечивает: движение по вертикальной оси вверх — вниз, движение качания относительно горизонтальной оси (рыскание), движение вращения ложа относительно собственной оси из нормального положения. При этом сочетанное изменение ориентации и скорости движения ложа задается комбинированным применением трех указанных основных режимов в соответствии со специальной программой. Последовательность применения основных и сочетанных режимов движений ложа зависит от состояния испытуемого или пациента, от конкретной цели и переносимости процедуры. Для всех режимов предусмотрена возможность регулирования скорости движения ложа. Уникальное оборудование изготовлено ОАО «ГОЗ Обуховский завод» (концерн ПВО АЛМАЗ АНТЕЙ) и имеет необходимые разрешительные документы: регистрационное удостоверение и сертификат соответствия [27, 28]. АПК, входящий в стенд, разработан авторским коллективом (Суворов Н. Б., 2011) [29, 30] в отделе экологической физиологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН и позволяет осуществлять непрерывный контроль состояния пациента во время постуральных воздействий и анализировать вызванные ими переходные процессы в сердечном ритме.

Благодаря использованию этой системы получены новые данные о функциональной взаимосвязи пара-

метров сердечно-сосудистой деятельности организма и условиями его динамической ориентации в гравитационном поле, а также новые данные об адаптационных способностях и восстановительных процессах кардиоваскулярной системы организма при указанном воздействии. Это открывает пути, во-первых, к разработке новых способов функциональной диагностики, во-вторых, к изучению приспособительных и адаптационных свойств организма в заданных условиях, в том числе при активном возврате венозной крови к сердцу, в-третьих, к изучению возможных нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой деятельности при артериальной гипертензии, варикозной болезни, облитерирующем эндартериите, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной недостаточности, ишемии головного мозга, а также обнаружению начальных признаков кардиореспираторной недостаточности кровообращения у больных, не имеющих явных признаков поражения ССС, в-четвертых, — и это главное, к возможности научно обоснованного использования условий динамической ориентации в гравитационном поле для системной коррекции гомеостаза человека. Актуальность этой возможности также связана с успешным многолетним авторским опытом лечения и реабилитации больных с использованием механургического оборудования (Толкачев П. И., 2012) [2].

Авторами проведены предварительные экспериментальные исследования с использованием указанной компьютеризированной системы для пассивно-динамической ориентации человека. Они были посвящены изучению влияния реабилитационных процедур в гравитационном поле на функциональное состояние кардиоваскулярной системы. В частности, изучалось изменение основных показателей ВСР у практически здоровых испытуемых при строго заданных и одинаковых условиях их пассивно-динамической ориентации в гравитационном поле. Для этого производилась регистрация электрокардиосигнала до и после процедуры. Сама процедура проводилась по протоколу в заранее утвержденном режиме движения механургического ложа.

ЭКГ и КРГ регистрировались у 10 испытуемых в 26 случаях применения процедуры коррекции гемодинамики до и после ее проведения. Полученные данные свидетельствуют о закономерном изменении показателей ВСР после проведения процедуры коррекции (для некоторых показателей положительная динамика наблюдалась в 90% случаев). Это иллюстрируют диаграммы (рис. 1) с количественными изменениями следующих показателей ВСР: частота сердечных сокращений (ЧСС), стандартное отклонение длительностей интервалов $R-R$ (SDNN),

квадратный корень среднего значения квадратов разностей длительностей соседних интервалов $R-R$ (RMSSD), процент соседних пар интервалов $R-R$, отличающихся более чем на 50 мс ($pNN>50$), индекс напряжения регуляторных систем (ИН), вегетативный показатель ритма (ВПР). По ординатам

изменения в кардиоваскулярной системе человека могут быть сформированы специальными условиями его динамической ориентации и фиксации положения тела по трем координатам в гравитационном поле Земли. Это, в свою очередь, обосновывает практическое применение поструральной коррекции

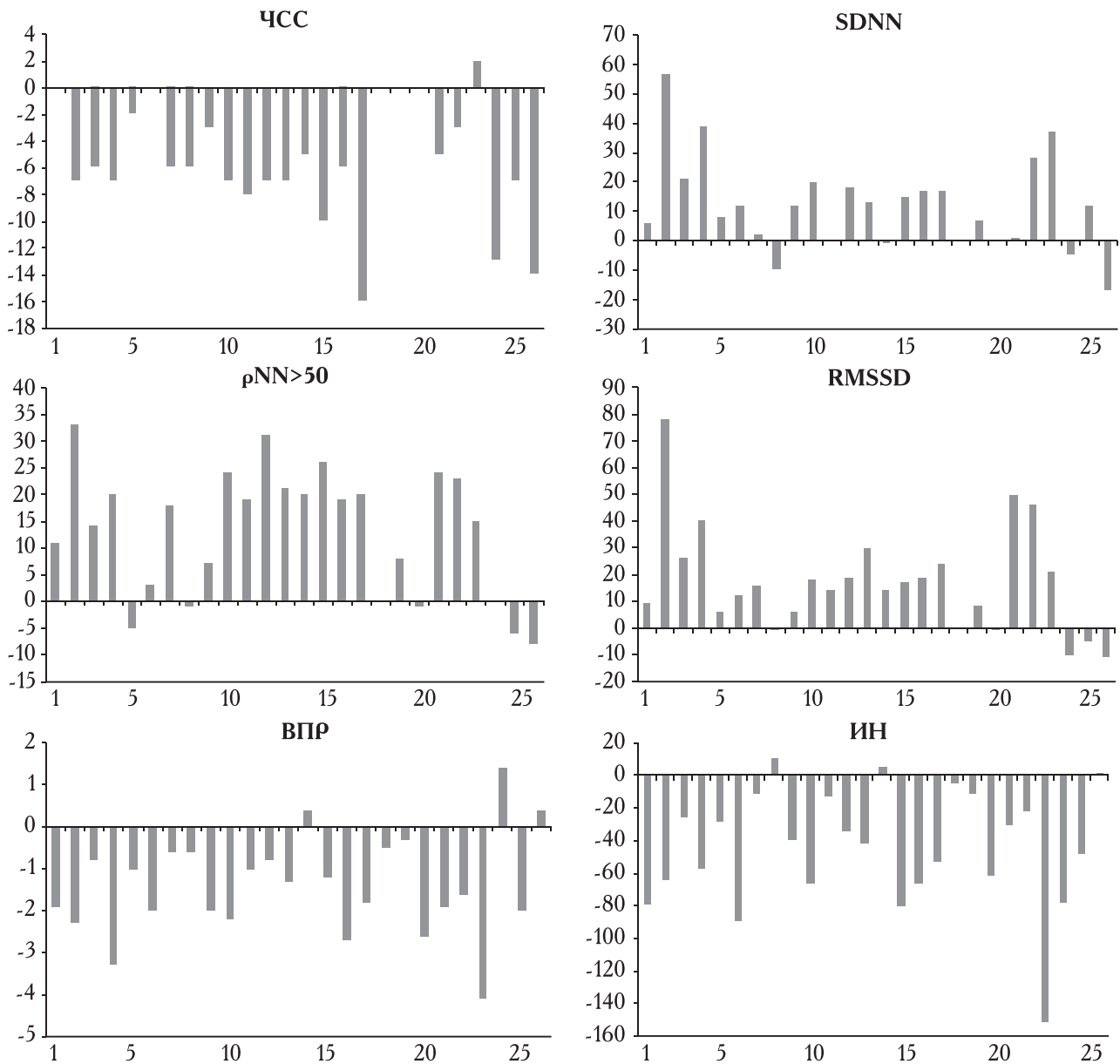


Рис. 1. Количественные изменения показателей ВСР для 26 случаев (по ординатам отложены разности между значениями после и до проведения пробы). Пояснения в тексте.

отложена разность между значениями показателей после и до проведения пробы. Разности средних значений этих показателей ВСР до и после процедуры по 26 случаям. Их качественная оценка и интерпретация изменений в соответствии с рекомендациями [31] приведены в табл. 5.

По итогам предварительного исследования можно сделать вывод, что положительные функциональные

гемодинамики, в том числе, при острой и хронической недостаточности кровообращения.

В настоящее время продолжается изучение реакций ССС на простые динамические ПВ с синхронной регистрацией кардиоритма и положения испытуемых в пространстве по трем координатам. Оценивались текущие изменения ВСР здоровых испытуемых при переводе из горизонтального по-

ложения (0°) в ортостатическое (до 18°) и обратно, а затем в антиортостатическое (-80°) и обратно. Соответствующий пример для трех испытуемых приведен на рис. 2 (б — 22 года, в — 34 года и г —

отложен угол наклона ложа (0° соответствует его горизонтальному положению, 80° — почти вертикальному головой вниз), на рис. 2, б, в и г — ЧСС.

Таблица 5

Оценка показателей ВСР по Р. М. Баевский (2004)

Оцениваемые показатели ВСР	Разность средних значений показателей до и после процедуры (для 26 случаев)	Качественная оценка изменений средних значений показателей	Интерпретация изменений показателей
ЧСС	$-5,5 \pm 1,3^*$	Снизился	Тенденция к нормализации вегетативного баланса
SDNN	$11,9 \pm 4,1^{**}$	Вырос	Тенденция к нормализации вегетативного баланса
RMSSD	$17,1 \pm 5,2^{**}$	Вырос	Рост активности механизмов саморегуляции
$\rho NN > 50$	$13,4 \pm 4,8^*$	Вырос	Рост активности механизмов саморегуляции
Амо	$-5,7 \pm 1,2^*$	Снизился	Рост активности центрального контура управления
Индекс напряжения	$-43,8 \pm 11,2^{**}$	Снизился	Мобилизация функциональных резервов организма

* $\rho < 0,05$; ** $\rho < 0,01$.

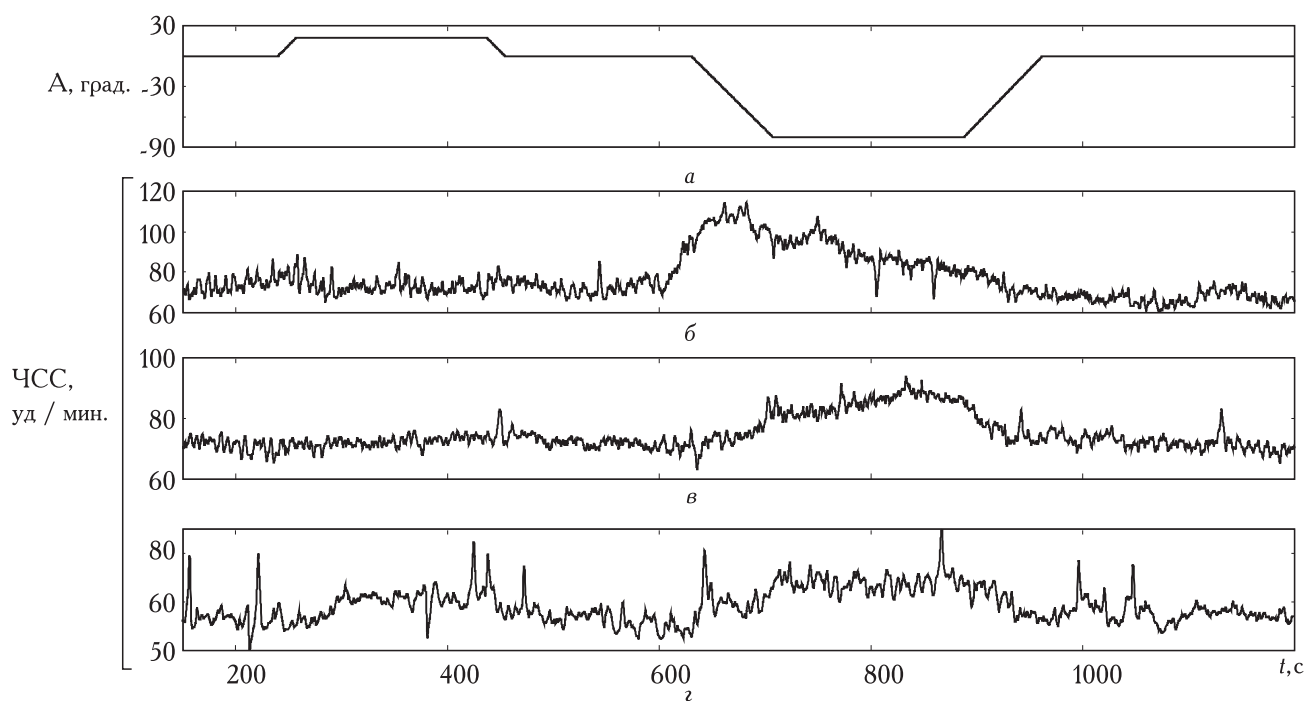


Рис. 2. Пример синхронной записи положения краниального торца ложа (а) и кардиоритмограмм трех здоровых испытуемых (б — 22 года, в — 34 года и г — 58 лет). По оси абсцисс — время в секундах. Пояснения в тексте.

58 лет). Можно отметить явные изменения в кардиоритмограммах (б, в и г) — повышение ЧСС, связанные с положением испытуемого (а), при этом переходные процессы в ВСР имеют весьма сложный характер. На рис. 2, а — по ординате

Заключение. Многофакторный характер влияния динамических ПВ на гемодинамику человека, возможность изменения интенсивности этого влияния за счет варьирования углов, скорости, длительности, порядка воздействий определили целесооб-

разность исследования и практического применения рассматриваемого метода в области реабилитационной и, возможно, профилактической медицины. В дальнейшем это позволит рекомендовать его для использования в интересах коррекции функционального состояния человека в различных областях, а также для целей общего оздоровления, профессио-

нального отбора и прогноза для лиц, находящихся в экстремальных условиях деятельности (космонавты, летчики), или после изнурительных физических нагрузок, а также для спортсменов некоторых видов спорта (прыжки в воду, акробатика, гимнастика).

Литература

1. Минвалеев Р. С., Кузнецов А. А., Ноздрачев А. Д., Лавинский Х. Ю. Особенности наполнения левого желудочка сердца при перевернутых позах человека // Физиология человека. — 1996. — Т. 22, № 6. — С. 27–34.
2. Толкачев П. И., Сергеев Т. В., Суворов Н. Б. Влияние экстракорпоральной коррекции гемодинамики на параметры сердечного ритма // Сборник тезисов XI международного Конгресса «Кардиостим». — СПб.: Человек, 2014. — С. 37.
3. Белозерова Л. М. Работоспособность и возраст // Том избранных трудов. — Пермь, 2001. — 328 с.
4. Минвалеев Р. С., Кузнецов А. А., Ноздрачев А. Д. Как влияет поза тела на кровоток в паренхиматозных органах? Сообщение I. Печень // Физиология человека. — 1998. — Т. 24, № 4. — С. 101–107.
5. Минвалеев Р. С., Кузнецов А. А., Ноздрачев А. Д. Как влияет поза тела на кровоток в паренхиматозных органах? Сообщение II. Почка // Физиология человека. — 1999. — Т. 25, № 2. — С. 92–98.
6. Чуваева Г. Э. К вопросу о вегетативных и соматических реакциях при пассивном изменении позы // Моторно-висц. и позно-вегет. рефлекссы. — Пермь, 1965. — С. 54–58.
7. Саваневский Н. К., Хомич Г. Е. Реакции кровеносной системы на изменение положения тела человека в пространстве // Веснік Брэсцкага ўніверсітэта. Хімія. Біялогія. Навукі аб зямлі. Брэст: Брэсцкі дзяржаўны ўніверсітэт імя А.С. Пушкіна. — 2011. — № 2. — С. 53–57.
8. Мацнев Э. И., Степанова Г. П., Смирнов О. А., Воронков Ю. И., Филатова Л. М., Дегтеренкова Н. В., Доброквашина Е. И., Кузьмин М. П. Адаптация организма человека к моделированной невесомости: клинические исследования // Физиология человека. — 2003. — № 5. — С. 102–107.
9. Taylor J. A., Eckberg D. L. Fundamental Relations between short-term RR Interval and arterial pressure oscillations in humans // Circulation. — 1996. — Vol. 93. — P. 1527–1532.
10. Cooke W. H., Hoag J. B., Crossman A. A., Kuusela T. A., Tahvanainen K. U., Eckberg D. L. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration // J. Physiol Lond. — 1999. — Vol. 517. — P. 617–628.
11. Montano N., Gnechhi R. T., Porta A., Lombardi F., Pagani M., Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt // Circulation. — 1994. — Vol. 90. — P. 1826–1831.
12. Хаятин В. М., Лукошкова Е. В. Колебания частоты сердечбиений: спектральный анализ // Вестник аритмологии. — 2002. — № 26. — С. 11–21.
13. Mikai S., Hayano J. Heart rate and blood pressure variabilities during graded head-up tilt // J. Appl Physiol. — 1995. — Vol. 78. — P. 212–216.
14. Погодин М. А., Лаврова И. Н., Александрова Н. П., Балыкин М. В., Сегизбаева М. О. Влияние антиортостатического воздействия на респираторные параметры и функциональную активность инспираторных мышц человека // Физиология человека. — 2011. — № 2. — С. 52–59.
15. Осадчий Л. И., Балуева Т. В., Сергеев И. В. Постуральные системные сосудистые реакции // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 1993. — Т. 79, № 3. — С. 66–72.
16. Blazek V., Hulsbusch M., Herzog M., Blazek C. R., Gunga H. C., Kowoll R., Waltraud F. Behaviour of human hemodynamics under microgravity — a proposal for the 7th german parabolic flight campaign // Advances in EEE. — 2005. — Vol. 4, № 3. — P. 107–111.
17. Blanik N., Hulsbusch M., Herzog M., Blazek C. R. Assessment of Human Hemodynamics under Hyper- and Microgravity: Results of two Aachen University Parabolic Flight Experiments // Acta Polytechnica. — 2007. — Vol. 47, № 4–5. — P. 29–32.
18. Осадчий Л. И. Постуральные реакции // Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения. — Л.: Наука, 1986. — С. 317–334.
19. Афонин Б. В., Ермоленко А. Е., Иноземцев С. Л. Функциональное состояние печени при моделировании гемодинамических эффектов невесомости в организме человека // Физиология человека. — 2012. — № 4. — С. 108–113.
20. Железкова А. А., Скоробогатов Ю. Ю., Филатова О. В. Возрастные особенности линейной и объемной скорости кровотока во внутренних сонных артериях // Известия АлтГУ. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 29–34.
21. Бокерия Л. А., Ермоленко М. Л., Байрамукова М. Х. Метод наружной контрпульсации в лечении больных с хронической ишемической болезнью сердца // Здоровоохранение и медицинская техника. — 2005. — № 3. — С. 30–32.

22. Хубутия А. Ш., Сударев А. М., Толпекин В. Е., Киласев Н. Б., Гиляревский С. Р. Отечественная система усиленной наружной контрпульсации: разработка и первый опыт клинического применения // Кардиология. — 2012. — № 3. — С. 91–94.
23. Михайлов В. М., Баранов В. М., Котов А. Н., Тихонов М. А. Эффективность комплексного применения отрицательного давления на нижнюю часть тела и дыхания под отрицательным давлением в условиях моделированной невесомости // Физиология человека. — 2003. — № 5. — С. 65–68.
24. Vernon H., Meschino J., Naiman J. Inversion therapy: a study of physiological effects // The Journal of the CCA. — 1985. — Vol. 29, № 3. — P. 135–140.
25. Антонов А. А. Гемодинамические аспекты гипертонической болезни // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 4 (28). — С. 210–215.
26. Толкачев П. И., Пантелеев А. В., Подвьязников М. Л. Механургический стол для массажа и мануальной терапии // Патент РФ 2391084. — 2010.
27. Стол массажный с изменяемым положением ложа // Регистрационное удостоверение федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. — № ФСР 2011/12256.
28. Стол массажный с изменяемым положением ложа // Сертификат соответствия ГОСТ Р федерального агентства по техническому регулированию и метрологии. — № РОСС RU.HM35H00067.
29. Suvorov N. Psychophysiological training of operators in adaptive biofeedback cardiorythm control // The Spanish Journal of Psychology. — 2006. — Vol. 9, № 2. — P. 193–200.
30. Белов А. В., Букарев Д. В., Пуликов Д. Г., Сергеев Т. В., Суворов Н. Б. Аналоговый выделитель R-зубца электрокардиосигнала // Биомедицинская радиоэлектроника. — 2009. — № 11. — С. 67–71.
31. Баевский Р. М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика // Клиническая информатика и Телемедицина. Харьков. — 2004. — Т. 1, № 1. — С. 54–63.

Поступила в редакцию: 19.03.2014 г.

Контакт: Софронов Генрих Александрович, iem@iemrams.ru

Сведения об авторах:

Софронов Генрих Александрович — академик РАН, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, тел.: (812) 234-68-68; e-mail: iem@iemrams.ru;

Суворов Николай Борисович — заведующий лабораторией нейроэкологии отдела экологической физиологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, Санкт-Петербург, тел.: (812) 234-09-25; e-mail: nbsuvorov@yandex.ru;

Толкачев Пётр Иванович — врач-терапевт ФГУП «Федеральный селекционно-генетический центр рыбоводства», Санкт-Петербург, тел.: +7 (911) 927-76-00; e-mail: mehanurg@mail.ru;

Сергеев Тимофей Владимирович — научный сотрудник отдела экологической физиологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН, тел.: +7 (812) 234-09-25, +7 (905) 227-26-20; e-mail: stim9@yandex.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616-001-06:616-006-02

МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЙ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ПСИХОГЕННОМ СТРЕССЕ

В. И. Овсянников, Т. П. Березина, К. А. Шемеровский

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

MECHANISMS OF CONTRACTILE ACTIVITY CHANGES IN DIFFERENT PARTS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT UNDER PSYCHOGENIC STRESS

V. I. Ovsiannikov, T. P. Berezina, K. A. Shemerovskii

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

© Коллектив авторов, 2014 г.

Психогенный стресс у кроликов вызывает торможение сократительной активности (СА) антрального и пилорического отделов желудка. Эта реакция сохраняется в условиях блокады α_2 -адренорецепторов, β_1/β_2 -адренорецепторов, М- или Н-холинорецепторов. Сделан вывод, что стрессорное торможение моторики желудка является в основном «неадренергическим нехолинергическим», и лишь в начальной его фазе проявляется « α -адренергическое» торможение, которое обуславливает также начальное кратковременное торможение СА двенадцатиперстной кишки. Последующее усиление СА в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки сохраняется в условиях блокады М- или Н-холинорецепторов и является результатом прямого возбуждающего действия на гладкие мышцы кишки стрессорного фактора гормональной природы. Усиление СА в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки устраняется блокадой М- или Н-холинорецепторов, а также β_1/β_2 -адренорецепторов и является следствием эндокринного действия катехоламинов на возбуждающие β -адренорецепторы, энтеральных холинергических нейронов. Этот же механизм ответственен за начальное усиление СА тощей кишки, которое сменяется ее ослаблением, в основе которого лежит «неадренергическое нехолинергическое» торможение. Угнетение СА в начальной фазе вызванной стрессом реакции подвздошной, слепой и толстой кишки обусловлено « α -адренергическим» торможением, а последующий период тормозной реакции указанных отделов желудочно-кишечного тракта является результатом «неадренергического нехолинергического» торможения. Усиление СА в начальной части дистального отдела толстой кишки устраняется блокадой М- или Н-холинорецепторов и обусловлено центрогенной стимуляцией преганглионарных нейронов стрессорным фактором гормональной природы с последующей активацией эффекторных холинергических нейронов энтеральной нервной системы.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, сократительная активность, стресс.

Psychogenic stress in rabbits caused inhibition of contractile activity (CA) in antral and pyloric parts of the stomach. This reaction is preserved after blockade of α_2 -adrenergic receptors, β_1 / β_2 -adrenergic receptors, M or N-cholinergic receptors. We conclude that inhibition of gastric motility under stress is substantially «non-adrenergic non-cholinergic» and only in the initial phase of the reaction it appears to be « α -adrenergic». The latter mechanism also determines the initial transient inhibition of CA in duodenum. The subsequent strengthening of CA in the proximal duodenum is preserved after blockade of M or N-cholinergic receptors and is the result of direct exciting action of the endocrine stress factor on the smooth muscle of the gut. Strengthening of the CA in the distal duodenum is abolished by blockade of M or N-cholinergic receptors, as well as β_1 / β_2 -adrenergic receptors and is a consequence of the endocrine action of catecholamines on stimulating β -adrenergic receptors of enteric cholinergic neurons. The same mechanism is responsible for the initial increase of CA in jejunum, which is replaced by its inhibition, which is «non-adrenergic non-cholinergic». Inhibition of CA in the initial phase of the stress-induced response of the ileum, cecum and colon is due to « α -adrenergic» mechanism, and subsequent period of the CA inhibition is the result of the «non-adrenergic non-cholinergic» mechanism. Strengthening of the CA in the initial part of the distal colon is abolished by the blockade of M or N-cholinergic receptors, and is caused by the centrogenic stimulation of pre-ganglionic neurons by endocrine stress factor with subsequent activation of effector cholinergic neurons of the enteric nervous system.

Key words: gastrointestinal tract, contractile activity, stress.

Введение. Организм млекопитающих обладает сложной нейрогормональной системой, которую принято называть стресс-системой. Она включает нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, секретори-

рующие кортикотропин-рилизинг фактор (CRF), и норадренергические нейроны нескольких ядер ствола мозга. Указанные нейроны составляют центральную часть гипоталамо-гипофизарно-адреноргической и симпатико-адреналовой систем, которые посредством нейрогенных и гормональных влияний на эффекторные системы поддерживают постоянство внутренней среды организма при различных возмущающих воздействиях на организм.

Стрессорные воздействия на моторно-эвакуаторную функцию желудочно-кишечного тракта осуществляются по симпатическим нервам и преганглионарным волокнам парасимпатической нервной системы, замыкающимся на нейрональной сети энтеральной нервной системы. Последняя является специальным отделом автономной нервной системы, который представлен интрамуральными нервными сплетениями желудочно-кишечного тракта. Преганглионарные нейроны парасимпатической нервной системы лежат в бульбарном и крестцовом отделах спинного мозга и, входя в энтеральную нервную систему, контактируют с эффекторными холинергическими нейронами миентерального сплетения. На этих же нейронах оканчиваются постганглионарные симпатические волокна.

Показано, что характерной реакцией на различные стрессорные воздействия как у животных, так и у человека является угнетение сократительной активности желудка и замедление эвакуации его содержимого [1–3]. В противоположность этому, стресс усиливает пропульсивную моторную активность толстой кишки [3–5]. Данные об изменениях транзита химуса по тонкой кишке при стрессе неоднозначны: одни авторы отмечают его ускорение [6, 7], другие — замедление [8, 9]. В опытах на собаках [10] иммобилизационный стресс вызывал повышение частоты пачек потенциалов действия в двенадцатиперстной кишке и проксимальной части тощей кишки. Стрессорное повышение частоты пачек потенциалов действия в тощей кишке отмечено также в опытах на крысах [11].

В опытах на кроликах мы провели систематическое исследование изменений сократительной активности (СА) всех отделов желудочно-кишечного тракта при психогенном стрессе. При этом основное внимание было уделено механизмам указанных изменений. Исследовали СА антрального и пилорического отделов желудка [12–14], двенадцатиперстной [12, 13, 15–18], тощей [16, 17, 19, 20], подвздошной [16, 19–21], слепой [21] и толстой [22–24] кишки. Данная работа посвящена обобщению полученных данных.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены в хронических опытах на кроликах-самцах. Для субсерозного вживления биполярных

электродов использовали следующие участки желудочно-кишечного тракта: антральный и пилорический отделы желудка, проксимальный и дистальный отделы двенадцатиперстной кишки, проксимальный и дистальный отделы тощей кишки, проксимальный и дистальный отделы подвздошной кишки, слепую кишку, проксимальный и дистальный отделы толстой кишки. Эксперименты начинали через 10–12 дней после операции вживления электродов без ограничения потребления воды и пищи. Миоэлектрическую активность (МЭА) исследованных отделов желудочно-кишечного тракта регистрировали на аппарате ERG-16s (Венгрия) при постоянной времени 0,1, скорости записи 7,5 мм/с и чувствительности 250 мкВ на 1 см отклонения пера самописца.

После регистрации фоновой МЭА в течение 30 мин у кролика вызывали состояние психогенного стресса путем захватывания и жесткой фиксации за лапы к станку в положении на спине. Данное воздействие вызывает у кроликов выраженную стрессорную реакцию, проявляющуюся резким учащением сердцебиений [25] и повышением в плазме крови уровня АКТГ, кортикостероидов, адреналина и норадреналина [26, 27]. Все эксперименты проводили с учетом этических норм обращения с животными.

Для фармакологического анализа механизмов стрессорных изменений СА желудочно-кишечного тракта использовали блокатор М-холинорецепторов метацин (0,5 мг/кг), блокатор Н-холинорецепторов бензогексоний (7 мг/кг), блокатор β_1/β_2 -адренорецепторов пропранолол (1 мг/кг), блокатор α_2 -адренорецепторов йохимбин (1 мг/кг) и неселективный блокатор α -адренорецепторов дигидроэрготоксин (0,5 мг/кг).

Для количественного анализа МЭА в каждом опыте от начала стрессорного воздействия брали два 30-минутных периода (1-я и 2-я фазы реакции). Уровень СА оценивали по индексу сократительной активности (ИСА; произведение количества пачек потенциалов действия за 40 с и средней амплитуды (в мм) пачек потенциалов действия для того же временного интервала) и выражали в условных единицах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Origin 6.1 с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки средней. Достоверность различий средних в независимых выборках оценивали в тесте ANOVA. Для оценки достоверности различий в контрольных опытах средние значения ИСА для 1-й и 2-й фаз стрессорной реакции сравнивали со средним значением ИСА в течение 30 мин перед стрессорным воздействием, а в сериях опытов с блокадами рецепторов за исходное принимали среднее значение ИСА,

характеризующее СА исследуемого участка желудочно-кишечного тракта в течение 30 мин перед стрессорным воздействием, но после введения соответствующего блокатора адрено- или холинорецепторов.

Результаты и их обсуждение. В регуляции сократительной активности желудочно-кишечного тракта выделяют несколько механизмов [28]. Возбуждение гладкомышечных клеток происходит в результате активации эффекторных холинергических нейронов, выделяющих нейромедиатор ацетилхолин и комедиатор субстанцию Р. В сфинктерных зонах пищеварительного канала возможна активация гладкомышечных клеток за счет воздействия на их α -адренорецеп-

рез посредством α_2 -адренорецепторов («адренергическое холинергическое» торможение); и, наконец, третий тормозный механизм это «адренергическое торможение» гладкомышечных клеток в результате воздействия циркулирующих в крови катехоламинов, на тормозные α - и β -адренорецепторы клеточной мембраны. Рассмотрим механизмы стрессорных изменений СА в последовательных участках желудочно-кишечного тракта.

Антральный и пилорический отделы желудка. Психогенный стресс вызывал торможение СА в антральном и пилорическом отделах желудка (таблица, рисунок). Указанная реакция сохранялась после бло-

Т а б л и ц а

Изменения индекса сократительной активности (ИСА, в условных единицах, $M \pm m$) исследованных отделов желудочно-кишечного тракта при психогенном стрессе у кроликов

Локализация электродов (в скобках число наблюдений)	Исходный уровень ИСА	Период стрессорного воздействия	
		первые 30 мин	вторые 30 мин
Антральный отдел желудка (n=5)	5,5±1,0	0,9±0,3**	3,1±0,2*
Пилорический отдел желудка (n=5)	15,8±1,3	7,0±1,0***	12,7±1,1
Проксимальный отдел двенадцатиперстной кишки (n=5)	14,7±1,2	20,6±2,2*	25,8±2,3**
Дистальный отдел двенадцатиперстной кишки (n=5)	10,7±1,1	16,2±2,1*	18,7±2,0**
Проксимальный отдел тощей кишки (n=6)	22,8±3,6	15,9±3,2	35,6±4,4*
Дистальный отдел тощей кишки (n=6)	17,1±3,3	10,5±2,7	19,7±3,2
Проксимальный отдел подвздошной кишки (n=6)	33,9±4,7	9,1±2,2***	16,6±2,7**
Дистальный отдел подвздошной кишки (n=5)	23,5±2,9	6,9±1,6**	6,9±1,8**
Слепая кишка (n=5)	54,3±6,1	15,7±3,8***	18,5±4,5**
Проксимальный отдел толстой кишки (n=10)	6,6±0,5	1,2±0,3***	2,6±0,6***
Дистальный отдел толстой кишки (n=10)	2,7±0,5	4,3±0,4*	6,9±1,0***

Достоверность различий между фоновыми величинами ИСА и его значениями в период стрессорного воздействия: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; отсутствие звездочки $p > 0,05$.

торы нейромедиатора симпатических эффекторных нейронов норадреналина. Катехоламины надпочечников, циркулирующие в крови, преимущественно адреналин, могут вызывать сокращение гладких мышц желудка и кишечника, воздействуя на возбуждающие β -адренорецепторы холинергических нейронов энтеральной нервной системы. Указанным возбуждающим влиянием на гладкие мышцы желудочно-кишечного тракта противостоят три тормозных механизма. Первый из них — активация неадренергических тормозных нейронов энтеральной нервной системы, нейромедиаторами которых являются VIP, NO и PACAP. Этот механизм обозначают как «неадренергическое нехолинергическое» торможение. Второй тормозный механизм — ингибирование тонической активности эффекторных холинергических нейронов за счет воздействия на них нейромедиатора постганглионарных симпатических волокон норадреналина че-

кады α_2 -адренорецепторов, β_1/β_2 -адренорецепторов и M-холинорецепторов. Эти данные позволили заключить, что стрессорное торможение СА желудка не могло быть «адренергическим холинергическим» или « β -адренергическим». Поскольку блокада H-холинорецепторов (ганглионарная блокада) гексаметином не устраняла торможение СА антрального и пилорического отделов желудка, сделан вывод, что стрессорное торможение моторики желудка не является результатом центральных нервных влияний.

Полученные данные свидетельствуют, что стрессорное торможение моторики желудка является «неадренергическим нехолинергическим» и возникает в результате действия гормонального фактора стрессорной природы. Показано, что центральное или системное введение кортикотропин-релизинг-фактора вызывает торможение эвакуации содержимого желудка, аналогичное тому, которое наблюдается при

стрессе [2, 29]. Таким образом, являясь «первым медиатором стресса», кортикотропин-рилизинг-фактор, по-видимому, способен быть тем гуморальным агентом, который вызывает наблюдавшееся в наших

дои α -адренорецепторов и сохранялось после блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Эти данные позволяют заключить, что начальное торможение СА двенадцатиперстной кишки при стрессе

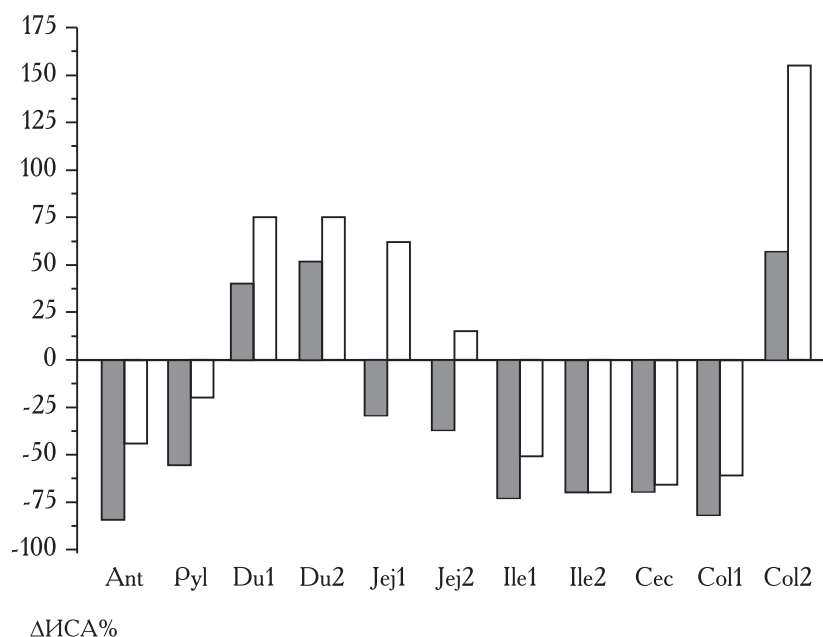


Рисунок. Изменения ИСА в процентах к исходному уровню (Δ ИСА%) в антральном (Ant) и пилорическом (Pyl) отделах желудка, проксимальном (Du1) и дистальном (Du2) отделах двенадцатиперстной кишки, проксимальном (Jej1) и дистальном (Jej2) отделах тощей кишки, проксимальном (Ile1) и дистальном (Ile2) отделах подвздошной кишки, в слепой кишке (Cec), проксимальном (Col1) и дистальном (Col) отделах толстой кишки при психогенном стрессе у кроликов. Черные столбцы — изменения ИСА в течение первых 30 мин стрессорного воздействия, белые столбцы — изменения ИСА в течение вторых 30 мин стрессорного воздействия.

опытах «неадренергическое нехолинергическое» торможение СА желудка при психогенном стрессе. Имеются данные о наличии рецепторов к кортикотропин-рилизинг-фактору на нейронах энтеральной нервной системы [30]. В связи с этим можно предположить, что стрессорное торможение СА антрального и пилорического отделов желудка, наблюдавшееся в наших опытах, обусловлено воздействием кортикотропин-рилизинг-фактора на неадренергические тормозные нейроны энтеральной нервной системы.

В наших опытах стрессорное воздействие, произведенное на фоне неселективной блокады α -адренорецепторов дигидроэрготоксином, вызывало появление отсутствовавшей до этого СА желудка. В связи с этим можно предположить, что в стрессорном торможении СА желудка участвует и механизм « α -адренергического» торможения гладкой мускулатуры.

Проксимальный и дистальный отделы двенадцатиперстной кишки. Психогенный стресс вызывал усиление СА проксимального и дистального участков двенадцатиперстной кишки (см. таблицу) после начального кратковременного ее торможения. Указанное начальное торможение СА двенадцатиперстной кишки устранялось неселективной блока-

является по своей природе « α -адренергическим», т. е. происходит в результате эндокринного действия катехоламинов, секретируемых мозговым слоем надпочечников под влиянием стресса, на α -адренорецепторы мембраны гладкомышечных клеток.

Наши исследования показали, что механизм вызываемого стрессом усиления СА двенадцатиперстной кишки в проксимальном и дистальном ее отделах неодинаков. Установлено, что повышение уровня СА в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки сохраняется в условиях блокады М- или Н-холинорецепторов. Эти данные позволили заключить, что усиление СА проксимального участка двенадцатиперстной кишки не является результатом активации эффекторных холинергических нейронов, а также не является результатом центрогенных нервных влияний на ее гладкую мускулатуру. Мы предположили, что указанное усиление моторики в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки является результатом прямого возбуждающего действия на ее гладкие мышцы гормонального фактора стрессорной природы. Вызванное стрессом усиление СА в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки устранялось блокадой М- или Н-холинорецепторов,

а также блокадой β_1/β_2 -адренорецепторов. Эти результаты позволили заключить, что стрессорное усиление СА дистального отдела двенадцатиперстной кишки является следствием эндокринного действия катехоламинов, выделяющихся в кровь при стрессе, на возбуждающие β -адренорецепторы, холинергических нейронов энтеральной нервной системы [28].

Тошная кишка. Психогенный стресс вызывал торможение СА тощей кишки, которое в проксимальном ее отделе сменялось выраженным усилением (см. таблицу).

Торможение СА тощей кишки сохранялось в условиях блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов, неселективной блокады α -адренорецепторов и блокады β_1/β_2 -адренорецепторов. Это дало основание заключить, что стрессорное торможение СА тощей кишки не является по своей природе «адренергическим холинергическим» или « α -адренергическим», а является «неадренергическим нехолинергическим», возникающим в результате центрогенной стимуляции неадренергических тормозных нейронов энтеральной нервной системы (NO-, VIP- или PACAP-эргических).

Вызванное стрессом усиление СА проксимального отдела тощей кишки устранялось блокадой М-холинорецепторов, а также блокадой β_1/β_2 -адренорецепторов. На этом основании сделан вывод о том, что стрессорная стимуляция СА тощей кишки была обусловлена действием катехоламинов, циркулирующих в крови, на возбуждающие β -адренорецепторы, локализующиеся на холинергических нейронах энтеральной нервной системы.

Подвздошная и слепая кишка. Психогенный стресс вызывал торможение СА подвздошной и слепой кишки (см. таблицу), которое сохранялось в условиях блокады α_2 -адренорецепторов, М-холинорецепторов и β_1/β_2 -адренорецепторов и, следовательно, не могло быть «адренергическим холинергическим» или « β -адренергическим». С другой стороны, неселективная блокада α -адренорецепторов устраняла начальный компонент тормозной реакции, что сопровождалось восстановлением ранее заторможенной СА. Этот факт позволил заключить, что торможение СА в начальной фазе вызванной стрессом реакции подвздошной и слепой кишки было обусловлено воздействием циркулирующих в крови катехоламинов на ингибиторные α -адренорецепторы мембраны гладкомышечных клеток (« α -адренергическое» торможение). Последующий период угнетения СА подвздошной и слепой кишки, сохранявшийся в условиях блокады α -адренорецепторов, β_1/β_2 -адренорецепторов, а также М-холинорецепторов, был обусловлен «неадренергическим нехо-

линергическим» торможением, возникающим в результате активации неадренергических тормозных нейронов энтеральной нервной системы.

Проксимальный и дистальный отделы толстой кишки. Психогенный стресс вызывал, в основном, торможение СА толстой кишки. Существенное усиление СА было отмечено лишь в начальной части дистального отдела толстой кишки (см. таблицу).

В начальном периоде стрессорной реакции толстой кишки имело место торможение СА, которое сохранялось в условиях блокады М-холинорецепторов и β_1/β_2 -адренорецепторов, но устранялось неселективной блокадой α -адренорецепторов. Эта фаза тормозной реакции толстой кишки имела « α -адренергическую» природу и была обусловлена прямым действием циркулирующих в крови «стрессорных» катехоламинов на α -адренорецепторы гладкомышечных клеток.

Торможение СА толстой кишки, имевшее место по прошествии 15–20 мин, сохранялось в условиях блокады М-холинорецепторов, β_1/β_2 -адренорецепторов и α -адренорецепторов. Указанное торможение было «неадренергическим нехолинергическим» по своей природе, обусловленным активацией неадренергических тормозных нейронов энтеральной нервной системы.

Усиление СА, отмеченное в начальной части дистального отдела толстой кишки, устранялось блокадой М- или Н-холинорецепторов. Сделан вывод, что указанное усиление СА было обусловлено центрогенной стимуляцией преганглионарных нейронов с последующей активацией энтеральных эффекторных холинергических нейронов. Это согласуется с имеющимися в литературе данными [5, 31], которые свидетельствуют, что стрессорное усиление моторной активности толстой кишки обусловлено стимулирующим действием CRF на преганглионарные нейроны парасимпатической нервной системы, расположенные в сакральном отделе спинного мозга, причем данный эффект опосредован CRF1-рецепторами.

Наши опыты показали, что психогенный стресс, моделируемый на кролике путем жесткой фиксации животного к станку за лапы в положении на спине, вызывает преимущественно торможение моторики желудочно-кишечного тракта. Стресс тормозил СА антрального и пилорического отделов желудка, подвздошной, слепой кишки и проксимального отдела толстой кишки. Усиление СА отмечено в двенадцатиперстной, тощей кишке и в дистальном отделе толстой кишки, однако и здесь усилению СА предшествовала фаза торможения СА длительностью от 5 мин в двенадцатиперстной кишке до 15–30 мин в тощей и толстой кишке.

Результаты проведенных исследований позволили заключить, что основным механизмом торможения СА в желудочно-кишечном тракте при психогенном стрессе является активация неадренергических тормозных нейронов энтеральной нервной системы, которая обусловлена возбуждением преганглионарных волокон парасимпатической нервной системы. Центрогенная активация преганглионарных холинергических нейронов может осуществляться за счет воздействия на них CRF. Другим тормозным механизмом является « α -адренергическое» торможение, вызванное прямым действием циркулирующих в крови «стрессорных» катехоламинов на α -адренорецепторы гладкомышечных клеток. Принимая во внимание данный механизм, следует отметить, что он обуславливает торможение моторики кишечника лишь в начальной фазе стрессорной реакции. Усиление сократительной активности в проксимальной части двенадцатиперстной кишки, вызвано, по-видимому, прямым возбуждающим действием на гладкие мышцы кишки стрессорного фактора гормональной природы. В то же время усиление СА в дистальной части двенадцатиперстной кишки, как и в тощей кишке, обусловлено стимуляцией возбуждающих β -адренорецепторов холинергических нейронов энтеральной нервной системы циркулирующими в крови «стрессорными» катехоламинами. Усиление СА в дистальном отделе толстой кишки является, по-видимому, результатом центрогенной стимуляции преганглионарных парасимпатических нейронов стрессорным фактором гормональной природы, а именно CRF, с последующей активацией эффекторных холинергических нейронов энтеральной нервной системы.

По современным представлениям, в патогенезе язвы желудка играют роль такие факторы, как погрешности в питании, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, воспалительный процесс и тканевая гипоксия в результате системных или микроциркуляторных нарушений кровоснабжения слизистой оболочки. Определенную роль отводят инфекционному фактору, *Helicobacter pylori*. В ряду патогенетических факторов язвообразования рассматривают и нарушение моторики гастродуоденальной зоны, проявляющееся дуоденогастральным рефлюксом. Термин «дуоденогастральный рефлюкс» подразумевает заброс в полость желудка щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки, основными компонентами которого являются желчные кислоты и лизолецитин, способные оказывать повреждающее воздействие на слизистую оболочку желудка. Общеизвестно патогенетическое значение стресса в развитии язвенной болезни.

Заключение. В наших исследованиях показано, что при психогенном стрессе у кроликов имеет место торможение моторной активности антрального отдела желудка при одновременном ее усилении в двенадцатиперстной кишке. Такого рода дискоординация моторики гастродуоденальной зоны может приводить к нарушению эвакуации содержимого желудка и забросу содержимого двенадцатиперстной кишки в желудок, т. е. к дуоденогастральному рефлюксу. Полученные данные позволили заключить, что вызываемый стрессом дуоденогастральный рефлюкс может быть одним из путей реализации патогенного потенциала стресса в язвенном поражении слизистой оболочки желудка.

Литература

1. Mistaen W., Blockx P., Van Hee R. et al. The effect of stress on gastric emptying rate measured with radionuclide tracer // Hepatogastroenterol.— 2002.— Vol. 49.— P. 1457–1460.
2. Tache Y., Martinez V., Million M., Rivier J. Corticotropin-releasing factor and the brain-gut motor responses to stress // Canad. J. Gastroenterol.— 1999.— Vol. 13.— P. 18A–25A.
3. Tache Y., Martinez V., Million M., Wang L. Stress and the gastrointestinal tract III. Stress-related alteration of gut motor function; role of brain corticotropin-releasing factor receptors // Am. J. Physiol.— 2001.— Vol. 280.— P. G173–G177.
4. Enck P., Holtmann G. Stress and gastrointestinal motility in animals: a review of the literature // J. Gastrointest. Motil.— 1992.— Vol. 1.— P. 83–90.
5. Tache Y., Bonaz B. Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function // J. Clin. Invest.— 2007.— Vol. 117.— P. 33–40.
6. Datta U. K. Effect of heat stress on gastrointestinal motility in young albino rats // Indian J. Physiol. Pharmacol.— 2001.— Vol. 45.— P. 222–226.
7. Gue M., Fioramonti J., Bueno L. Comparative influences of acoustic and cold stress on gastrointestinal transit in mice // Am. J. Physiol.— 1987.— Vol. 253.— P. G124–G128.
8. Muraoca M., Mine K., Kubo C. A. Study of intestinal dysfunction induced by restraint stress in rats // Scand. J. Gastroenterol.— 1998.— Vol. 33.— P. 806–810.
9. Williams C. L., Villar R. G., Peterson J. M., Burks T. F. Stress-induced changes in intestinal transit in the rat: a model for irritable bowel syndrome // Gastroenterol.— 1988.— Vol. 94.— P. 611–621.

10. Muelas M. S., Ramirez P., Parilla P. et al. Vagal system involvement in changes in small bowel motility during restraint stress: an experimental study in the dog // *Brit. J. Surg.*— 1993.— Vol. 80.— P. 479–483.
11. Wittman T., Crenner F., Angel F. Long-duration stress. Immediate and late effects on small and large bowel motility in rat // *Dig. Dis. Sci.*— 1990.— Vol. 35.— P. 495–500.
12. Березина Т. П., Овсянников В. И. Изменения сократительной активности гастродуоденальной и илеоцекальной зон при стрессе у кроликов // *Бюл. экспер. биол. мед.*— 2001.— Т. 132.— С. 138–141.
13. Березина Т. П., Овсянников В. И. О механизмах торможения сократительной активности гастродуоденальной зоны при психогенном стрессе у кроликов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 2007.— Т. 93.— С. 76–89.
14. Berezina T. P., Ovsiannikov V. I. Mechanism for the inhibition of contractile activity of the gastric antrum and pylorus in rabbits during psychogenic stress // *Bull. Exp. Biol. Med.*— 2009.— Vol. 147.— P. 296–300.
15. Овсянников В. И., Березина Т. П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной кишки при эмоциональном стрессе у кроликов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 2006.— Т. 92.— С. 852–862.
16. Овсянников В. И., Березина Т. П. Влияние психогенного стресса на сократительную активность тонкой кишки у кроликов до и после блокады М- или Н-холинорецепторов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 2007.— Т. 93.— С. 1263–1274.
17. Овсянников В. И., Березина Т. П. О механизме усиления сократительной активности двенадцатиперстной и тощей кишки при психогенном стрессе у кроликов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 2008.— Т. 94.— С. 689–699.
18. Ovsiannikov V. I., Berezina T. P. Different mechanisms of intensification of contractile activity in the proximal and distal portions of the duodenum in psychogenic stress in rabbits // *Bull. Exp. Biol. Med.*— 2010.— Vol. 150.— P. 668–672.
19. Березина Т. П., Овсянников В. И. Механизм торможения сократительной активности тощей и подвздошной кишки при психогенном стрессе у кроликов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 2009.— Т. 95.— С. 639–651.
20. Berezina T. P., Ovsiannikov V. I. Changes in contractile activity of the duodenum, jejunum, and ileum under conditions of psychogenic stress in rabbits // *Bull. Exp. Biol. Med.*— 2011.— Vol. 151.— P. 560–563.
21. Березина Т. П., Овсянников В. И. Механизмы торможения сократительной активности илеоцекальной зоны у кроликов при психогенном стрессе // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 2005.— Т. 91, № 8.— С. 893–902.
22. Березина Т. П., Овсянников В. И. Изменения сократительной активности толстой кишки при психогенном стрессе у кроликов до и после блокады М- и Н-холинорецепторов и β -адренорецепторов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 2011.— Т. 97.— С. 72–82.
23. Овсянников В. И., Березина Т. П. Стрессорное торможение сократительной активности подвздошной, слепой и толстой кишки у кроликов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 2001.— Т. 87.— С. 1393–1401.
24. Ovsiannikov V. I., Berezina T. P. Changes of contractile activity of rabbit colon under stress conditions and during post-stress period before and after blockade of muscarinic and nicotinic receptors // *Bull. Exp. Biol. Med.*— 2013.— Vol. 155.— P. 183–186.
25. Овсянников В. И., Шемеровский К. А. Влияние иммобилизационного стресса на гастродуоденальную миоэлектрическую активность кроликов // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 1996.— Т. 82.— С. 131–142.
26. Филаретов А. А., Филаретова Л. П., Богданов А. И. Многонейронная активность паравентрикулярного ядра гипоталамуса при возбуждении и торможении гипофизарно-адренкортикальной системы // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.*— 1985.— Т. 71.— С. 1057–1061.
27. Pacak K., Palkovits M., Yadid G. Heterogeneous neurochemical responses to different stressors: a test of Selye's doctrine of nonspecificity // *Am. J. Physiol.*— 1998.— Vol. 275.— P. R1247–R1255.
28. Овсянников В. И. Нейромедиаторы и гормоны в желудочно-кишечном тракте (интегративные аспекты).— СПб., 2003.
29. Martinez V., Wang L., Rivier J., Grigoriadis D., Tache Y. Central CRF, urocortins and stress increase colonic transit via CRF1 receptors while activation of CRF2 receptors delays gastric transit in mice // *J. Physiol.*— 2004.— Vol. 556.— P. 221–234.
30. Tache Y. Corticotropin releasing factor receptor antagonists: potential future therapy in gastroenterology? // *Gut.*— 2004.— Vol. 53.— P. 919–921.
31. Zorilla E. P., Tache Y., Koob G. F. Nibbling at CRF receptor control of feeding and gastrointestinal motility // *Trends Pharmacol. Sci.*— 2003.— Vol. 24.— P. 421–427.
32. Овсянников В. И. Механизмы реализации патогенного потенциала стресса // *Мед. акад. журн.*— 2010.— Т. 10.— С. 21–29.
33. Ovsiannikov V. I., Berezina T. P. Pathogenic potential of psychogenic stress in gastric mucosal injury // *Cell/Tissue Injury and Cytoprotection / Organoprotection in the Gastrointestinal tract. Mechanisms, Prevention and Treatment.* Karger.— 2012.— P. 134–141.

Поступила в редакцию: 13.10.2014 г.

Контакт: Овсянников Владимир Иванович, тел.: (812) 234-06-70

Сведения об авторах:

Овсянников Владимир Иванович — д.м.н., профессор, заведующий отделом физиологии висцеральных систем ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН». Санкт-Петербург, тел.: (812) 234-06-70;

Березина Татьяна Павловна — к.м.н., старший научный сотрудник отдела физиологии висцеральных систем ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН». Санкт-Петербург, тел.: (812) 234-06-70;

Шемеровский Константин Александрович — д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела физиологии висцеральных систем ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН». Санкт-Петербург, тел.: (812) 234-06-70.

УДК 616.72-002.77-085.276.3:616-097(04)

АНТИТЕЛА К HNRNP (RA33) У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

¹П. А. Олейник, ¹А. Л. Маслянский, ²С. В. Лапин, ²А. В. Мазинг, ³академик РАН В. И. Мазуров

¹Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

ANTI-HNRNP (RA33) ANTIBODY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

¹P. A. Oleinik, ¹A. L. Maslyanskiy, ²S. V. Lapin, ²A. V. Mazing, ³acad. RAS V. I. Mazurov

¹Almazov Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

²First St. Petersburg Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia

³North Western State Medical University of Nominative of Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее распространенным аутоиммунным ревматологическим заболеванием. В статье обсуждаются проблемы диагностики РА в связи с ограниченной чувствительностью применяемых в настоящее время иммунологических маркеров. Представлены данные о строении, функциях, патогенетической значимости, методах и частоте выявления аутоантител (ААТ) к ядерному антигену RA33 при ревматологических заболеваниях.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, иммунологическая диагностика, аутоантитела, ревматоидный фактор, антицитруллиновые антитела, RA33.

Rheumatoid arthritis (RA) is a most common autoimmune rheumatological disease. The problems of diagnosing RA connected with currently used immunological markers with limited sensitivity are discussed in the article. The following data is presented: the structure, functions, pathogenic significance, methods and frequency of detecting the autoantibodies (AAB) to nuclear antigen RA33 within rheumatic diseases.

Key words: rheumatoid arthritis, immunologic diagnostics, autoantibodies, rheumatoid factor, anti-citrulline antibodies, RA33.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением суставов по типу деструктивно-эрозивного полиартрита [1]. РА является наиболее распространенным аутоиммунным ревматологическим заболеванием, которое ассоциировано с продукцией широкого спектра аутоантител (ААТ) различной специфичности. Продукция ААТ — основное патогенетическое звено РА, их выявление имеет важное диагностическое значение и входит в современные классификационные критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов [2].

На сегодняшний день основные иммунологические маркеры диагностики РА — это ревматоидный фактор (РФ), присутствующий в классификационных критериях РА еще в пересмотрах 1958, 1987 и 2010 года, и антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), вошедшие только в последний пересмотр классификационных критериев РА 2010 года. [3–5].

Под термином «ревматоидный фактор» понимают ААТ классов IgG, IgA, IgM, распознающие Fc-фрагмент IgG [6]. Помимо диагностической функции, выявление этих ААТ позволяет выделять серопозитивную и серонегативную формы болезни. К другому семейству ААТ относят АЦЦП, которые распознают эпитопы синтетического антигена-циклического цитруллинирующего пептида [7], синтезированного С. А. Schellekens, антигенные детерминанты филагрина и других белков, содержащих атипичную аминокислоту цитруллин. В естественных условиях основными аутоантигенами АЦЦП являются цитруллинированный виментин, фибриноген и SA-антиген [34]. Предполагается, что процессы цитруллинирования при участии фермента пептидиларгининдеиминазы (РАД) играют важнейшую роль в механизмах образования неоантигенов у больных РА. Так, при РА в воспаленном суставе активен фермент РАД4, источником которого выступают нейтрофильные гранулоциты.

Существует множество исследований, которые сравнивают клинико-диагностическую информатив-

Таблица 1

Антигены аутоантител, встречающихся при ревматоидном артрите [36]

Показатель	Антигены, распознаваемые аутоантителами									
	IgG	BiP/ρ68	ρ205	hnRNPA2 белок (RA33)	Кальпастатин	Кальретикунин	Цитруллинсодержащий белок	Рho-/flaggrin (APF, A)	Sa	
Молекулярная масса, кДа	146,000, 170,000	68	205	33	72,000, 110,000	51,000		42,000, 200,000–400,000	500,000	
Клеточная локализация	Мембрана	Ядро	Нет данных	Ядро, hnRNP	Цитоплазма	Цитоплазма ядро	Искусственное происхождение	Нет данных	Нет данных	
Чувствительность	68%	66%	Нет данных	35%	46%	Нет данных	76%	37–91%	43%	
Специфичность	76%	99%	Нет данных	69%	71%	Нет данных	96%	66–95%	78%	

ность РФ и АЦЦП. При приблизительно одинаковой достаточно высокой чувствительности (75–90%) выявление АЦЦП обладает более высокой специфичностью (96–100%), нежели РФ (85–90%) [8]. Согласно другим оценкам, чувствительность обоих маркеров не превышает 60–80% [9].

Обычно РФ и АЦЦП расценивают в качестве «независимых» маркеров заболевания. Однако, несмотря на различную природу распознаваемых ими антигенов, и РФ, и АЦЦП в большинстве случаев обнаруживаются совместно в подгруппе больных РА, характеризующихся тенденцией к более быстрому и значимому эрозивному поражению суставов [35]. По различным оценкам, эта группа составляет около 80% больных РА. Остальные 20% пациентов страдают РА серонегативным по РФ и АЦЦП, который, как правило, характеризуется более мягким течением. В связи с отсутствием специфического биологического маркера заболевания у таких больных, существует проблема диагностики серонегативных форм РА.

Наряду с РФ и АЦЦП, у больных РА обнаруживается достаточно широкий спектр других ААТ, распознающих цитруллинсодержащие эпитопы в составе других белков, в том числе цитруллинированную альфа-енолазу, цитруллинированный виментин и некоторые другие. Кроме того, при РА отмечаются ААТ к ядерным белкам, прежде всего к Ro/SS-A и RA33-антигенам [10], и ряд других ААТ, о значении которых в патогенезе данного заболевания известно существенно меньше. Характеристики основных ААТ, выявленных к настоящему времени у больных РА, представлены в табл. 1.

Предполагается, что расширение спектра ААТ, определяемых у больных РА в клинической практике, повысит информативность иммунологического обследования больных. Выявление «минорных» ААТ в перспективе может улучшить раннюю диагностику заболевания, прежде всего за счет выявления так называемых «серонегативных» форм заболевания, при которых не обнаружено основных ААТ, таких как РФ и АЦЦП. Наличие специфического биомаркера при этой клинико-иммунологической форме РА позволит выявить существование уникальных клинико-иммунологических взаимосвязей или даже синдромов, что может привести к усовершенствованию методов оценки активности заболевания, а также прогнозирования его течения и ответа на терапию [10]. По совокупности параметров, в том числе степени изученности, чувствительности, специфичности, методах выявления, доступных в клинико-диагностических лабораториях на сегодняшний день антитела к RA33 антигену представляют наибольший интерес для ревматологов.

Строение и функции антигенов, распознаваемых аутоантителами к RA33. Антигенами ААТ к RA33 являются белки из семейства гетерогенных ядерных рибонуклеопротеинов (heterogenous nuclear ribonucleoproteins, англ. — hnRNP), а именно — hnRNP A2, A2/B1 и B2.

Гетерогенные ядерные рибонуклеопротеины представляют собой обширное семейство, включающее не менее 30 РНК-связывающих белков, которые являются крупными структурами

и относятся к числу наиболее распространенных белков в ядре эукариотической клетки. Рибонуклеопротеиновые белки входят в сложные рибонуклеопротеиновые комплексы из белков и гетерогенных ядерных РНК, которые представляют собой транскрипты РНК-полимеразы II. Благодаря своей распространенности подсемейство hnRNP A/B составляет до 60% от всех рибонуклеопротеиновых белков клетки.

Между собой различные гетерогенные ядерные рибонуклеопротеины имеют сходную структуру и содержат 2 РНК-распознающие последовательности, за которыми следует обогащенный глицином домен. Основные рибонуклеопротеины имеют в своем строении элементы, структурно похожие на гистоновые белки нуклеосом, что, по-видимому, позволяет предохранить РНК от ферментативного разрушения [11].

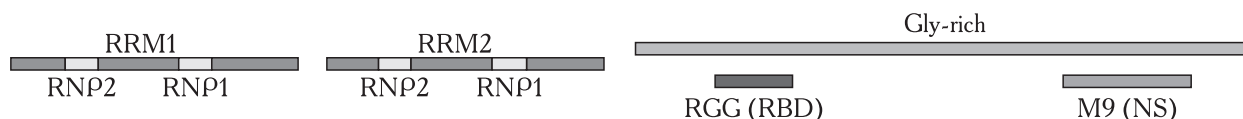


Рис. 1. Строение hnRNP [42]. RRM — участок, распознающий РНК, RBD — РНК-связывающий участок, Gly-rich — обогащенный глицином домен.

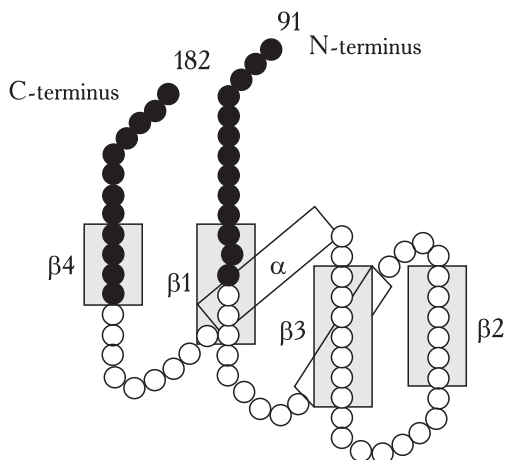


Рис. 2. Пространственное строение hnRNP [12]. C-terminus — С-концевой участок, N-terminus — N-концевой участок.

Различные представители семейства различаются, прежде всего, по строению аминокислотной последовательности в С-концевых и N-концевых участках молекулы, идентичность доходит до 80%, а также молекулярной массе. Типичная структура hnRNP представлена на рис. 1 и 2.

В настоящее время ААТ к hnRNP принято обозначать как анти-hnRNP, далее следует буква, обозначающая один белок (простой) или группу белков (сложные). Например, антитела к белку А1, будут называться анти-hnRNP А1, а сложные, например к комплексу белков А2/В, как анти-hnRNP А2/В, и т. д. Буквенные обозначения присваиваются в алфавитном порядке, в соответствии с молекулярной

массой соответствующих антигенов (в порядке ее увеличения), начиная с hnRNP-A1 (34 кДа) до hnRNP-U (120 кДа). Из этого комплекса 6 белков семейства, а именно — А1, А2, В1, В2, С1 и С2, были названы «основными» белками. Они структурно связаны, и их молекулярная масса составляет 34–43 кДа [12, 13] (табл. 2). Среди всех рибонуклеопротеинов ААТ против hnRNP А2, А2/В1 и В2 являются наиболее изученными и исторически обозначаются как «РА33 комплекс».

Следует отметить, что hnRNP А2 и hnRNP В1 и В2 являются особенно близкими в антигенном отношении, поскольку белки В1 и В2 являются сплайсформами белка А2, и по структуре, например, белок В1 отличается от А1 лишь наличием дополнительных 12 аминокислот.

Таблица 2

Антигены аутоантител комплекса hnRNP [38]

Название антигена	Молекулярная масса антигена, кДа
A1	34
A2	52
A2/B1 и B2	37
C1/C2	43
D1/D2	37
E1/E2	38
F	46
G	48
H/H1	49
I	51
K	57
L	60
M	77
P2	53
R	82
U	89

Основными функциями hnRNP является участие в процессах транспорта РНК, её посттранскрипционной модификации (сплайсинг), транспорт РНК в цитоплазму, поддержание целостности теломер и репарации ДНК, процессов онкогенеза. Однако до конца точные функции различных представителей данного семейства остаются недостаточно изученными.

Предполагаемая патогенетическая значимость аутоантител к RA33 антигену при ревматоидном артрите. Применительно к патогенезу РА, представляют интерес данные о выявлении ААТ у животных моделей данного заболевания. Так, у крыс на лабораторной модели пристан-индуцированного артрита ААТ к RA33 (hnRNP A2) могут быть обнаружены до манифестации суставного синдрома. При этом их выявление коррелирует с избыточной экспрессией hnRNP A2 в синовиальной оболочке. В то же время подавление экспрессии hnRNP A2, с использованием липосом, нагруженных антисмысловой РНК, позволяло предупредить возникновение заболевания. На этой же модели было продемонстрировано существование аутореактивных Т-лимфоцитов, сенситизированных к hnRNP A2, которые также возникали за несколько дней до манифестации клинических проявлений заболевания [27, 28].

Также ААТ к RA33 были обнаружены и на другой модели РА — у мышей, трансфицированных геном человеческого фактора некроза опухоли альфа (TNF α), у которых гиперэкспрессия данного цитокина приводит к спонтанному развитию симметричного эрозивного полиартрита, напоминающего РА [26]. Однако в этом случае ААТ были выявлены позже, уже после манифестации суставных проявлений патологии. Как и в случае ранее описанной модели, манифестация синовита сопровождалась повышенной экспрессией hnRNP A2 клетками синовиальной оболочки.

Один из возможных механизмов патогенеза, связанный с АТ к RA33, предполагает активацию иммунными комплексами, содержащими данные АТ и соответствующие рибонуклеопротеины. TLR-рецепторов (toll-like receptors, TLR) 9-го типа.

Методы выявления аутоантител к RA33. До настоящего времени основным методом выявления АТ к RA33 антигену остается иммуноблот (или Вестерн-блот). Метод характеризуется высокой специфичностью, однако достаточно трудоемок для в рутинного использования. Следует отметить, что до настоящего времени недоступны коммерческие лабораторные наборы для определения hnRNP A2 данным методом. Тем не менее, большинство опубликованных работ по данной тематике выполнены именно с использованием методики иммуноблота.

Создание рекомбинантных белков — компонентов hnRNP — открыло возможность для разработки тест-систем, построенных на принципе иммуноферментного анализа (ИФА), что в перспективе может упростить и существенно удешевить детекцию данных АТ. Первая коммерческая ИФА тест-система рекомендованная для клинического использования, которая основана на рекомбинантном анти-

гене hnRNP A2, (IMTEC-RA33-Antibodies), была выпущена компанией IMTEC GmbH.

Клиническое значение аутоантител к hnRNP при ревматологических заболеваниях. Первые описания АТ к hnRNP при различных аутоиммунных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка и смешанные заболевания соединительной ткани датируются в конце 1980-х годов (табл. 3).

Первоначально АТ к неизвестному ранее антигену, содержащемуся в экстрактах клеточных ядер (клеточная линия HeLa) были выявлены Hassfeld и соавт. в сыворотке крови, а также синовиальной жидкости больных РА в 1989 году. Авторами был использован метод иммуноблота, что позволяло определять одновременно широкий спектр АТ к белкам ядра клетки. Это обеспечивало высокую специфичность метода. Обозначение RA33 было присвоено выделенному антигену (и, соответственно, вновь идентифицированным АТ) в связи с первоначально не вполне корректно определенной молекулярной массой, которая была ошибочно измерена как 33 кДа.

Последующие исследования позволили идентифицировать выделенный аутоантиген как hnRNP-A2 комплекс, а также подтвердить его достаточно высокую специфичность при РА. Однако было установлено, что ААТ к RA33 аутоантигену также с высокой частотой, порядка 30%, обнаруживаются у больных системной красной волчанкой (СКВ) и системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ).

Интерес к RA33, как к потенциально полезному маркеру раннего РА, существенно возрос в середине двухтысячных. В это время были опубликованы две классические работы, выполненные австрийскими исследователями под руководством Gunter Stainer и Josef Smolen. Авторами было проведено проспективное наблюдение когорты 200 больных недифференцированным артритом. Критериями включения в исследование служили длительность симптомов не более 3 месяцев, наличие нетравматического синовита как минимум одного сустава, повышение уровней СОЭ либо СРБ. Определение АТ проводилось методом Вестерн-блота, с помощью которого определялись АТ к рекомбинантному A2 hnRNP антигену.

Через 1 год наблюдения диагноз РА мог быть установлен 102 пациентам, недифференцированный артрит — 37 пациентам у остальных больных было диагностировано другое ревматологическое заболевание. Чувствительность RA33 как диагностического маркера составила 28% при диагностической специфичности 90%. Для сравнения, соответствующие данные для РФ составили 55% и 89%, АЦЦП — 41% и 98%. Была отмечена значимая взаимосвязь между

Таблица 3

Первые данные, полученные о выявлении аутоантител к белкам hnRNP-комплекса (RA33)

Показатель	Автор, год			
	Hassfeld et al., 1989	Steiner C. et al., 1992	Fritzieleretal, 1984	Zoualietaal, 1984
Встречаемость аутоантител	У 34/95 больных РА, 1/170 контрольной группы (СКВ (1/40), отсутствовали при АС, ПсА, СШ, у здоровых)	У 10/30 больных РА (33%), 2/10 больных СКВ (20%), 4/10 больных СЗСТ (40%), отсутствовали в группе контроля	У 32/32 больных СЗСТ	СКВ, РА, СЗСТ, отсутствовали у здоровых доноров
Аутоантиген	A2/B	A2	A1	A1
Метод детекции	Иммуноблот	Иммуноблот	Иммуноблот	Не идентифицирован Контриммуноэлектрофорез, ИФА
Источник	[17]	[25]	[14]	[15, 16] [37]

Примечание. РА — ревматоидный артрит; СКВ — системная красная волчанка; СШ — синдром Шегрена; ССД — системная склеродермия; СЗТ — системные заболевания соединительной ткани; ПсА — псориатический артрит; АС — анкилозирующий спондилоартрит.

обнаружением АЦЦП и РФ, тогда как АТ к RA33 с одинаковой частотой обнаруживались у больных РА, независимо от наличия как РФ, так и АЦЦП. Позитивными только по ААТ к RA33 оказались 13% пациентов. Кроме того, было установлено, что присутствие ААТ к RA33 ассоциировалось с более выраженным ответом на базисную терапию (оценено по динамике индекса DAS28), а также менее выраженной динамикой рентгенологического прогрессирования. При наблюдении в динамике отмечалось некоторое уменьшение частоты выявления АТ к RA33 антигену (с 28% до 23% больных) [23, 24].

Также существуют данные, что у некоторых больных РА данные ААТ могут выявляться до манифестации суставных проявлений заболевания [6].

Последующие работы не в полной мере подтвердили данные о высокой специфичности ААТ к RA33 для больных РА. Так, группой бельгийских исследователей была оценена частота выявления ААТ к hnRNP A1, B1 (RA33), C1, E1, F, Gi, H1, I, K и P2 с использованием методов Вестерн-блоттинга и ИФА у 298 больных ревматологическими заболеваниями (71 больной СКВ, 58 больных системной склеродермией (ССД), 56 больных болезнью Шегрена, 29 больных дерматомиозитом, 18 больных полимиозитом, 47 больных РА, 19 больных СЗСТ. Контролем служили 106 больных синдромом хронической усталости. ААТ к hnRNP B1 (RA33) были выявлены у 17% больных РА, 11,3% больных СКВ, 26,3% СЗСТ, но также 15,5% больных системной склеродермией, 11,1% больных полимиозитом, 34,5% больных дерматомиозитом, 50% больных болезнью Шегрена. В группе контроля данные аутоантитела были обнаружены лишь у 2,8% пациентов [6].

Нами ранее при оценке частоты выявления аутоантитела к hnRNP A2 (RA33) у 253 больных РА (ИФА, (IMTEC-RA33-Antibodies, HUMAN GmbH) в сравнении с 82 пациентами из группы сравнения (больные остеоартрозом, спондилоартритами, СКВ, подагрой), а также 10 здоровыми лицами контрольной группы, были выявлены следующие факты. Чувствительность ААТ к RA33 составила 31%, специфичность 87,9%. Помимо больных РА, данный маркер выявлялся у 50% больных СКВ. Однако в группе из 72 пациентов, страдавших спондилоартритами, микрокристаллическими артритами и остеоартрозом, диагностические титры исследуемого маркера были выявлены у 7 пациентов. В контроле ААТ к RA33 не обнаруживались. Частота обнаружения ААТ к RA33 достоверно не различалась в группах серопозитивных и серонегативных по РФ и АЦЦП больных. У пациентов с ранним РА (120 человек) данный маркер был выявлен достоверно чаще, чем при длительном его течении [10].

Сравнение результатов, полученных нами при выявлении ААТ к RA33 к hnRNP A2 и к hnRNP B1 (тест-система разработана Medipan GmbH, Germany, любезно предоставлена разработчиком — проф. Dirk Roggenbuck),

позволило при обследовании 299 больных РА выявить слабую, но высокозначимую положительную коррелятивную взаимосвязь между изучаемыми параметрами: коэф. Спирмена $r=0,209$, 95% доверительный интервал: 0,098–0,315, $p<0,001$).

В дальнейшем при использовании данной тест-системы аутоантитела к hnRNPВ1 были выявлены у 24 из 165 больных РА (14,5%), 6 из 58 больных анкилозирующим спондилоартритом (АС) (10,3%), 11 из 65 больных ССД (16,9%), 4 из 50 больных СКВ (8%), 1 из 17 больных болезнью Шегрена (5,9%), 1 из 42 больных ювенильным хроническим артритом (ЮХА) (2,4%), 2 из 174 больных группы контроля (здоровые доноры и больные бессимптомным атеросклерозом). Подтверждено отсутствие корреляционной взаимосвязи между уровнями аутоантител к РА33 антигену, с одной стороны, и уровнями РФ и АЦЦП — с другой, что подчеркивает независимый характер данного маркера. У больных РА уровни аутоантител к hnRNPВ1 значимо отрицательно коррелировали с длительностью заболевания [18].

Представляют интерес полученные недавно данные южнокорейских исследователей. При оценке содержания аутоантител класса IgA к антигенному комплексу hnRNP A2/B1 (с использованием методов Вестерн-блоттинга и ИФА), аутоантитела были обнаружены у 25 из 30 больных болезнью Бехчета (83,3%), 4 из 30 больных СКВ (13,3%), 8 из 30 больных РА (26,7%), 9 из 30 больных болезнью Такаюсу (30%) [30]. Выявление аутоантител к hnRNP A2/B1 у больных системными васкулитами (болезнь Такаюсу, болезнь Бехчета) в сочетании с обнаружением значимой экспрессии данного белка эндотелиоцитами позволили высказать предположение о возможном участии данного семейства аутоантител в механизмах повреждения сосудистой стенки.

Несмотря на то, что в настоящее время мнение о ААТ к РА33 как о диагностическом маркере, ассоциированном прежде всего с РА, СКВ и СЗСТ, разделяется большинством авторов, вопрос о его диагностической специфичности не решен окончательно. До сих пор имеется слишком мало данных о клиническом значении этих ААТ при РА, СКВ и СЗСТ. Единичные работы указывают на существование прямой взаимосвязи между выявлением анти-А2/РА33 ААТ и развитием эрозивных изменений у пациентов с СКВ и ССД [19, 31, 20]. Однако результаты недавно проведенных на высоком методическом уровне проверочных исследований у больных СКВ, используемых для оценки степени выраженности эрозивного поражения суставов магнитно-резонансной томографии, не подтверждают наличие данной закономерности [32]. У больных РА, как указывалось выше,

выявление ААТ к РА33 является скорее предиктором более мягкого течения заболевания.

Клиническое значение ААТ к hnRNP, содержащих иные, нежели А2/В1/В2 белки, изучено еще меньше, чем анти-РА33.

А1/А1 белок. Гетерогенный ядерный рибонуклеопротеин А1 также является одним из основных белков эукариотической клетки, связывающих пре-мРНК. По данным немногочисленных исследований, частота встречаемости анти-hnRNP А1 при РА, СКВ и СЗСТ коррелирует с таковой анти hnRNPА2/В [17]. Этот вывод не удивителен, если учесть, что главный аутореактивный эпитоп расположен в пределах N-концевого домена этих белков, и имеет похожее строение. Наряду с этим, имеется единичное сообщение о повышенной частоте встречаемости данного маркера у пациентов с псориазом. Это хорошо соотносится с данными о повышенной экспрессии hnRNP А1 в тканях псориазической бляшки [33].

С-белок. Белки С1 и С2 с молекулярной массой 43 кДа практически идентичны, и их структура сходна с другими белками комплекса hnRNP за исключением дополнительной 13-аминокислотной вставки в структуру С2. АТ к hnRNPС1 и С2 были найдены в сыворотке крови пациента с необычным сочетанием ССД и псориазического артрита, больной с сочетанием псориаза и полимиозита, пациента с неидентифицированным олигоартритом [38]. Четких данных о встречаемости антител С1/С2 при ревматологических заболеваниях в настоящее время не получено.

К-белок. При анализе данных, полученных с использованием рекомбинантных hnRNPК антигенов у 350 больных с различными ревматическими заболеваниями, анти-hnRNPК были обнаружены у 44% больных СКВ, 18% СЗСТ, 14% РА и у 5–11% пациентов с другими ревматическими заболеваниями [38, 39].

І-белок. Получены немногочисленные данные о выявлении АТ к hnRNPІ в сыворотке крови больных ССД, преимущественно страдающих лимитированной формой ССД (15 из 24), в случаях с диффузной формой ССД частота встречаемости ниже (7 из 16) [40].

R-белок. Ядерный антиген с молекулярной массой 82 кДа, известный как hnRNP R. Описаны случаи выявления данного АТ к hnRNP R в сыворотке крови пациентов, предъявляющих жалобы на артралгии, миалгии, не страдающих ревматологическими заболеваниями, а также у больных хронической идиопатической крапивницей и при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы [41].

Заключение. В мировой и отечественной ревматологической практике накоплен определенный объем

экспериментальных и клинических данных о патогенетической роли и диагностической значимости ААТ к hnRNP, прежде всего hnRNP A2 и B1 (RA33) при РА. Патогенетические механизмы, объясняющие роль данных ААТ в развитии ревматических заболеваний, остаются невыясненными, а их более широкое клиническое применение сдерживается, отсутствием стандартного метода выявления данного семейства ААТ. Учитывая гетерогенность семейства hnRNP, диагностическая значимость зависит от выбора опти-

мальной мишени при различных нозологических формах. Это обуславливает большую важность дополнительных клинических и экспериментальных исследований как с целью уточнения чувствительности и специфичности лабораторных показателей, так и оценки их роли в патогенезе заболеваний. Эти исследования могут привести к появлению ценных диагностических маркеров, заполняющих пробелы клинической диагностики и прогнозирования, а также послужить инструментом для более глубокого понимания патогенеза РА.

Литература

1. Насонова В. А. Справочник по ревматологии. — 2-е изд. — Л.: Медицина, 1983. — С. 25.
2. Маслянский А. Л., Мазуров В. И., Зоткин Е. Г. и др. Анти-В-клеточная терапия аутоиммунных заболеваний // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9, № 1. — С. 15–34.
3. Bennett G. A., Cobb S., Jacox R. et al. Proposed diagnostic criteria for rheumatoid arthritis // Bull. Rheum. Dis. — 1956. — Vol. 7. — P. 121–124.
4. Arnett F. C., Edworthy S. M., Bloch D. A., McShane D. J., Fries J. F., Cooper N. S., Healey L. A., Kaplan S. R., Liang M. H., Luthra H. S. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis // Arthr. Rheum. — 1988. — Vol. 31. — P. 315–324.
5. Aletaha D., Neogi T., Silman A. J. et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69. — P. 1580–1588.
6. Лапин С. В., Толоян А. А. Иммунологическая лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний. — СПб.: Человек, 2010. — 272 с.
7. Лапин С. В., Маслянский А. Л. Лабораторная диагностика ревматоидного артрита. Новые перспективы // Клинико-лабораторный консилум. — 2009. — Т. 1 (26). — С. 69–74.
8. Niewold T. B., Harrison M. J., Paget S. A. Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis // QJM. — 2007. — Vol. 100 (4). — P. 193–201.
9. Emery P., Breedveld F. C., Dougados M. et al. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — P. 290–297.
10. Маслянский А. Л., Лапин С. В., Мазинг А. В. и др. Диагностическая значимость серологических маркеров ревматоидного артрита // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 5. — С. 20–24.
11. Lamond A. I. Functions of nuclear pre-mRNA/mRNA binding proteins / PremRNA Processing. Swanson M. S. // Berlin/Heidelberg // Mol. Cell. Biol. — 1998. — Vol. 18 (7). — P. 4141–4148.
12. Dreyfuss G., Pinol-Roma S., Burd C. G. HnRNP proteins and the biogenesis of mRNA // Annu. Rev. Biochem. — 1993. — Vol. 62. — P. 289–321.
13. Biamonti G., Ghigna C., Caporali R., Montecucco C. Heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hn-RNPs): An emerging family of autoantigens in rheumatic diseases // Clin. Exp. Rheumatol. — 1998. — Vol. 16. — P. 317–326.
14. Fritzler M. J., Ali R., Tan E. M. Antibodies from patients with mixed connective tissue disease react with heterogeneous nuclear ribonucleoprotein or ribonucleic acid (hnRNP/RNA) of the nuclear matrix // J. Immunol. — 1984. — Vol. 132. — P. 1216–1222.
15. Zouali M., Eyquem A. Antibodies to heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in sera from patients with rheumatic autoimmune diseases // J. Clin. Immunol. — 1984. — Vol. 4. — P. 9–219.
16. Hassfeld W., Steiner G., Hartmuth K. et al. Demonstration of a new antinuclear antibody (anti-RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. — 1989. — Vol. 32 (12). — P. 1515–1520.
17. Maslyanskiy A., Lazareva N., Olinek P. et al. Anti-hnRNP B1 (RA33) Autoantibodies Are Associated with the Clinical Phenotype in Russian Patients with Rheumatoid Arthritis and Systemic Sclerosis // J. Immunol. Res. — 2014. — P. 7.
18. Isenberg D. A., Steiner G., Smolen J. S. Clinical utility and serological connections of anti-RA33 antibodies in systemic lupus erythematosus // J. Rheumatol. — 1994. — Vol. 7 — P. 625–645.
19. Szkudlarek M., Klarlund M., Narvestad E. et al. // Rheumatology. — 2009. — Vol. 48 (8). — P. 920–925.
20. Weighardt F., Biamonti G., Riva S. Bioessays. The roles of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins (hnRNP) in RNA metabolism // Biochemical Journal Immediate Publication. — 1996. — Vol. 18. — P. 747–756.
21. Krecic A. M., Swanson M. S. HnRNP complexes: composition, structure, and function // Curr. Opin. Cell Biol. — 1999. — Vol. 11. — P. 363–371.
22. Nell-Duxneuner V., Machold K., Stamm T. et al. Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69. — P. 169–174.

23. *Nell P. K., Machold K. P., Stamm T. A. et al.* Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P. 1731–1736.
24. *Steiner G., Hartmuth K., Skriner K. et al.* Purification and partial sequencing of the nuclear autoantigen RA33 shows that it is indistinguishable from the A2 protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex // *J. Clin. Invest.* — 1992. — Vol. 90 (3). — P. 1061.
25. *Hayer S., Tohidast-Akrad M., Haralambous S. et al.* Aberrant expression of the autoantigen heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-A2 (RA33) and spontaneous formation of rheumatoid arthritis-associated anti-RA33 autoantibodies in TNF-alpha transgenic mice // *J. Immunol.* — 2005. — Vol. 175 (12). — P. 8327.
26. *Hoffmann M. H., Tuncel J., Skriner K. et al.* The rheumatoid arthritis-associated autoantigen hnRNP-A2 (RA33) is a major stimulator of autoimmunity in rats with pristane-induced arthritis // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 179 (11). — P. 7568.
27. *Hoffmann M. H., Skriner K., Herman S. et al.* Nucleic acid-stimulated antigen-presenting cells trigger T cells to induce disease in a rat transfer model of inflammatory arthritis // *J. Autoimmun.* — 2011. — Vol. 36 (34). — P. 288–300.
28. *Beerck K., Maes L., Bergh K. et al.* Targets of Autoantibodies in Systemic Rheumatic Diseases // *Heterogeneous Nuclear RNPs as arthritis & rheumatism.* — 2012. — Vol. 64. — P. 213–221.
29. *Sung Bin Cho, Keun Jae Ahn, Do Hee Kim. et al.* Identification of HnRNP-A2/B1 as a Target Antigen of Anti-Endothelial Cell IgA Antibody in Behçet's Disease // *Journal of Investigative Dermatology.* — 2012. — Vol. 132. — P. 601–608.
30. *Generini S., Steiner G., Miniati I. et al.* Anti-hnRNP and other autoantibodies in systemic sclerosis with joint involvement // *Rheumatology.* — 2009. — Vol. 48 (8). — P. 920.
31. *Ball E. M., Tan A. L., Fukuba E. et al.* A study of erosive phenotypes in lupus arthritis using magnetic resonance imaging and anti-citrullinated protein antibody, anti-RA33 and RF autoantibody status // *Rheumatology.* — 2014. — P. 20.
32. *Jones D. A., Yawalkar N., Suh K. Y. et al.* Identification of autoantigens in psoriatic plaques using expression cloning // *J. Invest. Dermatol.* — 2004. — Vol. 23 (1). — P. 93–100.
33. *Shilkina N. P., Luzinova M. S., Vinogradov A. A.* Anticitrullin antibodies-modern markers of rheumatoid arthritis // *Terapevticheskii arkhiv.* — 2011. — Vol. 83 (1). — P. 70–75.
34. *Nell-Dexneuner V., Machold K., Stamm T. et al.* Autoantibody profiling in patients with very early rheumatoid arthritis: a follow-up study // *Ann. Rheum.* — 2010. — Vol. 69. — P. 169–174.
35. *Stefan B., Engel J.-M., Gerd-Rudiger B.* The immunologic homunculus in rheumatoid arthritis // *Arthritis & rheumatism.* — 1999. — Vol. 12. — P. 2499–2506.
36. *Astaldi Ricotti G.C., Bestagno M., Cerino A. et al.* Antibodies to hnRNP core protein A1 in connective tissue diseases // *J. Cell. Biochem.* — 1989. — Vol. 40 (1). — P. 43.
37. *Caporali R., Bugatti S., Bruschi E.* Autoantibodies to heterogeneous nuclear ribonucleoproteins // *Lorenzo Cavagna Carlomaurizio Montecucco Autoimmunity.* — 2005. — Vol. 8 (1). — P. 25–32.
38. *Valai A., Belisova A., Hayer S., Hoefler E., Steiner G.* The RNA binding domains of hnRNP K contain major autoepitopes targeted by patients with SLE and other auto-immune diseases // *Ici/Focus Abstracts.* — 2004. — Abstract number 1148.
39. *Montecucco C., Caporali R., Cobianchi F., Biamonti G.* Identification of autoantibodies to the I protein of the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein complex in patients with systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 1996. — Vol. 39. — P. 1669–1676.
40. *Hassfeld W., Chan E., Mathison D. et al.* Molecular definition of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R (hnRNP R) using autoimmune antibody: Immunological relationship with hnRNP // *Nucleic. Acids. Res.* — 1998. — Vol. 26. — P. 439–445.
41. *Yaowu H., Ross S.* Nuclear functions of heterogeneous nuclear ribonucleoproteins A/B // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2009. — Vol. 66. — P. 1241.

Поступила в редакцию: 22.07.2014 г.

Контакт: Олейник Полина Андреевна. olejnik.polina@yandex.ru

Сведения об авторах:

Олейник Полина Андреевна — врач-ревматолог, аспирант, ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», ревматологическое отделение, Санкт-Петербург, e-mail: olejnik.polina@yandex.ru, тел.: +7 (931) 340-84-32;
Маслянский Алексей Леонидович — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ ревматологии, ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова», ревматологическое отделение, Санкт-Петербург, e-mail: esc_4@mail.ru, тел.: +7 (911) 925-07-92;

Лапин Сергей Владимирович — к.м.н., заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ по Молекулярной Медицине ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, e-mail: svlapin@mail.ru, тел.: +7 (812) 499-71-94;

Мазинг Александра Васильевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний, НМЦ по молекулярной медицине ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, e-mail: alex_mazing@mail.ru, тел.: +7 (812) 499-71-94;

Мазуров Вадим Иванович — профессор, академик РАН, заведующий кафедрой терапии и ревматологии им. Э. Э. Эйхвальда СЗГМУ им. И. И. Мечникова, главный терапевт Комитета по здравоохранению Правительства СПб, Санкт-Петербург, e-mail: maz.nwgm@mail.ru.

УДК 616.127-005.8

ВЛИЯНИЕ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИХ ЭНЗИМОВ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ВАРИАНТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

¹О. В. Мельниченко, ¹А. Г. Фролов, ²Ю. И. Стернин

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

THE IMPACT OF PROTEOLYTIC ENZYMES IN THE QUALITY OF LIFE AND OPTIONS REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹O. V. Melnichenko, ¹A. G. Frolov, ²Y. I. Sternin

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2013 г.

Целью данной работы явилось исследование клинико-патогенетических особенностей течения инфаркта миокарда и возможности медикаментозной коррекции данной патологии с применением протеолитических энзимов. Применение протеолитических энзимов (препарат Флогэнзим) на ранних этапах способствует коррекции и торможению структурно-функциональной перестройки миокарда. Концентрическое ремоделирование является преобладающим типом структурной трансформации миокарда левого желудочка. Кардиопротективный эффект системной энзимотерапии наиболее выражен в раннем постинфарктном периоде (до 3 мес), что сочетается с более высоким качеством жизни пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, постинфарктное ремоделирование, протеолитические энзимы, Флогэнзим.

The aim of this study was to investigate clinical and pathogenetic features of myocardial infarction, medical correction of this pathology using proteolytic enzymes. The use of proteolytic enzymes (drug Phlogenzym) in the early stages contributes to correction and inhibition of structural-functional restructuring of the heart. Concentric remodeling is the predominant type of structural transformation of the myocardium of the left ventricle. Cardioprotective effect of systemic enzyme therapy is most pronounced in the early post-infarction period (up to 3 months) that is combined with a higher quality of life for patients.

Key words: myocardial infarction, myocardial remodelling, proteolytic enzymes, Phlogenzym.

Введение. Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, особенно ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), значительная стоимость лечения декомпенсированных больных, а также высокий уровень смертности от ИБС и ХСН: на их долю приходится 53–55% в структуре общей смертности населения [1, 2] определяют повышенное внимание к проблеме сердечно-сосудистой патологии в России и в мире.

Инфаркт миокарда и постинфарктный кардиосклероз являются частой причиной развития сердечной недостаточности (СН), а также способствуют прогрессированию ее течения [3, 4].

Структурно-геометрические сдвиги и функциональная перестройка левого желудочка (ЛЖ) развиваются уже в первые часы после возникновения ИМ и в дальнейшем продолжают в виде прогрес-

сирующей дилатации камер сердца, изменений формы, массы и структуры ЛЖ [5–8]. Установлено, что процесс постинфарктного ремоделирования растянут во времени, во многом связан с хронической гиперактивацией нейрогуморальных систем и нередко ведет к изменению конфигурации ЛЖ, к приобретению им сферической формы вместо эллипсоидной в результате преобладания скорости дилатации над компенсаторной гипертрофией жизнеспособного миокарда [5]. В свою очередь, патологическое ремоделирование является основой для развития сердечной недостаточности (СН) и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

Причины, механизмы развития и последствия постинфарктного ремоделирования миокарда стали предметом пристального изучения в течение последнего десятилетия. Несмотря на наличие научных работ, посвященных разным аспектам процесса ремо-

делирования ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда, вопросы адаптации миокарда, взаимосвязи структурно-геометрических и функциональных изменений, сегментарной кинетики и клинической картины заболевания изучены явно недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Проблема совершенствования лечения ИБС и особенно фармакотерапии острого ИМ остается одной из самых актуальных в современной медицине. Фармакологическое воздействие на динамику постинфарктного ремоделирования может существенно улучшить клиническое течение заболевания. Имеются данные о важной роли в патогенезе острых форм ИБС системной воспалительной реакции и окислительного стресса, что делает перспективными попытки медикаментозной коррекции некоторых из этих факторов у пациентов с перенесенным ИМ [9, 10].

Развитие ИМ сопровождается активацией системы провоспалительных цитокинов и локальной воспалительной реакцией, повышением продукции острофазовых белков и компонентов системы комплемента, С-реактивного белка, а также стимуляцией макрофагов, участвующих в элиминации тканевого детрита [11]. При сопоставлении различных неспецифических показателей воспаления и некроза большинство авторов отмечают, что СРБ в сыворотке больных ИМ встречается чаще, чем лейкоцитоз, увеличение СОЭ, повышение температуры тела и предлагают использовать его как маркер инфаркта миокарда [12, 13]. Отмечается корреляция уровня СРБ у больных острым ИМ и выраженностью СН.

С этих позиций, имеются предпосылки и для более широкого применения системной энзимотерапии (СЭТ), которая характеризуется полимодальным действием: противовоспалительным, фибринолитическим, тромболитическим, антиагрегантным и противоотечным [14] и может быть с успехом использована в комплексном лечении ИМ.

В то же время влияние терапии протеолитическими энзимами на динамику раннего и позднего постинфарктного ремоделирования ЛЖ изучено недостаточно, что и определило цель настоящего исследования.

Цель работы: исследовать влияние СЭТ, применяемой в комплексной терапии ИМ, на динамику структурно-функциональных показателей ЛЖ и качество жизни (КЖ) в постинфарктном периоде.

Материалы и методы исследования. Под наблюдением находились 63 пациента в возрасте 27–75 лет с острым ИМ. Критерием включения в исследование был подтвержденный диагноз ИМ, который диагностировался согласно рекомендациям European Society of Cardiology and American College of Cardiology (ESC/ACC, 2000).

Критерии исключения из исследования: больные с тяжелой сопутствующей патологией печени, почек, органов дыхания и с нарушением их функции, сахарным диабетом (СД) 1-го типа, нарушениями мозгового кровообращения в последние полгода, онкологическими заболеваниями, пороками сердца, кардиомиопатиями, неконтролируемой артериальной гипертензией (АГ).

Все больные получали стандартную терапию, включающую нитраты, β -блокаторы, антикоагулянты, дезагреганты, ингибиторы АПФ, диуретики и седативные препараты по показаниям. В 1-ю группу (контрольная группа) вошли 25 человек, лечившихся с применением только стандартной терапии; 2-ю группу составили 38 пациентов, которым дополнительно назначали лекарственный препарат Флогэнзим с момента поступления по 2 драже 3 раза в сутки и в дальнейшем на протяжении 4–6 нед.

Из табл. 1 следует, что пациенты обеих групп были сопоставимы по ряду показателей, влияющих на особенности постинфарктного ремоделирования, включая возраст, половой состав, многие особенности течения ИМ и данные анамнеза. Не было статистически значимых различий и по характеру лечения на стационарном и амбулаторном этапах (за исключением флогэнзима). В том числе ТЛТ применялась в 1-й и 2-й группах соответственно у 6 (24%) и 14 (36,8%, $p=0,30$).

Клинико-лабораторное обследование и эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили в период стационарного лечения (в 1–2-е сутки и через 3 нед после развития ИМ) и на постстационарном этапе реабилитации (через 3 и 6 мес после ИМ). Выполнялись тест 6-минутной ходьбы для уточнения функционального класса ХСН и определение КЖ по опроснику Миннесотского университета (MLHFQ) через 3 мес и через полгода после развития ИМ.

ЭхоКГ исследование проводили на аппаратах LOGIQ-5 (General Electric, США) и SIM-7000 CFM (совместного производства фирм «Esoate Biomedica», Италия и «Росбиомедика», Россия). По общепринятым методикам определялись КДР и КСР ЛЖ, ТМЖПЛЖ и ТЗСЛЖ, размеры ЛП и ПЖ. Рассчитывались показатели относительной толщины стенки ЛЖ (ОТС) и миокардиального стресса (МС). Определяли их относительные индексы. С целью количественной оценки зоны с нарушенной локальной сократимостью миокарда рассчитывался индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) ЛЖ по 5-балльной шкале: 1 — норма, 2 — гипокинез, 3 — акинез, 4 — дискинез, 5 — аневризма.

Критерии нормы для показателей ИММ, ОТС и ИКДР определялись на основании совместных

рекомендаций Американского (ASE) и Европейского (EAE) обществ эхокардиографистов 2005 г.

При определении типа ремоделирования ЛЖ мы сочли целесообразным использовать общепринятую, основанную на оценке массы миокарда и относительной толщины стенок ЛЖ, классификацию, с до-

при множественных повторных измерениях в динамике, при двух измерениях в течение периода наблюдения — критерий Wilcoxon.

Использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена для характеристики корреляционных взаимосвязей.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов 1-й и 2-й группы наблюдения

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=38)	p_{1-2}
Возраст, лет	58,4±2,07	54,8±2,51	0,27
ИМТ, кг/м ²	27,1±0,79	28,1±0,68	0,068
Число пациентов:			
мужчины	19 (76%)	27 (71%)	0,66
женщины	6 (24%)	11 (29%)	
Анамнез (до настоящего ИМ)			
АГ	17 (68%)	23 (60,5%)	0,55
СД 2-го типа	4 (16%)	3 (7,9%)	0,32
ИМ	1 (4%)	1 (0,6%)	0,76
Характеристика ИМ			
Q	16 (64%)	21 (55,3%)	0,49
Не-Q	9 (36%)	17 (44,7%)	0,64
Преимущественно передняя локализация	14 (56%)	19 (50%)	
Преимущественно нижняя локализация	11 (44%)	19 (50%)	

полнительными данными о размерах ЛЖ и о наличии аневризмы. В итоге в работе выделены группы больных со следующими типами геометрии ЛЖ:

1) нормальная геометрия (ИММ в пределах нормы, ОТС не превышает 0,45, ИКДР не превышает 3,1 см/м²);

2) концентрическое ремоделирование (ИММ в пределах нормы, ОТС превышает 0,45, ИКДР меньше 3,1 см/м²);

3) концентрическая гипертрофия (ИММ больше нормы, ОТС превышает 0,45, ИКДР меньше 3,1 см/м²);

4) эксцентрическое ремоделирование (ИММ в пределах нормы, ОТС не превышает 0,45, ИКДР больше 3,1 см/м²);

5) эксцентрическая гипертрофия, в том числе без выраженной дилатации (ИММ больше нормы, ОТС меньше 0,45, ИКДР не превышает 3,1 см/м²) и с явной дилатацией (ИММ больше нормы, ОТС не превышает 0,45, ИКДР больше 3,1 см/м²);

6) больные со сформировавшейся аневризмой ЛЖ.

При статистическом анализе использовали методы Манна—Уитни для сравнения количественных показателей, χ^2 для сравнения качественных показателей и долей, Kruskal—Wallis ANOVA для множественных количественных сравнений независимых выборок. Критерий Friedman ANOVA применялся

Результаты и их обсуждение. Исходно пациенты 1-й и 2-й групп наблюдения не обнаруживали статистически значимых различий по основным характеристикам структуры и функции ЛЖ, в том числе по ИКДО, ИКСО, ОТС, ФВ ($p > 0,05$ во всех случаях, табл. 1), так же как и по размерам ЛП (40,5±1,58 и 36,9±0,59 мм; $p = 0,18$) и ПЖ (25,3±1,01 и 24,2±0,63 мм; $p = 0,39$). Отсутствие существенных различий по этим ультразвуковым показателям в ходе первого обследования позволяет связывать дальнейшую динамику различных периодов постинфарктного ремоделирования главным образом с влиянием проводившейся фармакотерапии.

На первом этапе анализа определялись неблагоприятные с клинической точки зрения типы ремоделирования ЛЖ. Как следует из данных табл. 2, неблагоприятными оказались варианты ремоделирования с развитием аневризмы ЛЖ и по эксцентрическому типу, поскольку именно в этих случаях отмечено статистически значимое ухудшение КЖ ($p = 0,048$) и тенденция к более тяжелой ХСН по показателю ФК ХСН.

На следующем этапе оценивалась сравнительная динамика структурно-функциональных изменений ЛЖ, КЖ в обеих группах. Через 3 нед у больных 1-й группы наиболее существенно изменились пока-

затели ИКДО, которые возросли на 25%, что сочеталось с менее выраженным ростом ИКСО (на 17%). Увеличение объемов ЛЖ сопровождалось нарастанием насосной функции сердца и ФВ ЛЖ (на 12,8%). При этом заметно не менялись локаль-

Через 3 мес после перенесенного ИМ изменения основных параметров постинфарктного ремоделирования по группам в целом сохраняли ту же направленность, что и в раннем постинфарктном периоде: в 1-й группе ИКСО, ИКДО и ФВ превышали ис-

Таблица 2

**Типы постинфарктного ремоделирования ЛЖ, ФК ХСН и КЖ
у больных ИБС через 6 месяцев после ИМ**

Тип ремоделирования	ФК ХСН, баллы	КЖ, баллы
Нормальная геометрия (n=13)	1,2±0,20	9,25±1,91
Концентрическое ремоделирование (n=13)	1,21±0,15	20,1±3,9
Концентрическая гипертрофия (n=13)	1,3±0,26	14,2±2,74
Эксцентрическая гипертрофия и ремоделирование (n=8)	2,0±0,54	25,5±7,21
Аневризма (n=16)	1,73±0,17	22,1±3,86
p	0,22	0,048

ная кинетическая активность миокарда и выраженность миокардиального стресса. Увеличение ЛЖ сочеталось с некоторым уменьшением толщины его стенок и со снижением ОТС на 6,8%, что может указывать на преобладание процессов дилатации над гипертрофией неповрежденного миокарда. Можно предположить важную роль гемодинамических факторов в поддержании систолической функции сердца на данном этапе, причем особо значимым фактором является увеличение объемов ЛЖ.

У пациентов 2-й группы к этому времени изменения структурно-функциональных показателей сердца заключались в заметном уменьшении ИКСО (на 9,7%), при очень незначительных изменениях ИКДО (рост на 3,3%), МС (снижение на 1,6%) и сохранении прежней толщины миокарда по показателю ОТС. Уменьшение систолического объема ЛЖ сочеталось также с небольшим уменьшением регионарной асинергии стенки ЛЖ, о чем свидетельствовало снижение ИНЛС на 6%. На этом фоне ФВ закономерно возросла (на 21,5%).

В итоге систолическая функция сердца в основной группе также улучшилась. Помимо гемодинамического фактора, в ее восстановлении может играть роль улучшение функциональных свойств миокарда. Выявляемое уменьшение ИКСО в сочетании со снижением ИНЛС позволяет думать о возможном включении в сокращение жизнеспособных сегментов миокарда и о сокращении зоны постинфарктного рубца. Тенденция к небольшому увеличению ИКДО в этом случае может быть обусловлена снижением диастолической жесткости и улучшением релаксации миокарда. Характерно, что в раннем постинфарктном периоде различия между группами по показателям ИКДО, ИКСО и ОТС достигли уровня статистической значимости.

ходные значения соответственно на 15,8, 19 и 11,8%, тогда как ОТС уменьшилась на 9,1%; во 2-й группе значения ИКСО были меньше исходных на 8%, ИКДО и ФВ — больше соответственно на 8,2 и 21,5%, а ОТС снизилась на 6,2%. Сохранялись статистически значимые различия между группами по показателям ФВ (рис. 1) и ОТС ($p < 0,05$). Можно предположить, что кардиопротективный эффект курса системной энзимотерапии сохраняется на протяжении по меньшей мере нескольких недель после его завершения.

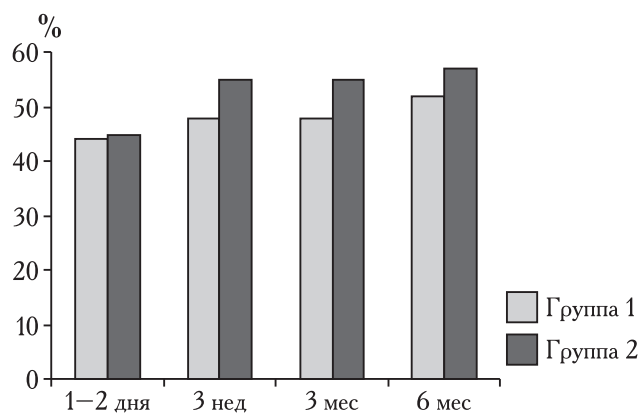


Рис. 1. Динамика показателя ФВ в 1-й и 2-й группах на протяжении 6-месячного постинфарктного периода.

Через 6 мес после развития ИМ различия между группами уменьшились и не достигали уровня статистической значимости по большинству показателей, за исключением ИНЛС, который стал больше по сравнению с исходным в 1-й группе на 6,4% и меньше во 2-й группе на 2,2% ($p_{1-2} = 0,03$). При этом ИКСО в 1-й и 2-й группах уменьшился относительно первоначальных значений на 7% и 19% соответственно, ОТС — на 4,5 и 4,2%, ИКДО возрос на

6,8 и 6,2%, а ФВ — на 20 и 22,8%. К 6-му месяцу постинфарктного периода нормальная геометрия ЛЖ сохранялась у 5 человек в 1-й группе (20%) и у 8 пациентов во 2-й (21%, $p=0,97$), концентрическое ремоделирование выявлялось соответственно у 3 (12%) и 10 (26,4%) человек ($p=0,17$), концентрическая гипертрофия — у 5 (20%) и 8 (21%) пациентов ($p=0,92$), эксцентрические варианты ремоделирования — у 3 (12%) и 5 (13,2%) человек ($p=0,80$), аневризмы ЛЖ сформировались у 9 (36%) и 7 (18,4%) больных, $p=0,11$.

В целом группа больных, получавших энзимотерапию, не обнаруживала статистически значимых отличий от контроля по частоте выявления различных типов постинфарктного ремоделирования, но при этом прослеживалась отчетливая тенденция к частому развитию благоприятного концентрического ремоделирования и реже наблюдалось формирование аневризм.

Тот факт, что различия между группами по ряду показателей на определенном этапе сглаживаются, скорее всего объясняется возрастающим значением новых факторов, способных, в свою очередь, повлиять на динамику ремоделирования. Одним из наиболее значимых аспектов здесь может быть приверженность больного к лечению и выполнению рекомендаций врача на протяжении длительного времени.

Можно заключить, что системная энзимотерапия оказывает определенное антиремоделирующее действие. Оно характеризуется в первую очередь торможением процессов дилатации ЛЖ и поддержанием систолической функции сердца за счет уменьшения ИКСО и, возможно, улучшения регионарной сократимости и процессов релаксации. При этом кардиопротективный эффект системной энзимотерапии наиболее выражен в раннем постинфарктном периоде (от 3 нед до 3 мес после перенесенного ИМ).

Улучшение насосной функции сердца у всех больных за время наблюдения закономерно сопровождалось положительной динамикой клинических показателей, снижением выраженности СН. Одностороненно менялись показатели КЖ: значительно худшее КЖ отмечалось в 1-й группе по сравнению со 2-й группой как через 3 мес ($p=0,0003$), так и через полгода после развития ИМ ($p<0,0001$). В динамике индекс КЖ статистически значимо снизился в обеих группах, но степень снижения различалась (на 26,4% во 2-й группе, $p<0,0001$, и всего на 9,7% в 1-й группе, $p=0,014$) (рис. 2).

При оценке лабораторных и биохимических показателей наиболее существенные различия между группами касались уровня СРБ и отражали активацию воспалительного процесса в начале заболевания

у всех больных, с последующим их торможением, заметно более выраженным во 2-й группе. У пациентов основной группы исходный уровень СРБ составил $35,8\pm 6,03$, а по окончании курса системной энзимотерапии он снизился до $2,91\pm 0,83$ мг/л ($p<0,000000$). В контроле эти показатели в соот-

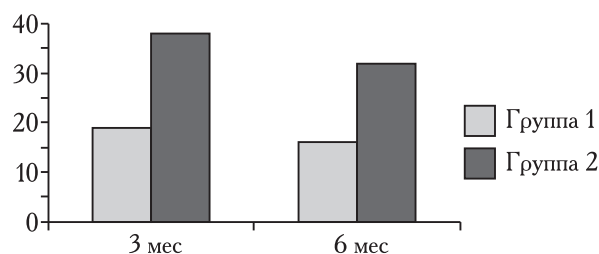


Рис. 2. Динамика суммы баллов КЖ в 1-й и 2-й группах.

ветствующие сроки составили $39,8\pm 8,94$ и $16,81\pm 0,23$ ($p<0,000001$) (рис. 3).

Кроме того, для всех больных имелась корреляционная взаимосвязь между ИКДО через 6 месяцев после ИМ и уровнями СРБ после поступления ($r=0,26$; $p=0,049$) и в сроки, соответствующие завершению системной энзимотерапии ($r=0,43$; $p=0,018$).

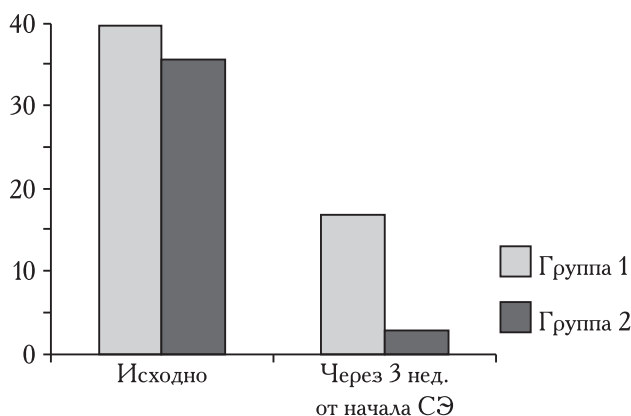


Рис. 3. Динамика уровня С-реактивного белка в 1-й и 2-й группах.

Это дает основания предположить, что одним из возможных механизмов реализации кардиопротективного действия системной энзимотерапии является снижение активности местной воспалительной реакции.

Заключение. Терапия протеолитическими энзимами благоприятно влияет на динамику постинфарктного ремоделирования сердца, что выражается в торможении дилатации ЛЖ и поддержании систолической функции ЛЖ за счет уменьшения ИКСО и, возможно, улучшения регионарной сократимости и процессов релаксации миокарда. Преобладающим типом структурной трансформации миокарда ЛЖ является концентрическое ремоделирование.

Кардиопротективный эффект системной энзимотерапии наиболее выражен в раннем постинфарктном периоде (до 3 мес), что сочетается с более высоким качеством жизни пациентов.

Одним из возможных механизмов реализации кардиопротективного действия энзимотерапии является торможение системной воспалительной реакции.

Литература

1. *Оганов Р. Г.* Профилактическая кардиология: от гипотез к практике // Кардиология.— 1999.— № 2.— С. 4–11.
2. *Ощепкова Е. В.* Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению // Кардиология.— 2009.— № 2.— С. 67–72.
3. *Ho K. K., Pinsky J. L., Kannel W. B., Levy D.* The epidemiology of heart failure: the Framingham study // J. Am. Coll. Cardiol.— 1993.— № 22 (suppl A).— P. 6A–13A.
4. *Sawie M. R., Mosterd A., Wood D. A., Deckers J. W., Poole-Wilson P. A., Sutton G. C., Grobbee D. E.* The epidemiology of heart failure // Eur. Heart J.— 1997.— Vol. 18 (2).— С. 208–225.
5. *Белов Ю. В., Вараксин В. А.* Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца.— М.: Де-Ново, 2002.— 194 с.
6. *Калужин В. В., Соловцов М. А., Тепляков А. Т., Калужина Е. В., Малеева М. А., Пушикова Е. Ю., Камаев Д. Ю.* Влияние длительной терапии эналаприлом на позднее постинфарктное ремоделирование и состояние левого желудочка у больных диастолической сердечной недостаточностью // Кардиология.— 2006.— № 5.— С. 46–51.
7. *Мазур В. В., Мазур Е. С., Пун Ч. Б.* Особенности постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией // Кардиология.— 2004.— № 7.— С. 53–56.
8. *Marcassa C., Galli M., Bolli R.* Heterogeneous fate of perfusion and contraction after anterior wall acute myocardial infarction and effects on left ventricular remodeling // Am. J. Cardiol.— 1998.— Vol. 82, № 3.— P. 1457–1462.
9. *Арутюнов Г. П., Костюкевич О. И., Хадышьян Г. Г.* Немедикаментозные методы коррекции системного воспаления при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Сердце: журнал для практикующих врачей.— 2005.— № 5.— С. 268–272.
10. *Голиков А. П., Давыдов Б. В., Руднев Д. В., Клычкова Е. В., Быкова Н. С., Рябинин В. А., Полумисков В. Ю., Николаева Н. Ю., Голиков П. П.* Влияние мексикора на окислительный стресс при остром инфаркте миокарда // Кардиология.— 2005.— № 7.— С. 21–26.
11. *Heinz B., Rolf H.* Sistemische modulation der entzündung // J. Clin. Med.— 1987.— Vol. 42, № 10.— P. 839–846.
12. *Сумароков А., Наумов В., Масенко В.* С-реактивный белок и сердечно-сосудистая патология — Тверь.: Наука, 2006 — 180 с.
13. *Карпов Ю. А., Сорокин Е. В., Фомичева О. А.* Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы // Сердце: журнал для практикующих врачей.— 2003.— № 4.— С. 190–192.
14. *Рансбергер К., Ной С.* Энзимы и энзимотерапия.— СПб.: Питер, 1997.— 222 с.

Поступила в редакцию: 10.07.2014 г.

Контакт: Мельниченко Олеся Владимировна. frool63@mail.ru

Сведения об авторах:

Мельниченко Олеся Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, тел.: (831) 232-70-01, e-mail: frool63@mail.ru;

Фролов Александр Геннадьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, тел.: (831) 232-70-01, e-mail: frolov@mucos.ru;

Стернин Юрий Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры восстановительной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, тел.: (812) 315-95-85, e-mail: mucos@mucos.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

ОРГАНИЗАЦИЯ НАУКИ

УДК 378(470+571)

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Ю. А. Степанова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

NEW APPROACH TO AN ASSESSMENT OF RESULTS OF RESEARCH ACTIVITY

Yu. A. Stepanova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

© Ю. А. Степанова, 2014 г.

В статье представлены показатели оценки публикационной активности научной организации в соответствии с методикой оценки результативности деятельности научных организаций Российской академии наук. Разъяснены основные понятия и критерии. Приведены методы подсчета показателей научной активности. Проиллюстрированы основные отечественные и зарубежные базы данных научной информации и разъяснены возможности их использования.

Ключевые слова: индекс цитирования научных статей, eLIBRARY.ru, Scopus, Web of Science, импакт-фактор, индекс Хирша.

Indicators of an assessment of printing activity of the scientific organization are presented in article according to the Technique of an assessment of productivity of activity of the scientific organizations of the Russian Academy of Sciences. The main concepts and criteria are explained. Methods of calculation of indicators of scientific activity are given. The main domestic and foreign databases of scientific information are shown and possibilities of their use are explained.

Key words: index of citing of scientific articles, eLIBRARY.ru, Scopus, Web of Science, Impact-factor, Hirsch index.

Введение. Накопление инновационных подходов не только при проведении научных исследований, но и в обобщении, аналитическом процессе и систематизации, позволяющих повысить прозрачность и эффективность всей совокупности составляющих научной среды, в последние годы сопровождается высокой степенью переноса результатов деятельности ученых в различные электронные ресурсы накопления информации в режиме реального времени [1]. Сбор, обработка и интерпретация следов этой активности открывают ранее недоступные возможности по формированию единых статистических баз, содержащих сведения о деятельности ученых и, в частности, об использовании результатов их исследований [2].

Одна из основных идей предлагаемого подхода к оценке результатов исследований на основе «онлайн-наукометрии» состоит в том, чтобы целенаправленно сформировать и совершенствовать национальную научную инфраструктуру [3] так, чтобы она обладала, в том числе, и следующими необходимыми свойствами:

— ресурсы и сервисы такой инфраструктуры предлагают ученым необходимый набор возможностей, с одной стороны, для отчуждения, распространения и авторского сопровождения создаваемого ими нового научного знания, а с другой — для беспрепятственного использования в различных видах и формах (в том числе для электронного цитирования с расширенным набором качественных атрибутов) всех имеющихся результатов исследований, полученных на средства из «общественных» фондов;

— сервисы предоставляют ученым средства для публичного выражения профессиональных оценок по полной шкале (от признания до неприятия) чужих результатов исследований, и визуализируют для отдельных результатов исследований их оценки возможного влияния на развитие науки;

— службы точно и оперативно в автоматическом режиме фиксируют, как именно ученые используют и оценивают результаты исследований друг друга (какие результаты, кем и в каком качестве используются);

— аналитики в оперативном автоматическом режиме обрабатывают следы научной активности ученых, превращая их в наукометрическую статистику, накапливают такую статистику и предоставляют к ней открытый доступ.

Введение в действие онлайн-системы регистрации научной деятельности предполагает разработку и внедрение программно-технических средств и сервисов, а также основанные на них определенные организационные изменения в работе ученых. С методологической точки зрения данная задача представляет собой формирование на национальном уровне более совершенного подхода к оценке результатов научно-исследовательской деятельности. Это предполагает изменение некоторых привычных моделей поведения ученых. Например, способов оформления результатов исследований, цитирования и т. д.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 8 апреля 2009 г. № 312 «Об оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения» были утверждены Правила оценки результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения. Правила устанавливают порядок проведения оценки результативности деятельности научных организаций, подведомственных федеральным органам исполнительной власти и государственным академиям наук, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения [4].

Оценка результативности научных организаций проводится федеральными органами исполнительной власти или государственными академиями наук, в ведении которых они находятся.

Итоги оценки результативности деятельности научных организаций, проводимой в соответствии с указанными Правилами, должны учитываться федеральными органами исполнительной власти и государственными академиями наук в следующих случаях:

а) при формировании перечня научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ для научных организаций;

б) для определения объемов бюджетных ассигнований подведомственным научным учреждениям на выполнение научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ в пределах объемов бюджетных ассигнований, утвержденных соответствующим главным распорядителем бюджетных средств на соответствующий год;

в) с целью оптимизации сети научных организаций.

Проведение оценки результативности деятельности научных организаций является обязательным и осуществляется ежегодно. Государственные академии наук в таком случае должны ежегодно представлять сведения об итогах оценки результативности деятельности научных организаций в виде приложения к отчету о научно-организационной и финансово-хозяйственной деятельности, представляемому в Правительство Российской Федерации.

Оценка результативности деятельности научных организаций проводится в соответствии с Постановлением Президиума Российской академии наук № 201 от 12 октября 2010 г. «Об утверждении Положения о Комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций Российской академии наук и Методики оценки результативности деятельности научных организаций Российской академии наук» [5].

Методикой оценки результативности, которая основана на предлагаемом подходе к оценке результатов научно-исследовательской деятельности научных организаций Российской академии наук, рассматриваются такие основные показатели, как:

- Число публикаций работников научной организации, отнесенное к численности исследователей, в том числе:

- в зарубежных научно-технических изданиях;

- в отечественных изданиях, включенных в перечень ВАК Минобрнауки России.

- Число публикаций работников научной организации в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ), отнесенное к численности исследователей.

- Цитируемость работников научной организации в РИНЦ, отнесенная к численности исследователей.

- Число публикаций работников научной организации в базах реферативной информации (Web of Science, Scopus, Medline, Metadex, Compendex, Pascal, Biosis и др.), отнесенное к численности исследователей.

- Цитируемость работников научной организации в указанных базах реферативной информации. Импакт-фактор публикаций работников научной организации в Web of Science.

- Перечень основных научных мероприятий (конференций, семинаров и др.), проведенных научной организацией, в которых участвовали зарубежные и отечественные ученые, не являющиеся работниками данной организации (с указанием общего числа участников, из них числа зарубежных ученых и отечественных ученых, не являющихся работниками данной научной организации).

- Число докладов, тезисов докладов, представленных работниками научной организации на конференциях, симпозиумах и чтениях (с числом участников более 150), а также конференциях, организованных в соответствии с планами федеральных органов исполнительной власти, государственных академий наук или на средства российских и международных фондов (включая РФФИ и РГНФ), отнесенное к численности исследователей.

- Число докладов, тезисов докладов, представленных работниками научной организации на конференциях, симпозиумах и чтениях, в которых участвовали зарубежные ученые, а также отечественные ученые, не являющиеся работниками данной научной организации.

- Число монографий, учебников, научно-справочных изданий, атласов, отнесенное к численности исследователей.

- Число глав в монографиях, учебниках, научно-справочных изданиях и разделов в атласах, отнесенное к численности исследователей.

- Количество работников научной организации, являющихся членами редакционных коллегий:

- зарубежных научных журналов;

- отечественных научных журналов, входящих в перечень ВАК Минобрнауки России.

При пользовании данной методикой необходимо определиться с основными понятиями, которые предпочтительно применять для оценки результативности.

В первую очередь, это понятие **цитируемости** научной единицы (научной публикации), которое обычно принято определять с помощью Индекса цитирования (ИЦ). Индекс цитирования является одним из самых распространенных наукометрических показателей и применяется для формальной оценки в научных кругах.

Индекс цитирования (ИЦ) научных статей — реферативная база данных научных публикаций, индексирующая ссылки, указанные в пристатейных списках этих публикаций, и предоставляющая количественные показатели этих ссылок (такие как суммарный объем цитирования, индекс Хирша и др.). ИЦ является одним из самых распространенных наукометрических показателей и применяется (для формальной оценки) во многих странах.

В русском языке распространена особая интерпретация понятия «Индекс цитирования», подразумевающая под ним показатель, указывающий на значимость данной статьи и вычисляющийся на основе последующих публикаций, ссылающихся на данную работу.

Интересно отметить, что первый индекс цитирования был связан с юридическими ссылками и дати-

руется 1873 годом (Shepard's Citations) [6]. В 1963 году Институт научной информации (ISI), основанный Юджином Гарфилдом, ввел первый индекс цитирования для статей [7], опубликованных в научных журналах, положив начало такому ИЦ, как «Science Citation Index (SCI)», и затем включив в него индексы цитирования по общественным наукам («Social Sciences Citation Index», SSCI) и искусствам («Arts and Humanities Citation Index», AHCI) [8]. Начиная с 2006 года, появились и другие источники подобных данных, например Google Scholar. Указанный ИЦ выпускается в ограниченном варианте на CD, а полностью представлен в онлайн-проекте Web of Science.

Второе важное понятие — это **база данных**. По определению Гражданского кодекса РФ базой данных следует называть совокупность материалов, систематизированных таким образом, чтобы эти материалы могли быть найдены и обработаны с помощью ЭВМ.

База данных имеет три отличительных признака:

- база данных хранится и обрабатывается в вычислительной системе;

- данные в базе данных логически структурированы (индексированы) с целью обеспечения их эффективного поиска и обработки;

- база данных содержит метаданные, описывающие логическую структуру базы данных в формальном виде [9].

База данных «Scopus» («скóпус»; недавняя версия официального названия: SciVerse Scopus) — библиографическая и реферативная база данных и инструмент для отслеживания цитируемости статей, опубликованных в научных изданиях издательства Elsevier. Этот ресурс индексирует 18 тысяч названий научных изданий по техническим, медицинским и гуманитарным наукам, в том числе научные журналы, материалы конференций и сериальные книжные издания, 5 тысяч издателей [6]. Разработчиком и владельцем Scopus является издательская корпорация Elsevier. База данных доступна на условиях подписки через веб-интерфейс, а поисковый аппарат SCOPUS интегрирован с поисковой системой Scirus для поиска веб-страниц и патентной базой данных.

База данных Scopus позиционируется издательской корпорацией Elsevier как крупнейшая в мире универсальная реферативная база данных с возможностями отслеживания научной цитируемости публикаций. Согласно имеющимся прогнозам, данная база данных должна стать наиболее полным и исчерпывающим ресурсом для поиска научной литературы. По состоянию на середину 2009 г. Scopus включал 38 млн записей научных публикаций, в том чис-

ле 19 млн. записей ресурсов, опубликованных после 1996 г., со списками пристатейных библиографий.

В классификационную систему Scopus входят 24 тематических раздела, которые охватывают такие разделы, как:

1. Физические науки (32%).
2. Медицинские науки (31%).
 - медицина и стоматология;
 - сестринское дело и медицинские профессии;
 - фармакология, токсикология и фармацевтические науки;
 - ветеринария и ветеринарная медицина.
3. Науки о жизни (20%).
4. Социогуманитарные науки (17%).

Scopus индексирует научные источники, издаваемые на различных языках, при условии наличия у них англоязычных версий рефератов.

Политика отбора источников для индексации в Scopus. Решение об индексировании нового издания базой данных Scopus принимается по результатам рассмотрения запросов на включение новых изданий Консультативным комитетом Scopus по отбору содержания (CSAB). В этот комитет входят отраслевые специалисты (примерно 20 ученых и 10 библиотекарей), представляющие различные области знания и различные регионы мира. Запрос на включение нового названия издания в базу данных может подать любой ученый с помощью формы на веб-сайте ScopusInfo. Кроме того, члены CSAB могут самостоятельно определять издания, которые необходимо рассмотреть для включения. Решения о включении новых изданий в Scopus (и исключение изданий, которые перестали удовлетворять требованиям) принимаются ежегодно. Конечный срок подачи учеными запросов на включение нового издания к Scopus для индексации в следующем году — 1 сентября каждого года [6]. Издания, принятые до включения в базу данных, появляются в Scopus в начале года, следующего за годом принятия запроса на включение.

Научные ресурсы, опубликованные после 1996 года, индексируются в базе данных Scopus вместе со списками пристатейных библиографий. Цитируемость в базе данных подсчитывается путем автоматизированного анализа содержания этих списков. Таким образом, в Scopus подсчитывается количество ссылок на все проиндексированные ресурсы, но только в ресурсах, опубликованных с 1996 года.

В отличие от базы данных Web of Knowledge (Science Citation Index Expanded, Social Sciences Citation Index, Arts and Humanities Citation Index) Института научной информации США, в Scopus не используется понятие импакт-факторов, зато очень широко применяется индекс Хирша.

Для авторов, которые опубликовали более одной статьи, в Scopus создаются индивидуальные учетные записи — профили авторов с уникальными идентификаторами авторов (Author ID). Эти профили предоставляют такую информацию, как варианты имени автора, перечень мест его работы, количество публикаций, годы публикационной активности, области исследований, ссылки на основных соавторов, общее число цитирований на публикации автора, общее количество источников, на которые ссылается автор, индекс Хирша автора и т. д. База данных предоставляет пользователям возможности использования уникальных идентификаторов авторов для формирования поисковых запросов и настройки оповещений электронной почтой или через RSS) по изменениям в профилях авторов.

База данных Scopus во многих странах является одним из главных источников получения наукометрических данных для проведения оценочных исследований.

База данных Web of Science — это мультидисциплинарная реферативно-библиографическая база данных Института научной информации США (Institute for Scientific Information, ISI), представленная на платформе Web of Knowledge компании Thompson Reuters [http://thomsonreuters.com/products_services/science/science_products/a-z/web_of_science/], запущенная в работу в 1990 году. Благодаря достаточно строгим критериям отбора информации, в которые входят издательские стандарты, анализ содержимого журнала, факторы международной диверсификации и анализ цитирования авторов и Impact-фактор журнала, сейчас в Web of Science представлено порядка 12 тысяч журналов из примерно 27 000, существующих в мире, а также 120 тысяч научных конференций. Однако именно публикации в этих журналах и выступления на этих конференциях способствуют распространению научных открытий среди мирового экспертного, научного сообщества и повышению показателей цитируемости авторов.

Web of Science состоит из 5 баз данных (индексов): SCIE (Science Citation Index Expanded — мультидисциплинарная реферативная база данных журнальных статей по естественным наукам, включающая 6500 изданий по 150 дисциплинам с 1898 г.), SSCI (Social Science Citation Index — мультидисциплинарная реферативная база данных журнальных статей по социальным (общественным) наукам. Включает 2474 журнала по 50 дисциплинам (в том числе социологии, бизнесу и коммуникации) с 1956 г.), AHCI (Arts & Humanities Citation Index — реферативная база данных журнальных статей по искусству и гуманитарным наукам. Сейчас

в ней 1935 журналов, в том числе по исторической и религиозной тематике. Глубина архива — с 1975 г.), CPCI (Conference Proceeding Citation Index — мультидисциплинарная база данных по материалам конференций, конвенций, семинаров, симпозиумов, коллоквиумов и круглых столов. Делится на две категории — общественные и естественные науки, в совокупности насчитывает 256 категорий и 110 000 конференций, причем ежегодно добавляется еще порядка 12 000. Глубина архива — с 1990 г.), BkCI (Book Citation Index — самая новая (создана в 2005 г.) мультидисциплинарная база данных, индексирующая монографии). Web of Science обновляется еженедельно с четверга на пятницу. Сервис также дает исследователям возможность познакомиться с тем, кто цитирует их работы. Web of Science — это 150 тысяч ежедневных пользователей.

Поиск можно осуществлять по теме, названию статьи, имени автора или авторов, году публикации, адресу, названию конференции, языку, номеру гранта и даже организациям, финансирующим исследование. Заложена также возможность поиска процитированных работ не только по первому автору, но и по соавторам, при условии что источник, в котором содержится публикация, отражен в Web of Science. Все результаты поиска, в свою очередь, можно сортировать тематически, по цитируемости и т. п.

Для того чтобы получить наиболее достоверные данные о цитируемости ученого, следует иметь полный список его публикаций, оформленный в соответствии с действующими ГОСТами на библиографическое описание документов. Это необходимо по нескольким причинам:

- для учета различных вариантов написания фамилии автора на иностранных языках (особенно малораспространенных);

- для удаления ссылок на публикации однофамильцев.

Определение индекса цитируемости ученого проводится в два этапа: сначала осуществляется поиск его публикаций, затем выявляется их цитируемость.

Аналитические возможности Web of Science постоянно расширяются, помимо индекса цитируемости ученого предоставляются следующие сведения: среднегодовая цитируемость всех публикаций и каждой конкретной статьи, средняя цитируемость одной условной статьи, индекс Хирша, графические иллюстрации полученных результатов.

По новым требованиям ВАК РФ, достаточным условием для включения научного издания в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соис-

кание ученой степени доктора и кандидата наук» является его индексация в одной из двух ведущих мировых баз данных отслеживания цитируемости: Web of Knowledge или Scopus. Издания, которые не индексируются ни в одной из этих баз данных, для включения в «Перечень» должны отвечать ряду дополнительных критериев.

В России также возникла необходимость разработки единой web-платформы с интегрированным поисковым аппаратом для обеспечения доступа российского научного сообщества к электронным версиям ведущих мировых научных изданий, подписку на которые осуществлял Российский фонд фундаментальных исследований. В 1998 году компанией «Научная электронная библиотека» был создан ресурс (база данных) eLIBRARY.ru.

eLIBRARY.ru — российский информационный портал в области науки, медицины, технологии и образования. На платформе аккумулируются полные тексты и рефераты научных статей и публикаций. По состоянию на январь 2012 года в базе данных eLIBRARY.ru насчитывается более 15 млн статей. В eLIBRARY.ru представлены почти все вузы России, большинство системоорганизующих предприятий России, ведущие медицинские организации России, иностранные научные компании.

С 2005 г. в Научной электронной библиотеке (НЭБ, eLIBRARY.ru) создается «**Российский индекс научного цитирования**» (РИНЦ) [10] [http://elibrary.ru/project_risc.asp]. Цель проекта заключается в создании отечественной библиографической базы данных по научной периодике. РИНЦ может быть использован в качестве глобальной библиографической базы данных по российским журнальным публикациям. Ведь аналогичные иностранные базы данных в 90% случаев используют для того, чтобы найти статью, прочитать аннотацию, пройти по ссылкам на другие статьи, узнать, какие статьи чаще всего цитируют по данной тематике, чтобы не пропустить самых важных. По сути, и РИНЦ — это, прежде всего, подробное навигационное средство. И в этом смысле его ценность не вызывает никаких сомнений.

Для ученых, студентов, аспирантов, которые просто хотят найти какие-то публикации, познакомиться, почитать, связаться с авторами, он предоставляет практически не существовавшие ранее в России возможности. Плюс к тому — наличие полных текстов в электронном виде. Фактически создается достаточно широкая электронная библиотека научных статей. В основном, конечно, новых, но, частично и старых, которые сканируют, вносят в единый массив. Разработчики (по мере развития и финансиро-

вания проекта) стремятся создать электронные версии всех советских научных журналов. В принципе, это реальная задача, поскольку таких журналов было не очень много. То есть предполагается создать некий полный массив журнального представления отечественного научного знания, который помог бы составить представление о развитии советской, а потом российской науки.

В настоящее время в России база данных РИНЦ является одним из основных источников информации для оценки эффективности организаций, занимающихся НИР. Также на сегодняшний день база данных РИНЦ выполняет функцию не только инструмента для оценки ученых или научных организаций на основе цитирования, но и авторитетного источника библиографической информации по российской научной периодике [11].

С помощью базы данных РИНЦ ученый может узнать индекс своей цитируемости, хотя этот индекс будет ниже истинного из-за «ограниченности перечня и ретроспективы обрабатываемых журналов, диссертаций и авторефератов диссертаций», частично вследствие приведенных выше причин, частично — поскольку российским пользователям доступны базы данных, которые отражают только журнальные публикации и материалы конференций, следовательно и индекс цитируемости ограничивается ими.

Для желающих более полно изучить вопрос определения индекса цитируемости можно посоветовать руководство, в котором описан порядок действий по определению индекса цитируемости для ученого [12].

Для получения необходимых пользователю данных о публикациях и цитируемости статей на основе базы данных РИНЦ разработан аналитический инструмент Science Index.

Science Index — это аналитическая надстройка над РИНЦ, позволяющая проводить более детальные аналитические исследования и рассчитывать более сложные наукометрические показатели, чем это возможно сейчас в базовом интерфейсе РИНЦ. Серьезные аналитические возможности предъявляют и более серьезные требования к качеству данных. Поэтому, на первом этапе развития системы Science Index основное внимание будет уделяться разработке функциональности, позволяющей улучшить качество информации в РИНЦ. Основная идея — привлечь к работе по уточнению информации, исправлению ошибок и привязке публикаций и ссылок к авторам, организациям и журналам, соответственно, самих ученых, научные организации и издательства. Этот подход может дать вполне реальные результаты, учитывая то, что и авторы, и организации, и журналы заинтересованы в том, чтобы касающаяся

их информация в РИНЦ была максимально точной и полной.

Основные функциональные возможности, которые предоставляются авторам научных публикаций в системе Science Index:

- просмотр списка своих публикаций в РИНЦ с возможностью его анализа и отбора по различным параметрам;

- просмотр списка ссылок на свои публикации с возможностью его анализа и отбора по различным параметрам;

- возможность добавить найденные в РИНЦ публикации в список своих работ;

- возможность добавить найденные в РИНЦ ссылки в список своих цитирований;

- возможность удалить из списка своих работ или цитирований ошибочно попавшие туда публикации или ссылки;

- возможность идентификации организаций, указанных в публикациях автора в качестве места выполнения работы;

- возможность глобального поиска по спискам цитируемой литературы;

- новый раздел анализа публикационной активности и цитируемости автора с возможностью расчета большого количества библиометрических показателей, их самостоятельного обновления и построения распределения публикаций и цитирований автора по различным параметрам;

- получение актуальных значений количества цитирований публикаций не только в РИНЦ, но и в Web of Science и Scopus с возможностью перехода на список цитирующих статей в этих базах данных при наличии подписки.

Иными словами, можно создать свой собственный профиль и, кроме всего прочего, добавлять свои авторские публикации, которых нет в РИНЦ, что позволит повысить показатели результативности работы [http://elibrary.ru/author_info.asp?isnew=1&inreestr=on].

Альтернативами индексу цитирования являются экспертная оценка и оценка по импакт-фактору научных журналов.

Импакт-фактор (ИФ, или IF) — численный показатель важности научного журнала [13]. С 1960-х годов он ежегодно рассчитывается Институтом научной информации (англ. Institute for Scientific Information, ISI), который в 1992 г. был приобретен корпорацией Thomson и ныне называется Thomson Scientific и публикуется в журнале «Journal Citation Report» [8]. В соответствии с ИФ (в основном в других странах, но в последнее время все больше и в России) оценивают уровень журна-

лов, качество статей, опубликованных в них, дают финансовую поддержку исследователям и принимают сотрудников на работу. Импакт-фактор имеет хотя и большое, но неоднозначно оцениваемое влияние на оценку результатов научных исследований.

В 1955 г. вышла работа E. Garfield, в которой был изложен подход к вычислению импакт-фактора журнала [14]. Расчет основан на трехлетнем периоде. Например, импакт-фактор журнала в 2012 г. IF_{2011} был вычислен следующим образом:

$$IF_{2011} = A/B,$$

где: A — число цитирований в течение 2011 г. в журналах, отслеживаемых Институтом научной информации, статей, опубликованных в данном журнале в 2009–2010 гг.; B — число статей, опубликованных в данном журнале в 2009–2010 гг.

В расчете есть несколько нюансов. Так, Институт научной информации исключает из расчетов некоторые типы статей (сообщения, письма, списки опечаток и т. д.), для новых журналов импакт-фактор иногда рассчитывается только для двухлетних периодов.

Достоинства и недостатки ИФ. ИФ журнала зависит от области исследований и его типа. Из года в год он может заметно меняться, например, опускаясь до предельно низких значений при изменении названия журнала и т. д. Тем не менее, на сегодняшний день ИФ является одним из важных критериев, по которому можно сопоставлять уровень научных исследований в близких областях знаний. Например, инвестор научного исследования может захотеть сравнить результаты исследователей для оценки перспектив своих инвестиций. Для этого и используются объективные численные показатели, такие как импакт-фактор.

Положительные свойства импакт-фактора:

- широкий охват научной литературы — индексируются более восьми тысяч журналов из шестидесяти стран;

- результаты публичны и легкодоступны;

- простота в понимании и использовании;

- журналы с высоким ИФ обычно имеют более жесткую систему рецензирования, чем журналы с низким ИФ.

В то же время импакт-фактор является далеко не идеальным критерием. Например, непонятно, насколько число цитирований показывает качество статьи. В журналах с длительным временем публикации оказываются статьи, которые ссылаются на публикации, не попадающие в трехгодовой интервал.

Наиболее очевидные недостатки импакт-фактора следующие [8]:

- число цитирований на самом деле не отражает качество исследования, впрочем, как и число публикаций;

- промежуток времени, когда учитываются цитирования, слишком короток (классические статьи часто цитируются даже через несколько десятилетий после публикации);

- природа результатов в различных областях исследования приводит к различной частоте публикации результатов, которые оказывают влияние на импакт-факторы. Так, например, медицинские журналы часто имеют большие импакт-факторы, чем математические.

Поскольку журналы с высоким импакт-фактором более привлекательны, в их редакции представляется большее количество интересных работ. Как результат более широкого выбора статей, представленных к публикации, такие журналы имеют (и используют) возможность еще более повысить свой рейтинг. Побочным положительным эффектом является ужесточение рецензирования в журналах, получающих работ заведомо больше, чем можно опубликовать.

Следует обратить внимание на тот факт, что для журналов из базы Scopus импакт-фактор не рассчитывается. При выборе журнала в этой базе можно ориентироваться на следующие наукометрические показатели: индекс Хирша, SJR и SNIP.

Индекс Хирша, или H-индекс (h-index), — наукометрический показатель, предложенный в 2005 г. американским физиком Хорхе Хиршем из университета Сан-Диего (Калифорния) [15]. Индекс Хирша является количественной характеристикой продуктивности ученого, группы ученых, университета или страны в целом, основанной на количестве публикаций и количестве цитирований этих публикаций.

Ученый с индексом h опубликовал n статей, на каждую из которых сослались как минимум n раз. Так, если у данного исследователя опубликовано 100 статей, на каждую из которых имеется лишь одна ссылка, его h -индекс равен 1. Таким же будет h -индекс исследователя, опубликовавшего одну статью, на которую сослались 100 раз. В то же время (более реалистичный случай), если среди публикаций исследователя имеется 1 статья с 9 цитированиями, 2 статьи с не менее чем 8 цитированиями (включая уже упомянутую статью с 9 цитированиями), 3 статьи не менее чем с 7 цитированиями, 9 статей с не менее, чем 1 цитированием каждой из них, то его h -индекс равен 5 (так как на 5 его статей сослались как минимум по 5 раз).

Индекс Хирша был разработан, чтобы получить более адекватную оценку научной продуктивности исследователя, чем могут дать такие простые харак-

теристики, как общее число публикаций или общее число цитирований. Индекс хорошо работает лишь при сравнении ученых, работающих в одной области исследований, поскольку традиции, связанные с цитированием, отличаются в разных отраслях науки (например, в биологии и медицине h -индекс намного выше, чем в физике). В норме h -индекс физика примерно равен продолжительности его научной карьеры в годах, тогда как у выдающегося физика он вдвое выше. Хирш считает, что в физике (и в реалиях США) h -индекс, равный 10–12, может служить одним из определяющих факторов для решения о предоставлении исследователю постоянного места работы в крупном исследовательском университете; уровень исследователя с h -индексом, равным 15–20, соответствует членству в Американском физическом обществе; индекс 45 и выше может означать членство в Национальной академии наук США. Индекс Хирша вычисляется с использованием общедоступных баз данных в Интернете.

Индекс Хирша страдает от тех же проблем, что и все метрики, базирующиеся на цитировании [8]:

- сложность классификации самоцитирований автора или группы авторов;

- трудность сбора данных о цитировании, а следовательно, тотальная зависимость значения Индекса Хирша от состава метаданных библиографической базы данных, по данным которой проводится расчет;

- отсутствие классификации цитирований, в результате чего не учитывается контекст цитирования, а именно ссылки в отрицательном смысле, ссылки на введение, ссылки на недобросовестную работу и т. д. Совокупность перечисленных факторов, в конечном счете, влияет на точность измерений.

SJR (SCImago Journal Ranking) — это разработанный университетом Гранады [16] рейтинг журналов, в котором учитывают не только общее количество цитирований, но и взвешенные показатели цитирований по годам и качественные показатели, такие как авторитетность ссылок — вес ссылки в журнале «Nature» на статью в журнале «А» будет отличаться от веса ссылки на ту же статью в журнале «Вестник N-ского университета», на который ссылок в Scopus совсем или почти нет. В целом SJR не очень сильно отличается от привычного импакт-фактора, весьма привлекая более широким спектром журналов и полностью открытым характером — публикацией в свободном доступе в Интернете.

SNIP разработан в Лейденском университете профессором Х. Ф. Моэдом и соавт. в 1998 г. [17]. Этот показатель учитывает уже и уровень цитирования в каждой научной области, так что может быть

использован для сравнения публикаций в разных научных направлениях. Основные особенности расчета этого показателя заключаются в следующем.

В показателе учитывают ссылки, сделанные в текущем году, на статьи, вышедшие в течение трех предыдущих лет. Публикационное окно = 3 года, окно цитирования = 1 год, типы документов одинаковы для всех этапов подсчета показателя.

Вводится специальное определение «индивидуальной области науки» для журнала, или «окружения журнала»: все статьи, опубликованные в текущем году (в любом издании), которые хотя бы однажды цитировали выпуски журнала, вышедшие за последние десять лет.

Для определения потенциала цитирования (это среднее число позиций, средняя «длина» списков цитируемой литературы в статьях «окружения») подсчитывается среднее число ссылок в статьях, составляющих «окружение журнала». Но учитываются только те ссылки, которые:

- а) ведут на статьи, вышедшие в течение трех предыдущих лет;

- б) ведут на статьи, имеющиеся в базе данных, по которой идет расчет.

Заключение. Таким образом, представленные для ознакомления и обсуждения понятия и критерии оценки результативности научной работы в настоящее время требуют от авторов знаний, опыта и активности не только в непосредственном написании публикаций, но и в «продвижении» их в онлайн-овую научную инфраструктуру.

Учитывая тот факт, что в нашей стране в настоящее время для оценки публикационной активности используются индекс цитируемости и индекс Хирша, следует сказать, что возможны следующие практические предложения для их повышения. Прежде всего, необходимо стремиться публиковать оригинальные статьи высокого научного и практического уровня, на которые охотно бы ссылались другие авторы. Всегда преимущественными являются публикации в соавторстве с коллегой, имеющим высокие наукометрические показатели, что дает дополнительные баллы. Также при направлении публикации в англоязычные издания следует давать ссылки на собственные статьи, опубликованные в переводной литературе.

При направлении статей в журналы авторам предпочтительно отдавать изданиям, которые поддерживаются экспертным советом ВАК, где публикуемые материалы проходят тщательную научную экспертизу и доступны в сети Интернет. Во всех случаях неоценимую пользу оказывает дополнительный обмен ссылками с коллегами, самоцитируемость, а также составление качественных рефератов.

Особое место занимают усилия, прикладываемые с целью повышения импакт-фактора «своего» журнала, и это, в первую очередь, предоставление ссылок на статьи «своего журнала», а также активное информирование коллег о статьях данного авторского коллектива, опубликованных в журнале. Не стоит

забывать и о внимательном отношении к правильно-му библиографическому оформлению своих статей и пристатейных списков литературы, к написанию фамилии и инициалов, названию организации. При составлении списков литературы необходимо соблюдать требования ГОСТ.

Литература

1. *Паринов С. И.* E-Science — онлайн-будущее науки // Информационные технологии. Приложение к журналу. — 2007. — № 9 (авторская версия статьи). — <http://socio.net.ru/publication.xml?h=peres:rus:mqijxk:19>.
2. *Паринов С. И.* Онлайн-будущее науки: наукометрическая сигнальная система. — М.: ГУ ВШЭ, 2007. — № 1. — 38 с. — (Количественный анализ в экономике).
3. Программа фундаментальных научных исследований Государственных академий наук на 2008-2012 годы. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 27 февраля 2008 г. № 233-р.
4. Постановление Правительства Российской Федерации № 312 от 8 апреля 2009 г. «Об оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения».
5. Постановление Президиума Российской академии наук № 201 от 12 октября 2010 г. «Об утверждении Положения о Комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций Российской академии наук и Методики оценки результативности деятельности научных организаций Российской академии наук».
6. Appeal of P.S. Docket No. 1/88e — Shepard's Citations, Inc. — United States Postal Service. Archived from the original on June 6, 2011.
7. *Garfield E., Sher I. H.* New factors in the evaluation of scientific literature through citation indexing. Amer. Document. — 1963. — Vol. 14 (3). — P. 195–201.
8. *Бредихин С. В., Кузнецов А. М.* Методы библиометрии и рынок электронной научной периодики. — Новосибирск, М.: ИВМиМГ СО РАН, НЭИКОН, 2012. — 255 с.
9. *Когаловский М. Р.* Энциклопедия технологий баз данных. — М.: Финансы и статистика, 2002. — 799 с.
10. *Писляков В. В.* Наукометрические методы и практики, рекомендуемые к применению в работе с российским индексом научного цитирования. Отчет о научно-исследовательской работе (промежуточный) по теме «Разработка системы статистического анализа российской науки на основе данных российского индекса цитирования». — М., 2005. [Электронный ресурс]. <http://www.elibrary.ru/projects/citation/docs/scientometrics.pdf>.
11. *Гельфанд М.* Проведите поиск в РИНЦ самостоятельно! // Наука, 20 июля 2010. — № 14 (58). — 16 с.
12. Определение индекса цитируемости ученого (руководство по анализу РИНЦ). — Петрозаводск: Научная библиотека Петрозаводского государственного университета, 2012.
13. Impact factor // Science. — 2005. — 19 August, Vol. 309 (5738). — P. 1181.
14. *Garfield E.* Citation indexes for science: a new dimension in documentation through association of ideas // Science. — 1955. — Vol. 122 (3159). — P. 108–111.
15. *Hirsch J. E.* An index to quantify an individual's scientific research output // Proc. Nat. Acad. Sci. 46: 16569. — 2005 (Arxiv.org). — Vol. 102 (46). — P. 16569–16572.
16. *Gonzalez-Pereira B., Guerrero-Bote V., De Moya F.* The SJR indicator: A new indicator of Journals' scientific prestige. — 2009. arXiv: 0912.4141.
17. *Moed H. F., van Leeuwen T. N., Reedijk J.* A new classification system to describe the ageing of scientific journals and their impact factors // J. Document. — 1998. — Vol. 546. — P. 387–419.

Поступила в редакцию: 15.07.2014 г.

Контакт: Степанова Юлия Александровна, stepanovaia@mail.ru

Автор:

Степанова Юлия Александровна — д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения России.

ХРОНИКА

21–24 сентября 2014 г. в Санкт-Петербурге состоялся III Санкт-Петербургский международный экологический форум «Окружающая среда и здоровье человека: фундаментальные, клинические и экологические аспекты современной микробиологии». Экофорум был организован при финансовой поддержке РФФИ.

Полная программа экологического форума вывешена на сайте: www.ecoforumspsb.ru и опубликована ранее в «Медицинском академическом журнале» (т. 14, № 2, 2014 г.).

Работа Экофорума протекала в соответствии с намеченным планом и собрала на своих заседаниях свыше 1300 специалистов из 22 стран мира и представителей 39 субъектов Российской Федерации. Экологический форум проходил в 10 залах конгресс-холла Парк Инн «Приморская».

Перечень постерных докладов к моменту проведения Экофорума расширился и в конечном виде представлен следующим образом:

ПОСТЕРНЫЕ ДОКЛАДЫ:

Benesik M. CNAP domain of tail-associated protein from phage 812 and its lytic activity against *Staphylococcus aureus*.

Ermolenko K., Isakov V., Kraeva L., Zakrevskaya A., Ermolenko D. The influence of vaginal microbiota on the activity of human papillomavirus high-risk HPV in women of childbearing age.

Homa M., Ildikó F., Pálma, Y., Randhir Babu Singh, Shobana C. S., Manikandan P., Kredics L., Vargölgyi C., Galgóczy L. In vitro антифунгальная активность эфирных масел против *Fusarium* spp. выделенных при кератите у человека.

Kai M., Sekizuka N. T., Maghanoy A. A., Balagon M. F., Saunderson P., Makino M., Kuroda M. Сравнение геномов *Mycobacterium leprae* до и после введения лабораторным мышам nude.

Kurata S., Osaki T., Nakashima T., Uematsu N., Shibatori M., Sakurai K., Kamiya S. Эффект rebamipide на индометацин-индуцированное поражение толстой кишки — физиологическая роль кишечной микробиоты.

Lalle's J.P., Splichalova A., Bailey M., Smidt H., Splichal I. Кишечная региональная модуляция ферментной активности у поросят после неонатального приема *Lactobacillus samylovorus*.

Mutlu N. Isolation of *Listeria monocytogenes* bacteriophages from environmental sources in Kars (Turkey).

Mutlu N. Kafkas University. Phage treatment of human infections.

Nakata K., Yu T-Z., Kutsukake Y., Suzuki M., Hachimura S., Takahashi K., Kaminogawa S., Hosono A. Эффект бактерии комменсалов и короткоцепочечных жирных кислот в отношении производства иммуноглобулина А клетками иммунной системы лимфоидной ткани тонкой и толстой кишки

Osaki T., Zaman C., Hojo F., Yonezawa H., Kurata S., Hanawa T., Kamiya S. Сравнительное исследование патогенности и адгезивности среди штаммов *Helicobacter pylori*, выделенных от членов семьи.

Pantucek R. Characterization of host-range mutations in genomes of *Staphylococcus Twortlikeviruses*.

Peпоyan Z. Astghik Effects of probiotics on growth of *Salmonella* spp. from the *Salmonella* carrier-sheep in Armenian farms.

Rónavári A., Balázs M., Námeth A., Rutkai E., Urbán G., Tolmácsv P., Kiss I, Kukovecz A., Kónya Z. Исправление ZVI: воздействие на почвенное микробное сообщество.

Алешукина А. В. Сочетанное применение бактериофагов с лактоглобулином для санации семейных очагов.

Андрійчук Е. Н. Киевский национальный университет имени Тараса Шевченка. Особенности бактериофагов, изолированных из картофеля с симптомами бактериального заболевания.

Барт Н. Г. Разработка технологических параметров изготовления и контроля индикаторных фагов Providencia.

Барышникова Н., Успенский Ю., Сварваль А., Ферман Р., Жебрун А., Суворов А. *Enterococcus faecium* штамм L-3 как антихеликобактерное средство: эффективность *in vitro*.

Белобородова Н. В., Мороз В. В., Бедова А. Ю., Осипов А. А., Черневская Е. А., Дмитриева И. Б., Федотчева Н. И., Ревельский А. И., Оленин А. Ю. Интеграция метаболизма человека и его микробиоты.

Бондаревич Н. В. Институт микробиологии НАН Беларуси. Регуляция активности бактериофагов с использованием минеральных добавок.

Бондаренко В., Гапон М., Терновская Л. Идентификация измененной микробиологии кишечника вычищением местного антиокислительного индекса.

Вакарина А. А. Возможность применения бактериофагов для лечения ОКИ бактериальной этиологии.

Васильева Ю. Б. Актуальные вопросы лабораторной диагностики бордетеллеза животных и бронхосептикоза людей.

Васильева Ю. Б. Биопрепараты для детекции бактерий *Bordetella bronchiseptica*.

Гаврилова Н., Ратникова И., Саданов А. Влияние лекарственных растений на устойчивость к антибиотикам патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Гаврилова Н. Н., Ратникова И. А., Саданов А. К. Влияние лекарственных растений на устойчивость к антибиотикам патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Головнева Н. А., Рябая Н. Е., Морозова А. Н. Бифидобактерии с β -галактозидазной активностью для создания продуктов функционального значения (Беларусь).

Гулий О. И. Исследование взаимодействия бактериофагов с поликлональными антителами методом электроакустического анализа.

Жиленкова О. Изменчивые жирные кислоты как микробные модуляторы деятельности нервной системы.

Завгородняя Е. Ф. Вопросы фагорезистентности условно-патогенных бактерий, изолированных от лиц с дисбиотическим состоянием толстого отдела кишечника.

Зимин А. А. Сравнительный анализ аминокислотных последовательностей отдельных доменов белков Нос бактериофагов подсемейства *Teequatrovirinae*.

Зулькарнеев Э. Р. АГМА. Фаг-опосредованный биопроцессинг гидробийонтов.

Ильин В., Соловьева Э., Скедина М. Принципы формирования электронной базы данных кишечной микрофлоры космонавтов.

Карамышева Н. Н. Сравнительный анализ действия бактериофагов и ингибиторов последнего поколения на развитие коррозии металлов, вызываемой *Desulfovibrio desulfuricans*.

Киселева Е. Новый шаг к пониманию роли пробиотических микроорганизмов в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

Климентова Е. Г. Изменение свойств штаммов *Escherichia coli* под действием δ -эндотоксинов *Bacillus thuringiensis*.

Ковалева Е. Н. Разработка системы фаготипирования листерий.

Козлова Ю. Н. Фаготипирование штаммов *Salmonella enterica*, изолированных в Российской Федерации из сельскохозяйственной птицы.

Крылов С. В. Специфический участок в геномах D3-подобных фагов *Pseudomonas aeruginosa*: можно ли использовать мутантные умеренные фаги в фаговой терапии.

Куликов Е. Е. Бактериофаг *Escherichia coli* 9g — возможный представитель нового рода сифовирусов, обладающий необычными биологическими свойствами.

Лахтин В. М. Гликом ферментов и бактериофаги: стратегии синергизма.

Лахтин В. М. Лектины и гликоконъюгаты: подходы и установленные нами результаты для решения проблемы высокостабильных препаратов бактериофагов с высокими бактериолитическими активностями.

Ляшенко Е. А. Селекция выделенных клонов бактериофагов, активных к *Klebsiella pneumoniae*.

Ляшенко Е. А. Сравнительный анализ биологических свойств бактериофагов бактерий *Klebsiella pneumoniae*.

Македонова Л. Д. Бактериофаги патогенных иерсиний: характеристика биологических свойств.

Микулинская Г. В. Новая пептидогликангидролаза бактериофага RB49.

Молофеева Н. И. Фагоидентификация бактерий *Escherichia coli* O:157.

Пименов Н. В. Бактериофаги в системе мероприятий по борьбе с пуллорозом.

Пиотровский Л. Б. Персонализированная медицина — точка зрения химика.

Пульчеровская Л. П. Индикация бактерий рода *Citrobacter* с применением индикаторных бактериофагов с помощью реакции нарастания титра фага (РНФ).

Ратникова И., Гаврилова Н., Баякышова К., Мельников В. Пробиотик для использования в комплексной терапии инфекций мочевых путей.

Романова Л. В. Генотипическая характеристика (RAPD-анализ) ДНК-содержащих бактериофагов паразитических вибрионов.

Сверкалова Д. Г. Анализ распространенности бактериофагов рода *Staphylococcus*, выделяемых от домашних животных.

Силин А. В. Возможности применения бактериофаготерапии в составе комплексного лечения больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

Силин А. В. Применение фаготерапии для профилактики и лечения заболеваний тканей полости рта, окружающих дентальные имплантаты.

Ситников И. Г. Возможность управления инфекцией.

Степанов Д. Н. Опыт применения бактериофагов для лечения экспериментального сальмонеллеза цыплят-бройлеров.

Суворова М. А. Оценка качественного и количественного состава кишечной микробиоты методом ПЦР в реальном времени.

Сырова Н. А. Разработка фильтрационной модульной системы для производства диагностических бактериофагов.

Таланкина О. Н. Исследование воздействия бактериофагов на резидентные бактериальные популяции в кишечнике млекопитающих.

Феоктистова Н. А. Биологические свойства бактериофагов *Bacillus mycoides*.

Феоктистова Н. А. Разработка методов фагоиндикации *Bacillus megaterium* в мясных и рыбных товарах.

Феоктистова Н. А. Сравнительный анализ эффективности бактериологического метода и реакции нарастания титра фага для индикации *Bacillus mycoides* в объектах санитарного надзора.

Феоктистова Н. А. Анализ распространенности *Bacillus subtilis* в объектах санитарного надзора бактериологическим методом и реакцией нарастания титра фага.

Чернов С., Телегин Г. Производство генетически модифицированных мышей *spf*-категории для научных исследований и преclinical тестов.

Шабурова О. В. Геномное и фенотипическое сравнение фагов TL и CHU, новых бактериофагов вида PaP3/LUZ24-подобных фагов, инфицирующих *Pseudomonas aeruginosa*.

Шаврина М. С. Пуцзинский государственный естественно-научный институт. Исследование синергизма термостабильной L, D-пептидазы бактериофага T5 и пермеабиллизующих мембрану агентов на клетках грамотрицательных бактерий.

Шемеровский К. А. Функциональное нарушение регулярности циркадианного ритма кишечника как фактор риска органических заболеваний толстой кишки.

Щетко В. Антибиотикорезистентность бифидобактерий — компонентов пробиотиков.

Тематика Третьего международного экологического форума «Окружающая среда и здоровье человека: фундаментальные, клинические и экологические аспекты современной микробиологии» была выбрана не случайно. Основу концепции Первого международного Экофорума (2003 г.) составило всестороннее рассмотрение проблемы «Гармонизация отношений в системе „окружающая среда — здоровье человека”, как основа устойчивого развития человеческого общества». Особое внимание было уделено вопросам перинатальной медицины и геронтологии в контексте современной экологии человека. Научной концепцией Второго международного Экофорума (2008 г.) явился всеобъемлющий подход к рассмотрению влияния экологических факторов риска, в частности, экотоксикантов, рисков, связанных с радиационной и биологической безопасностью, изменениями земной и космической погоды и др., на здоровье человека.

С учетом того обстоятельства, что в последние годы неуклонно возрастает удельный рост инфекцион-

ных заболеваний человека, необходимость широкого обсуждения вопросов, посвященной этой тематике, не вызвала сомнений. И поэтому, на Третьем международном экологическом форуме был 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.

Как видно из вышеприведенных вопросов, проблематика Экофорума охватывает широкий спектр возбудителей инфекционной природы. Не удивительно, что основным организатором Экофорума явился Институт экспериментальной медицины, имеющий почти 125-летнюю историю и, который

был создан в 1890 г. именно для борьбы с инфекционными заболеваниями.

В настоящее время в основе успешного противостояния человека возбудителям вирусной и бактериальной природы лежит понимание молекулярных основ взаимодействия патогена и хозяина, что открывает широкие перспективы и влечет за собой разработку эффективных мер диагностики, профилактики и лечения.

Диагностика заболеваний представляет собой одно из направлений современной микробиологии. С развитием молекулярных подходов существенно увеличилась чувствительность и специфичность диагностики, стало возможным идентифицировать высоковирулентные клоны как возбудителей спорадических случаев заболеваний, так и эпидемических вспышек. Этот вопрос был всесторонне рассмотрен при обсуждении кишечных инфекций, заболеваний органов дыхания, гепатита С, ВИЧ-инфекции и др. Были рассмотрены вопросы эпидемиологического надзора за инфекциями, обсуждены новые, ранее не принимаемые во внимание, пути передачи инфекции, в частности, проблема нелегальных мигрантов, как источник распространения высоковирулентных клонов микобактерий.

Быстрый темп развития приборной и технологической базы во всем мире стимулирует отечественных специалистов оставаться на передовом рубеже, а для этого необходимо владение самыми современными методами и подходами и приобретение новейшего высокопроизводительного оборудования. На Экофоруме был представлен ряд докладов по этой теме как представителями фирм-производителей, так и учеными, уже использующими новейшее оборудование. К их числу можно отнести высокопроизводительное полногеномное секвенирование, новые разработки по автоматизированной ПЦР-диагностике, инновационных методов диагностики вагинозов, использованию методов протеомики и метаболомики для идентификации инфекционных агентов.

Большую проблему в настоящее время представляет антибиотикорезистентность штаммов, в особенности, множественная лекарственная устойчивость. На Форуме был отмечен рост удельного числа антибиотикорезистентных клонов микроорганизмов, в частности, возбудителей госпитальных инфекций. Приведены примеры горизонтального переноса генов устойчивости к антибиотикам от штаммов одного вида к другому виду, для которого это свойство ранее отмечено не было. В связи с этим крайне важным представляется назначение адекватной антибиотикотерапии, что зачастую в настоящее время не осуществляется. Кроме того, для таких медленно

растущих микроорганизмов, как микобактерии, определение антибиотикограммы крайне затруднительно. Именно поэтому на Форуме особое внимание было уделено вопросу молекулярной диагностики, позволяющей предсказать устойчивость микобактерий к антибактериальным препаратам. С учетом того, что возросла инфекционная роль не только туберкулезных микобактерий, но и нетуберкулезных микобактерий, освещение данного вопроса на Форуме явилось актуальным и своевременным.

Однако применение антибиотиков влечет за собой ряд побочных эффектов, к числу которых можно отнести, в частности, следующие: аллергия населения, нарушение нормальной микробиоты человека и др. По этой причине в последние десятилетия во всем мире разрабатывают альтернативные подходы к лечению, фаготерапия. Этому вопросу на Форуме была посвящена отдельная конференция, на которой всесторонне рассмотрены вопросы биологии бактериофагов, а также создание и использование бактериофаговых препаратов. Крайне интересными были доклады по применению бактериофагов в отношении возбудителей кишечных инфекций, внутрибольничных инфекций, стафилококков, листерий и др., а также по биологии бактериофагов в не самых естественных для них условиях — в условиях космоса.

Другим альтернативным подходом для лечения бактериальных инфекций и коррекции нарушений микробиоты, связанных с применением антибиотиков, является использование пробиотических препаратов. На Форуме были всесторонне рассмотрены вопросы по использованию молекулярных подходов для идентификации микробиоты каждого отдельного пациента, созданию и применению аутопробиотиков. Этот научный раздел Форума явился одним из самых широко обсуждаемых, и не случайно в рамках Форума был проведен XVIII Международный симпозиум по гнотобиологии, который впервые за 50 лет проводился на территории России. На этом симпозиуме в качестве одного из важных аспектов рассматривалась методология внедрения наработок в области изучения пробиотиков, микробиоты, гнотобионтов в область практического применения: были подготовлены предложения по созданию национальных коллекций микроорганизмов, а также криохранилищ глубокой заморозки для хранения микробиоты человека. Заморозив образцы микробиоты, будет легко нормализовать ее у пациента в случае различных дисбиотических нарушений. Наконец, инновационный подход по использованию фекальной трансплантации вызвал широкую дискуссию участников Форума.

В целом, за 4 дня работы Экофорума были сделаны 180 устных докладов, включая пленарные докла-

ды, организованы круглые столы, подготовлен и представлен 71 постерный доклад. Все доклады отличались научной новизной, высоким методическим уровнем проведения исследований, а также интересом со стороны участников. Особенно следует отметить большой интерес к Экофоруму со стороны медиков, биологов, научных сотрудников, врачей, аспирантов и студентов как из Санкт-Петербурга, так и других городов России и зарубежных государств — принять участие в Экофоруме приехали специалисты из США, Японии, Великобритании, Германии, Белоруссии и других стран. Крайне важным оказалось участие в Экофоруме молодых специалистов, как в качестве слушателей, так и в качестве докладчиков, что несомненно дало им большой опыт, который будет использован в дальнейшей работе. Экофорум показал, что ни одна из современных проблем современной микробиологии не остается без пристального внимания молодых ученых, и это позволяет ожидать новые блестящие достижения и открытия в современной медицинской науке.

По результатам Экофорума определены лучшие научные работы по следующим номинациям:

Лучшая лекция:

Белобородова Н. В., Подопрюгора Г. И. (Россия). Гнотобиология в России — от эксперимента к клинике.

Лучший постерный доклад:

Nakata K., Yu T-Z., Kutsukake Y., Suzuki M., Nachimura S., Takahashi K., Kaminogawa S., Hosono A. Эффект бактерии комменсалов и короткоцепочечных жирных кислот в отношении производства иммуноглобулина А клетками иммунной системы лимфоидной ткани тонкой и толстой кишки.

Организация Экофорума при поддержке РФФИ предоставила возможность исследователям и врачам в сжатые сроки обсудить наболевшие вопросы современной инфектологии, а ученым — обладателям грантов РФФИ на проведение научных исследований — понять, какие еще усилия необходимо сделать для того, чтобы их фундаментальные исследования нашли свое обширное применение в практическом здравоохранении. И усилия именно в этом направлении представляются одними из самых важных в современной микробиологии.

Рядом симпозиумов были сделаны официальные постановления по результатам Экофорума, были подведены официальные итоги, в адрес организационного комитета присланы официальные письма и отзывы. Ряд таких документов прилагается ниже.

Симпозиум «Инфекция и заболевания органов дыхания» состоялся 22.09.14 г. под председательством академика РАН профессора А. Г. Чучалина,

академика РАН В. И. Мазурова и член-корреспондента РАН Г. Б. Федосеева. Программа симпозиума вызвала большой интерес аудитории. В его работе приняли участие более 100 специалистов Москвы, Санкт-Петербурга и других городов России. В рамках симпозиума было сделано 6 докладов о роли инфекции в развитии патологии различных отделов дыхательной системы.

Доклад академика РАН, главного терапевта-пульмонолога России Г. А. Чучалина (Москва) был посвящен пневмонии, которой в нашей стране ежегодно болеют примерно 1,5 млн человек, из них более 10% умирают. Автором подчеркнута важная роль микроорганизмов в развитии этого заболевания и актуальность динамического изучения их чувствительности к антибиотикам. Представлены национальные клинические рекомендации и алгоритм действия врачей. Подчеркнута важная роль специалистов первичного звена здравоохранения и необходимость ранней диагностики пневмоний.

В докладе член-корреспондента РАН, профессора Г. Б. Федосеева (Санкт-Петербург) обсуждалась роль инфекции и механизмы формирования хронического воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме. Представлена оригинальная концепция его развития. Подчеркнута необходимость дальнейшего изучения причин гетерогенности заболевания и важность индивидуального подхода к лечению пациентов.

Доклад академика РАН, главного терапевта-пульмонолога Санкт-Петербурга В. И. Мазурова был посвящен плевритам и роли инфекции в их развитии. Внимание аудитории было обращено на то, что плеврит, как правило, является вторичным заболеванием. Поиск причины его развития составляет основу диагностического процесса. Обсуждены основные подходы к лечению плеврита и направления научных исследований в этой области.

В докладе профессора А. В. Емельянова (Санкт-Петербург) обсуждалась актуальность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ее обострений, из которых примерно 70–80% имеют инфекционную природу. Показаны возможные механизмы влияния микроорганизмов на течение ХОБЛ. Представлены современные международные и национальные рекомендации по диагностике и лечению обострений. Рассмотрены основные направления дальнейших исследований по их профилактике.

Доклад проф. Ю. К. Янова и проф. С. В. Рязанцева (Санкт-Петербург) посвящен роли инфекции в патологии верхних дыхательных путей. Представлены данные о механизмах развития инфекционного процесса и подхода к его лечению. Подчеркнута тесная связь верхних и нижних дыхательных путей.

В докладе проф. Н. Л. Шапоровой (Санкт-Петербург) обсуждалась роль микроорганизмов в развитии острого бронхита, одного из наиболее часто встречающихся заболеваний органов дыхания. Подчеркнута роль вирусов как этиологических факторов острого бронхита. Показана важность противовирусной терапии и приведен перечень препаратов с доказанной клинической эффективностью.

Доклад проф. А. В. Елькина (Санкт-Петербург) посвящен сопутствующим заболеваниям (сахарный диабет, вирусные гепатиты, ВИЧ и др.), которые наиболее часто встречаются у пациентов с туберкулезом органов дыхания. Наличие этих болезней способствует более тяжелому течению туберкулеза, формированию антибиотикорезистентности микобактерий и ухудшает результаты хирургического лечения. Своевременная диагностика и лечение коморбидных заболеваний улучшает прогноз у пациентов с легочным туберкулезом.

В заключительном слове академик РАН, профессор В. И. Мазуров подчеркнул актуальность темы симпозиума, высокий научный уровень и практическую направленность докладов. Дальнейшие исследования в этой области имеют исключительно важное значение для развития медицинской науки и практического здравоохранения. Им были высказано предложение о целесообразности объединений усилий творческих коллективов ИЭМ, СЗГМУ им. И. И. Мечникова, ПСПБМУ им. И. П. Павлова, НИИ ЛОР для глубокого изучения актуальных проблем инфекционных заболеваний органов дыхания, что имеет особую актуальность для отечественной пульмонологии.

С 21 по 24 сентября 2014 в Санкт-Петербурге состоялся Международный симпозиум по гнотобиологии. Результаты симпозиума, в котором приняли ведущие мировые специалисты по микробиологии, безмикробным микроорганизмам и инфекционной патологии однозначно свидетельствуют, что исследования в данной области являются магистральным направлением в современной науке. За три дня работы симпозиума было сделано 49 докладов (20 докладов отечественных ученых и 29 — зарубежных). Отдельно был проведен круглый стол по проблемам использования пробиотиков в клинической и ветеринарной практике, на котором выступили практически наиболее активные и выдающиеся ученые, работающие в данной области. Результатом проведенного симпозиума стало принятие меморандума, в котором были суммированы основные направления и магистральные идеи развития гнотобиологии и микробной экологии как науки.

В перечень предложений входили:

1) повышение количества центров исследований с использованием безмикробных животных, а также более широкого распространения гнотобионных технологий;

2) популяризация гнотобиологии как науки, поддержка рынка оборудования для гнотобиологических исследований, а также рынка клеточных линий и линий безмикробных животных;

3) организация сети гнотобиологических центров и объектов для клинических целей в случае трансплантации хирургия органов, ожогов, СПИД и т.п.;

4) интенсификация исследований микробиоты, а также иммунологических и эпигенетических микробных стимулов в случае желудочно-кишечных, метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний, нейродегенеративных заболеваний и ожирения;

5) создание ряда биобанков (Ресурсных центров микробных коллекций) человеческой индивидуальной микробиоты;

6) стимуляция исследований, проводимых на экспериментальных (гуманизированных) линиях животных, изучении индивидуальной микробиоты и совершенствование авто-пробиотической технологии;

7) усиление исследований в области современных знаний о микробиоте и возможностях эффективного и безопасного проведения фекальной трансплантации и путях культивирования компонентов фекального микробиоценоза;

8) расширение исследований в области пробиотиков, метабиотиков и аутопробиотиков для целевых клинических приложений.

Симпозиум «ВИЧ-инфекция в современном обществе» был проведен под председательством академика РАН Н. А. Белякова. Симпозиум входил в комплекс научных мероприятий 2014 года, как предварительный этап перед Международным конгрессом «ВИЧ и коинфекции» и был организован силами Санкт-Петербургского Центра СПИД, Балтийского медицинского образовательного центра, Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

Основной идеей симпозиума было освещение особенностей эпидемии ВИЧ-инфекции и ее влияние на современное общество. В докладе Н. А. Белякова были освещены демографические процессы в обществе, развивающиеся на фоне миграции населения и развития эпидемии ВИЧ-инфекции. Отмечены неоднородные процессы заболеваемости населения по регионам страны с увеличением числа пациентов в Сибирском, Уральском и Алтайском регионах, миграцией людей с ВИЧ-инфекцией в мегаполисах, где представляются большие возможности по конт-

ролю над иммунными процессами в организме диспансеризацией и противовирусной терапией. Описаны модели развития эпидемии на среднесрочную перспективу, которые обяжут участие всех слоев общества в профилактике формирования лояльного отношения к людям, живущим с ВИЧ, принятие политических и экономических решений, направленных на поддержку ВИЧ-инфицированных пациентов во всех социальных группах.

В. В. Рассохин посвятил своей доклад влиянию ВИЧ на естественные процессы старения и увядания организма, что влечет за собой необходимость вовлечения в ВИЧ-медицину специалистов различного профиля.

Д. А. Лиознов отразил демографические тенденции эпидемии ВИЧ в Северо-Западном федеральном округе, где в отличие от других регионов отмечается снижение заболеваемости. В то же время А. А. Яковлев показал, что в структуре инфекционных заболеваний ВИЧ приобретает все более важное место в связи с утяжелением течения заболевания, с присоединением оппортунистических и сопутствующих заболеваний, в первую очередь туберкулеза и хронического вирусного гепатита.

В. Р. Вебер, основываясь на истории и культурологи Великого Новгорода, показал важность формирования у населения лояльного отношения к ВИЧ-инфицированным пациентам, вне зависимости от их возраста, статуса, тяжести заболевания и других факторов. Великий Новгород имеет в своей истории здоровые зерна российского благочестия, которые зарождались в монастырях и лечебницах в течение столетий.

А. В. Самарина, Е. Б. Ястребова, Л. Г. Тарита сделали доклады, в которых звучал тезис: «Остановить ВИЧ в одном поколении». Этот призыв весьма уместен и выполним в том случае, если прекратить перинатальное инфицирование детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

Н. В. Васильева и Н. Н. Климко сделали сообщения о роли глубоких микозов в общей структуре влияния микробиоты на здоровье человека, в том числе на фоне ВИЧ-инфекции. В дальнейшем эту линию поддержала А. Г. Рахманова и развил на VI Виноградовских чтениях В. А. Цинзерлинг.

Е. В. Степанова дала характеристику оппортунистическим инфекциям при ВИЧ-обусловленной иммуносупрессии, отметив особо герпесвирусные инфекции.

В докладе Н. Н. Лебедевой и Н. Е. Дементьевой был представлен материал по методикам оценки локуса В главного комплекса гистосовместимости человека. Необходимо отметить, что эти авторы явля-

ются пионерами по внедрению этих методов в оценке изменений, происходящих на фоне ВИЧ.

К. В. Жданов, являясь одним из ведущих специалистов в области гепатологии, представил убедительные данные о том, как вирус гепатита С способен дестабилизировать социальные экосистемы, на примере Санкт-Петербурга, где число больных с вирусом гепатита С достигает 150 тысяч человек. Требуются новые методические и эпидемиологические подходы для стабилизации эпидемии для гепатита С.

Н. В. Сизова отметила, что прослеживается эволюция эпидемии, которую можно разделить на три этапа. Начальный, до широкого распространения вируса инъекционным путем, всплеск эпидемии у наркопотребителей и, наконец, эпидемии, протекающей на фоне широкого применения антиретровирусной терапии. В то же время в последние годы выявлено незначительное количество людей с запущенными стадиями ВИЧ-инфекции и требующих терапии с момента эпидемии.

Количество присутствующих на симпозиуме: 130 человек.

Обсуждались вопросы:

- эпидемиология ВИЧ-инфекции;
- медико-социальные и демографические аспекты ВИЧ-инфекции;
- ВИЧ, коинфекции и оппортунистические заболевания;
- диагностика и лечение микозов;
- вопросы материнства и детства;
- молекулярная диагностика и резистентность.

Научно-практическая конференция «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности»

Второй раз в постсоветское время в Российской Федерации состоялась научно-практическая конференция (НПК) с международным участием по одной из актуальнейших для мировой научной общественности проблеме — бактериофагии. В конференции приняло участие 163 человека из более чем 50 ведущих научных центров Российской Федерации, а также ученые из стран дальнего (Италии, Германии, Чехии, Польши, Турции, Малайзии) и ближнего (Белоруссии, Казахстана, Армении) зарубежья. На конференции было представлено 10 устных докладов на пленарном заседании, 12 сообщений на секции биология бактериофагов, 18 презентаций — на секции бактериофаги в медицине и ветеринарии и 10 — на секции бактериофаги в биотехнологии и пищевой промышленности. В постерную сессию вошли 44 стендовых доклада по тематике перечисленных выше секций.

НПК «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности» проводилась в рамках плана основных Организационных мероприятий Роспотребнадзора (Приказ № 239 от 03.04.2014 года) и была посвящена обсуждению проблем таксономической классификации и геномики бактериофагов, взаимодействия бактериофагов и микробиоты, создания диагностических, профилактических и лечебных препаратов на основе бактериофагов, совершенствования технологии получения бактериофагов, использования новых методов биоконтроля сельскохозяйственных культур, животных и деконтаминации пищевых продуктов.

На пленарном заседании были подробно освещены исторические аспекты возможного применения бактериофагов в качестве профилактических средств и лечебных препаратов (В. Г. Акимкин), представлены материалы, подтверждающие возможность их использования в рамках противоэпидемических мероприятий в стационарах для предотвращения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), вызываемых антибиотикорезистентными штаммами бактерий (Л. П. Зуева), обсуждена двоякая роль бактериофагов в возникновении (передача гена продукции шига-токсина), а также диагностике и лечении (вирулентные формы бактериофагов) острых кишечных инфекций, вызванных шига-токсин продуцирующими штаммами кишечной палочки (STEC) (И. А. Дятлов и S. Morabito). Возможность предотвращения риска заражения «пищевыми» патогенами путем внедрения инновационной технологии фаг-опосредованного биопроектирования была освещена в презентации В. А. Алешкина. В докладах В. Н. Крылова, Д. А. Васильева и А. А. Каикабо обсуждались проблемы выделения, подробного изучения и использования конкретных видов бактериофагов в медицине и ветеринарии. Все возможности современных молекулярно-генетических методов исследования бактериофагов представил в своем докладе А. В. Летаров.

Секция биология бактериофагов была посвящена обсуждению вопросов, связанных с фенотипической и молекулярно-генетической характеристикой различных представителей царства вирусов бактерий. В докладах детально освещались функциональные возможности структурных компонентов отдельных бактериофагов, позволяющие в дальнейшем максимально эффективно использовать препараты на их основе для диагностики и лечения бактериальных инфекций (К. А. Мирошников, Н. С. Прохоров, Н. Е. Гаевская, А. К. Голомидова, Е. В. Татарский, М. А. Летарова и др.). Влияния агрессивных фак-

торов внешней среды на умеренные и вирулентные формы бактериофагов рассматривались в презентациях А. В. Алешкина и А. Г. Шестакова. В докладе С. Ю. Комбарово́й был представлен феномен фаговой конверсии на примере коринебактерий.

Наибольшее количество сообщений, представленных на конференции, касались эффективности использования существующих и вновь разрабатываемых препаратов на основе бактериофагов у людей, страдающих бактериальными инфекциями (секция бактериофаги в медицине и ветеринарии). Применение бактериофагов в качестве альтернативы антибиотикам при лечении инфекций, вызванных панрезистентными бактериальными штаммами, способными образовывать биопленки, освещались в докладах Н. В. Воложанцева, А. В. Поповой, Б. И. Асланова, Е. А. Воропаевой, Г. Е. Афиногенова, О. Е. Пунченко, Т. С. Перепановой, С. Г. Игнатова и других. Ряд докладчиков представляли материалы, касающиеся использования бактериофагов для коррекции дисбиотических состояний различных биотопов, вызванных, в том числе и условно-патогенными представителями микрофлоры человека (О. Ю. Борисова, Н. В. Алексанина, А. М. Затевалов, Н. И. Косякова и др.). По-прежнему актуальным остается вопрос использования бактериофагов для снижения риска возникновения вспышек и sporadических случаев кишечных инфекций — данное направление клинических исследований прозвучало в докладах Ю. В. Бушмакиной и И. А. Киселевой. Ветеринарное отделение данной секции включало устные доклады Д. А. Викторова (применение бактериофагов против болезней рыб) и Н. Э. Скобликова (влияние пробиотикотерапии у поросят на спектр колифагов), а также постерные презентации Д. Н. Степанова, Д. Г. Сверкаловой, Н. В. Пименова, Ю. Б. Васильевой и других.

В рамках секции «Бактериофаги в биотехнологии и пищевой промышленности» прозвучали доклады, отражающие инновационные возможности применения бактериофагов вне привычного для них терапевтического использования, например, для биоконтроля сельскохозяйственных культур (У. В. Фальковская, Т. А. Пилипчук, И. А. Калдыркаев, В. А. Миронов), в рамках фагового дисплея (К. А. Иванова, А. П. Рудометов). В обзорном докладе А. Г. Манакова были обозначены также возможности использования бактериофагов в косметике, биопроектировании пищевых полуфабрикатов и ряде других отраслей. Инновационная технология получения эндолизинов как основы для препаратов, не содержащих целых вирусных частиц, была отражена в докладе И. В. Абаева. Методические рекоменда-

ции по технике молекулярно-генетических исследований бактериофагов прозвучали в докладе Е. О. Рубальского.

Таким образом, в большинстве представленных в рамках данной НПК докладов предлагалось рассмотреть возможность снижения антибиотического давления на патогенные и условно-патогенные бактерии в различных сферах жизнедеятельности человека: в медицине, сельском хозяйстве, перерабатывающей, ветеринарной, косметической и других отраслях, заменив его на фаготерапию, фагопрофилактику, фаг-опосредованный биоконтроль и биопроцессинг. Решение данной проблемы возможно позволит уменьшить скорость формирования антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, вызывающих тяжелые инфекционные заболевания, нередко заканчивающиеся летальным исходом.

На основании проведенной НПК можно судить об определенном прогрессе в работах отечественных исследователей в области бактериофагии. Количество проведенных клинических исследований, отмеченных в презентациях докладчиков, значительно возросло относительно прошлогодней НПК, проведенной в Ульяновске. За последние несколько лет явно возрос технологический уровень проводимых в РФ исследований бактериофагов — практически во всех докладах наряду с фенотипической приводилась молекулярно-генетическая характеристика вирусов бактерий, включающая в себя определение полной нуклеотидной последовательности фаговой ДНК. Также наблюдается тенденция в смещении интереса отечественных исследователей от использования в качестве антибактериального средства цельной вирусной частицы к возможности конструирования препаратов на основе ее фрагментов или обладающих литической активностью ферментов. Возможность проведения исследований такого уровня базируется на обеспечении ведущих научных центров в РФ, занимающихся бактериофагами, современным оборудованием и научными кадрами, имеющими необходимую для работы на таком оборудовании подготовку.

Ряд перечисленных выше актуальных проблем, представленных в докладах участников конференции, соответствуют проблематике проектов, поддержанных РФФИ. Так, фундаментальные исследования Е. Е. Куликова (ФГБУН «Институт микробиологии им. С. Н. Виноградского РАН») «Бактериофаг *Escherichiacoli* 9g — возможный представитель нового рода сифовирусов, обладающий необычными биологическими свойствами» и Г. В. Микулинской (Филиал Института биоорганической химии РАН) «Новая пептидогликангидролаза бактериофага RB49»

поддержаны грантами РФФИ № 13-04-01575 и № 13-04-00991-а соответственно.

Учитывая высокую актуальность исследований, проводимых в рамках науки о бактериофагах, для совершенствования научного обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения, общее собрание участников конференции рекомендует:

1. Совету Национального общества исследователей бактериофагов (НП «НОИБ») в лице Председателя Совета член-корреспондента РАН, профессора И. А. Дятлова и членов Совета профессора В. А. Алешкина и профессора Д. А. Васильева решить вопрос о возможности проведения третьей НПК «Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности» в г. Москве, посвященной столетию со дня открытия бактериофагов (Ф. Творт, 1915 г.).

2. Национальному обществу исследователей бактериофагов в лице исполнительного директора А. В. Алешкина разработать систему вступления в члены НП «НОИБ» для физических и юридических лиц, а также отдельных научных коллективов (лабораторий) и после утверждения Советом НП «НОИБ» разослать всем участникам конференции.

3. Просить члена Совета профессора Д. А. Васильева продолжить работу по поддержанию информационно-аналитического сайта по бактериофагам с адресом в интернете: <http://www.congress-bacteriophage.niicmib.ru>.

4. Совету НП «НОИБ» рассмотреть возможность создания периодического печатного рецензируемого научного журнала в бумажном или электронном формате.

5. Просить Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Российскую академию наук, Министерство здравоохранения и Министерство сельского хозяйства РФ о финансовой поддержке фундаментальных и прикладных исследований, направленных на разработку фаговых препаратов различного назначения в подведомственных учреждениях.

6. Просить Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека выйти с ходатайством к Правительству Российской Федерации о создании межведомственной комиссии (группы специалистов) по разработке новых регламентирующих документов, отражающих современные требования к бактериофаговым препаратам различного назначения и адаптированных к международным критериям их оценки.

7. Организаторам конференции составить и довести до сведения соответствующих государственных

органов обращение участников конференции об острой необходимости проведения в нашей стране научных исследований по бактериофагии как одного из важнейших научных направлений в решении острой проблемы медицины и ветеринарии — борьбе с лекарственно-резистентными бактериальными патогенами и соответствующем финансировании этого направления.

8. Просить Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека решить вопрос о создании единой национальной панели индикаторных тест-культур (микроорганизмов 3–4 группы патогенности) для оценки литической активности вирулентных фагов, используемых для создания препаратов различного назначения, а также национальный информационный банк вирулентных бактериофагов, которые могут быть использованы при разработке фаговых препаратов для медицины, ветеринарии и пищевой промышленности.

Решение поставленных целей будет способствовать развитию научного сотрудничества в области фундаментальных исследований и механизмов практического использования бактериофагов в Российской Федерации.

**Завершение Экофорума,
речь Президента Академии РАН
А. Г. Софронова**

Завершился III Санкт-Петербургский международный экологический форум «Окружающая среда

и здоровье человека: фундаментальные, клинические и экологические аспекты современной микробиологии». Экофорум прошел с большим успехом: в его работе приняли участие более 1300 человек. За 4 дня работы Экофорума были сделаны 180 устных докладов, включая пленарные доклады, организованы круглые столы, подготовлен и представлен 71 постерный доклад. Экофорум вызвал большой интерес со стороны медиков, биологов, научных сотрудников, врачей, аспирантов и студентов как из Санкт-Петербурга, так и других городов России и зарубежных государств — участие в Форуме приняли специалисты из США, Японии, Великобритании, Германии, Белоруссии и других стран.

Крайне важным оказалось участие в Форуме молодых специалистов, и Экофорум показал, что ни одна из современных проблем современной микробиологии не остается без пристального внимания молодых ученых, что позволяет ожидать новые блестящие достижения и открытия в современной медицинской науке.

Организаторы Экофорума искренне благодарны всем организациям и фондам, поддержавшим проведение мероприятия, а также всем ученым, в особенности иногородним и иностранным участникам, приехавшим в Санкт-Петербург.

Дорогие друзья! Надеемся, что Ваше участие в Экофоруме было полезным и запоминающимся. Желаем Вам дальнейших творческих успехов и надеемся снова встретиться с вами на IV Санкт-Петербургском международном экологическом форуме «Окружающая среда и здоровье человека».

*Материалы подготовлены
А. В. Дмитриевым*

ЮБИЛЕИ

ГРИНЕНКО АЛЕКСАНДР ЯКОВЛЕВИЧ



Гриненко Александр Яковлевич окончил Целиноградский государственный медицинский институт в 1969 году по специальности «лечебное дело». В системе здравоохранения Ленинградской области работал 35 лет, где последовательно прошел путь от заместителя главного врача областной психиатрической больницы, главного врача областного наркологического диспансера, председателя комитета по здравоохранению Ленинградской области, который возглавлял с 1987 до 2007 года.

Его деятельность отличается выраженным стремлением к совершенствованию научных исследований в системе управления медицинской службой, совершенствованию форм управления. Под руководством А. Я. Гриненко в Ленинградской области осуществился ряд совместных международных программ: с фондом Вишневской-Ростроповича (США); подготовка врачей общей практики (Швеция); профилактика внутрибольничного заражения ВИЧ/СПИДом (Дания); совершенствования борьбы с туберкулезом (Финляндия).

Обладая системным государственным мышлением, глубоко анализировал сложные проблемы здравоохранения области и находил оптимальные пути их решения. Под его руководством были разработаны ряд региональных целевых программ, которые позволили снизить уровень детской и материнской смертности, существенно укрепить материально-техническую базу учреждений здравоохранения области. Созданы и реализуются по настоящее время такие уникальные программы, как оснащение совре-

менным медицинским оборудованием центральных районных больниц, а также сельских врачебных амбулаторий, фельдшерско-акушерских пунктов и офисов врачей общей практики, что существенно повысило доступность и качество оказания медицинской помощи, особенно, сельскому населению.

Благодаря его усилиям, в медицинских учреждениях области внедрены высокотехнологичные методы диагностики и лечения больных, созданы и успешно функционируют центры микрохирургии глаза, ожоговый, кардиохирургии, трансплантации органов, онкогематологии и трансплантации костного мозга, эндовидеохирургии.

Находясь на практической работе, А.Я.Гриненко защитил в 1967 году кандидатскую, а в 1992 году докторскую диссертации. В 1994 году ему присвоено ученое звание профессора. Крут научных интересов А. Я. Гриненко сосредоточен на совершенствовании общественного здоровья и здравоохранения. Этому посвящены его труды по оптимизации организационной структуры регионального здравоохранения и системы управления медицинской службой, разработке форм экономического регулирования деятельности медицинских учреждений, развитию эффективных форм межрегионального и межведомственного взаимодействия медицинских структур, разработке новых принципов организации ряда специализированных медицинских служб, разработке системы непрерывного совершенствования профессионального уровня медицинских кадров, истории развития региональной медицины.

Научные интересы А. Я. Гриненко реализованы в целом ряде крупных межрегиональных программ. К их числу, в первую очередь, следует отнести межрегиональную целевую программу «Перинатология», реализация которой позволила существенно снизить младенческую смертность, программу профилактики йододефицитных заболеваний среди населения Северо-Запада РФ, осуществляемую совместно с Детским Фондом ООН «ЮНИСЕФ», межрегиональную перспективную программу оснащения рентгеновской службы современной техникой на 2004–2008 гг., программу борьбы с заболеваемостью туберкулезом и организации противотуберкулезной помощи с участием Министерства здравоохранения РФ и ведомственных медицинских структур, межрегиональную программу экономического взаимодействия медицинских служб Северо-Западного региона РФ.

В Ленинградской области под руководством А. Я. Гриненко была сформирована научная школа, многие врачи выполнили свои диссертационные исследования без отрыва от практической работы. А. Я. Гриненко осуществлял руководство и координацию научно-практической деятельности в лечебно-профилактических учреждениях области: на базе лечебных учреждений функционирует 47 кафедр медицинских вузов и научно-исследовательских институтов, сотни специалистов высшей квалификации успешно работают не только в областном здравоохранении, но и в медицинских учреждениях всего пространства РФ.

Научно-общественная работа А. Я. Гриненко обширна и многогранна: в течение семи лет был президентом межрегиональной ассоциации «Здравоохранение Северо-Запада»; членом совета МЗ РФ по региональной политике; является действующим членом редакционной коллегии журнала «Наркология», членом редакционного совета журналов «Медицинский академический журнал» СЗО РАМН; «Здравоохранение Российской Федерации»; «Российский семейный врач»; «Профилактика и реабилитация в наркологии»; заместитель главного редактора журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии».

Редколлегия журнала сердечно поздравляет Александра Яковлевича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья и благополучия!

Особо следует отметить роль А. Я. Гриненко в организации и проведении съездов организаторов здравоохранения Северо-Западного региона, на одном из которых была принята разработанная под его руководством научно-концептуальная модель взаимодействия практического здравоохранения с фондом обязательного медицинского страхования, в проведении совместной сессии Северо-Западного отделения Российской Академии медицинских наук по новейшим технологиям.

В настоящее время является главным научным сотрудником Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова», главным научным сотрудником Санкт-петербургского научно-исследовательского института скорой помощи имени И. И. Джанелидзе».

Под непосредственным руководством А. Я. Гриненко подготовлены 11 докторов медицинских наук и 23 кандидата медицинских наук; опубликовано 257 научных работ (31 за рубежом), 6 монографий, два учебника.

За научные достижения А. Я. Гриненко был избран членом-корреспондентом Российской Академии Медицинских наук, в 2004 году действительным членом Российской Академии Медицинских наук. В 2014 году А.Я.Гриненко был утвержден академиком Российской Академии наук.

Государственные награды: 1986 г.— Орден «Знак Почета»; 1993 г.— Заслуженный врач Российской Федерации; 1998 г.— Медаль ордена «За заслуги перед Отечеством II степени»; 2001 г.— Медаль «За заслуги перед отечественным здравоохранением»; 2002 г.— Знак отличия «За вклад в развитие Ленинградской области»; 2004 г.— Орден Русской православной церкви святого благоверного князя Даниила Московского; 2005 г.— Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники; 2006 г.— Орден «За заслуги перед Отечеством IV степени»; 2007 г.— Высший европейский орден имени И.И.Пирогова за достижения в области медицины.

17 медалей различных ведомств и общественных организаций Российской Федерации.

ВИКТОР РОБЕРТОВИЧ ВЕБЕР



9 августа исполнилось 60 лет члену-корреспонденту РАН, заслуженному работнику высшей школы РФ, доктору медицинских наук, профессору В. Р. Веберу.

Родился Виктор Робертович в 1954 году в селе Кокпекты Семипалатинской области Республики Казахстан. Получение высшего медицинского образования связано для него с Семипалатинским государственным медицинским институтом, который он окончил в 1977 году по специальности «Лечебное дело». В годы учебы в институте Виктор Робертович начал активно заниматься научной деятельностью, с успехом выступал с докладами на республиканских студенческих конференциях, имел первые публикации. В это время сложился круг его научных интересов: кардиология, биоритмология, вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы. По завершении обучения в институте В. Р. Вебер работал на кафедре терапии последовательно в должностях старшего лаборанта, ассистента, доцента, профессора. В 1983 году защитил кандидатскую диссертацию, в 1992 году — докторскую.

С октября 1994 года вся профессиональная деятельность Виктора Робертовича связана с Новгородским государственным университетом имени Ярослава Мудрого. Здесь он был избран профессором, заведующим кафедрой терапии (впоследствии — внутренних болезней). Кафедра создавалась впервые, и молодой заведующий проявил себя не только как педагог и клиницист, но и как талантливый

организатор. Под его руководством выпускающая кафедра стала одной из лучших по материально-техническому обеспечению, кадровому составу, постановке учебного процесса и научной работы. В это же время он успешно работает главным терапевтом Комитета по охране здоровья населения Новгородской области, приобретает опыт в области социальной медицины и организации здравоохранения. Как практикующий врач В. Р. Вебер имеет высшую врачебную категорию кардиолога.

Избрание профессора В. Р. Вебера в 1997 году на должность ректора Института медицинского образования НовГУ (в 2007 году эта должность была преобразована в должность директора ИМО) явилось закономерным признанием авторитета ученого, свидетельством доверия еще молодому руководителю. Под его руководством институт успешно развивается. Укрепляется материальная база, устанавливается учебное и научное оборудование. В рамках концепции информатизации университета сформировано несколько компьютерных классов, информационные технологии обучения и контроля стали доступны всем студентам. Устанавливаются междисциплинарные связи, научные и академические контакты с естественнонаучными и инженерными кафедрами университета. Активно развиваются контакты и с медицинскими вузами, и с факультетами системы Минздрава и Минобразования России. Большое внимание уделяется установлению тесных связей с практическим здравоохранением, без чего

качественная подготовка будущих специалистов-медиков была бы невозможна. Установлены деловые контакты с Министерством здравоохранения Российской Федерации. Все учебные планы прошли экспертизу УМО по высшему медицинскому и фармацевтическому образованию. Пролицензирована и открыта постдипломная подготовка в клинической интернатуре, ординатуре и аспирантуре. Большое внимание уделяется кадровой политике, в институте работают сотни докторов наук, профессоров и кандидатов наук, доцентов. В 2001 году под председательством профессора В. Р. Вебера был открыт диссертационный совет по специальностям «Хирургия» и «Внутренние болезни».

С 2008 года по настоящее время основной должностью В. Р. Вебера является должность ректора Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, на которую он был избран конференцией коллектива работников и учащихся университета (спустя пять лет он был избран уже во второй раз).

В должности ректора университета В. Р. Вебер уделяет большое внимание и насущным проблемам функционирования университета, и вопросам его перспективного развития, таким как оснащение образовательной и научной деятельности современным оборудованием, программным обеспечением и технологиями; выполнение большого комплекса ремонтно-строительных работ; оптимизация и повышение эффективности работы управленческих структур Университета с учетом современных требований развития образования и экономики с повышением уровня демократизации и открытости; создание в вузе благоприятной среды для реализации творческих и научных способностей молодых ученых, аспирантов с развитием форм поощрения успешных студентов; создание необходимых условий и стимулов для развития научных школ Университета; дальнейшее развитие системы студенческого самоуправления; создание условий для сохранения и укрепления здоровья студентов и сотрудников; дальнейшее развитие инновационной инфраструктуры, содействие развитию экономики, промышленности и инвестиционной привлекательности Новгородской области, а также расширение международных связей и программ.

В результате умелого руководства деятельностью университета, успешной работы персонала НовГУ удерживает на уровне предъявляемых требований все

статусные и аккредитационные показатели, является эффективным по итогам мониторинга вузов, проводимого Министерством образования и науки РФ.

Сфера научных интересов Виктора Робертовича и возглавляемой им научной школы — изучение фундаментальных и прикладных аспектов ремоделирования сердца у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, а также проблемы клинической фармакологии. Он является автором свыше 750 научных трудов, в том числе 17 монографий и более 50 учебников, руководств и учебных пособий, 10 патентов на изобретения, более 30 рационализаторских предложений.

Под его научным руководством защищены более четырех десятков кандидатских диссертаций, он выступил консультантом по семи докторским диссертациям. В 2007 г. В. Р. Вебер избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук. Он является членом ряда общественных академий: академик Российской академии естественных наук, академик Петровской академии наук и искусств, член Международной академии гуманизации образования. В. Р. Вебер является членом редакционных советов 10 научных журналов.

В. Р. Вебер — Заслуженный работник высшей школы РФ, Почетный работник высшего профессионального образования РФ и Почетный работник науки и техники РФ, Отличник здравоохранения РФ. Награжден Благодарностью Губернатора Новгородской области, нагрудным знаком «За заслуги перед Новгородской областью», Почетной грамотой Правительства Новгородской области, Почетными грамотами Министерства здравоохранения РФ, Администрации Великого Новгорода. Он награжден также медалью Гиппократ, медалью Ярослава Мудрого, Почетным знаком Хильдесхаймского университета «Медаль Минервы» (Германия). Он является Заслуженным работником технического университета Лодзь (Польша).

Уважаемый Виктор Робертович! Мы высоко ценим Ваш вклад в развитие отечественной науки и образования и поздравляем Вас с юбилеем.

Примите самые искренние пожелания крепкого здоровья, творческих удач и успешной трудовой деятельности, благополучия Вам и Вашим близким.

*Коллектив Университета
Редколлегия журнала*

Посвящение, Викторианское юбилейное

Шагами мощными длиною в десять лет
Проходим жизнь, с утратами не споря.
Счастливым дням, пожалуй, счету нет,
Как волнам тихим ласкового моря.

Встречаем юбилей в конце десятилетий,
Так, в детстве первый, в юности второй,
Пред возрастом Христа встречаем третий,
Четвертый, пятый, наконец — шестой.

Пришел тот Юбилей к маститому коллеге,
Средь нас он здесь, считайте, двадцать лет.
Уж в сорок — доктор, мог предаться неге,
Мог вытащить совсем другой билет!

Однако Новгород не зря в столетьях славен —
От Рюрика до нас один живет завет:
Коль ступишь тут, так возгорится пламень,
И ты уже творец, ты источаешь свет!

Придя лишь с мыслью о поисках уюта,
Ты здесь иначе начинаешь жить:
Профессор думает масштабом института,
Директор ректором уже способен быть.

В НовГУ так многое свершилось проведением:
Сороку случай в Новгород принес —
И вскоре мы с немалым удивлением
Себя увидели во весь огромный рост!

Профессор Вебер, Вы сегодня ректор,
Ученый автор множества трудов,
Почти во всем Вы задаете вектор,
В Вас радость теплится от всех своих плодов.

Ваш день рождения воистину прекрасен,
Над Вами небосклон лучист и ясен.
Так пусть же будет полон чудесами
Вал Юбилейного, душевного цунами!

А.Гавриков
9 августа 2014 года

Уважаемые читатели
«Медицинского академического журнала»!

Сообщаем, что открыта подписка на первое полугодие 2015 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)									

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 литерных 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. 1, № 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.

11. 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.

12. Редакция высылает авторам 1 копию журнала, в котором опубликована статья.

13. Редакция не выплачивает гонорара за статьи и не взимает плату за опубликование рукописей.

14. 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.

15. 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.

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 27.11.14 г. Формат 60×90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 12,25. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии: ООО «РИП СПб», Санкт-Петербург, пер. Дмитровский, д. 7, лит. А, пом. 6-Н.

Балтийский медицинский образовательный центр предлагает следующие направления сотрудничества:

Научная и образовательная деятельность.

- Повышение квалификации, стажировки, профессиональная переподготовка специалистов;
- Внедрение новых способов обучения;
- Организация и проведение научных исследований;
- Организация научно-технических и опытно-экспериментальных работ.

В 2009–2014 гг. организовано проведение образовательных проектов для медицинских работников и психологов из России, стран Восточной Европы и Центральной Азии по проблемам ВИЧ-инфекции: «Современные режимы антиретровирусной терапии»; «Обзор конференций CROI 2011»; «ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты. Современные достижения и клиническая практика»; «Лекарственная устойчивость ВИЧ и создание единой базы данных результатов генотипирования»; «Углубленное изучение ВААРТ»; «Применение культуральных сред Medicult и оборудования Research Instruments I в современных программах ВРТ»; «Поражение органов и систем при ВИЧ-инфекции»; «КТ и МРТ в неврологии»; «Рентгенология (рентгенодиагностика, КТ, МРТ)»; цикл семинаров по профилактике ВИЧ-инфекции и других социально-значимых заболеваний среди студентов колледжа с интерактивными методами обучения и др.

Исследовательская деятельность.

БМОЦ было поддержано проведение важных фундаментальных, клинических и социально-значимых исследований, международных проектов: «Профилактика перинатального инфицирования детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией»; «Роль медицинской сестры в формировании приверженности ВИЧ-инфицированного пациента к ВААРТ»; «Предотвращение распространения СПИДа среди женщин, находящихся в исправительных колониях»; «Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции»; «Употребление алкоголя и поведенческие риски передачи ВИЧ-инфекции среди молодых русских ВИЧ-инфицированных женщин» и др.

Организационная деятельность.

Профессиональная команда БМОЦ имеет большой опыт в организации и проведении мероприятий различного уровня, соответствующих современным международным требованиям.

Нами были организованы и проведены:

2009–2014 гг. — I–VI-е Виноградовские чтения;

2011 г. — Международные симпозиумы «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии», «Женщина, ребенок и ВИЧ»;

2012 г. — Научный симпозиум «Нейронауки — современной медицине: нейрофизиология, нейробиология, нейрохирургия, неврология, психиатрия»;

2013 г. — Научно-практический симпозиум «Фармакоэкономика ВААРТ», Международный круглый стол «НейроСПИД — от минимальной когнитивной дисфункции до грубых структурных изменений»;

Международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»

2014 г. — Научно-практический симпозиум «ВИЧ и вирусные гепатит», 2-ой Межрегиональный научно-практический симпозиум «ВИЧ и фармакоэкономика», Симпозиум Европейской ассоциации радиологов (ESR) «Радиология верхней конечности от А до Я».

Все мероприятия сопровождаются организацией и реализацией на высоком уровне всех логистических вопросов: транспортных, организации питания, досуга и культурно-туристических программ.

Издательская деятельность.

Журналы.

2009 г. — Основан и выпускается научно-практический рецензируемый журнал «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», рекомендован ВАК для публикации материалов диссертаций с 2010 г.;

2010 г. — Основан и выпускается научно-практический рецензируемый журнал «Лучевая диагностика и терапия»;

С 2012 г. — Выпускается официальное издание Северо-западного отделения Российской академии медицинских наук научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский академический журнал».

Монографии, лекции, сборники.

2010 г. — «Вирус иммунодефицита человека — медицина»,

2011 г. — «ВИЧ — медико-социальная помощь», «Амбулаторная помощь людям, живущим с ВИЧ», «ВИЧ — осознание вселенской опасности или введение в проблему», «Головной мозг как мишень для ВИЧ», «Лучевые исследования головного мозга плода и новорожденного»,

2012 г. — «Женщина, ребенок и ВИЧ» «ВИЧ/СПИД сегодня и рядом» — рекомендации для людей, принимающих решения;

2013 г. — «Знакомство с комбинированной антиретровирусной терапии»

2012–2014 гг. — «ВИЧ/СПИД. Спутник специалиста», № 1–6; «Медицинский тематический архив» № 1–7.

Брошюры, буклеты, памятки и др. для специалистов, пациентов, населения.

**Более подробную информацию о нас Вы можете узнать:
по телефону +7 921 956-92-55; e-mail: bmocspb@gmail.com; <http://bmoc-spb.ru/>**



ПРОИЗВОДИТ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ
НА ОСНОВЕ СОБСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ

БЕТАЛЕЙКИН®

Рекомбинантный интерлейкин-1бета человека

Применяется для лечения токсической лейкопении
в онкологии

Обладает радиозащитным, иммуностимулирующим
и противoinфекционным 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