

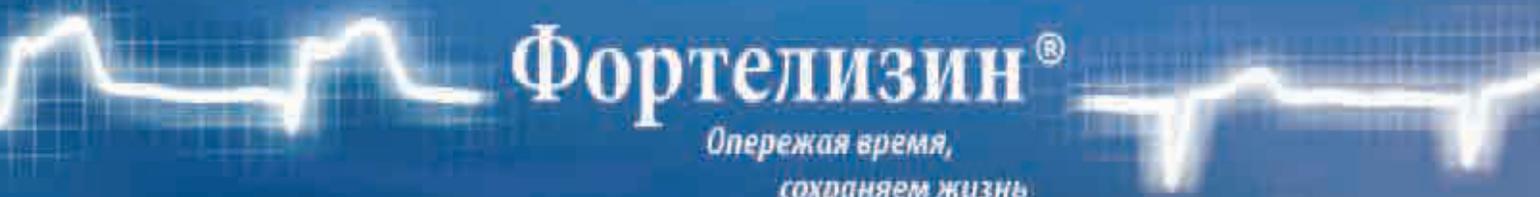
# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 15  
2015 № 1

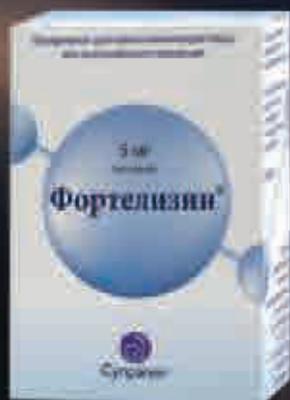
ISSN 1608-4101





# 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](http://www.fortelyzin.ru), e-mail: [info@supergene.ru](mailto:info@supergene.ru)



Супраген®

# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 1**

**ТОМ 15**

**2015**

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

**Северо-Западное отделение медицинских наук  
Институт экспериментальной медицины  
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 наук,  
Редколлегия журнала «Медицинский академический журнал»  
Тел.: (812) 407-83-43; факс: (812) 407-83-37

e-mail: [medicalacademicjournal@gmail.com](mailto:medicalacademicjournal@gmail.com); [infeklcijaids@gmail.com](mailto: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

**№ 1**

**Vol. 15**

**2015**

---

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

**North-West Branch of Medical Sciences  
Institute of Experimental Medicine  
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 Sciences,  
Editorial board «Medical academic journal»  
Tel.: (812) 407-83-43; fax: (812) 407-83-37

e-mail: [medicalacademicjournal@gmail.com](mailto:medicalacademicjournal@gmail.com); [infeklcijaids@gmail.com](mailto: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**

ВЕЛИКАЯ ВОЙНА И СОТРУДНИКИ ИМПЕРАТОРСКОГО ИНСТИТУТА  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ .....7

*Ю. П. Голиков, А. П. Дыбовский, В. М. Сысцев*

К 165-ЛЕТИЮ ВЫДАЮЩЕГОСЯ УЧЕНОГО: АКАДЕМИК ИВАН  
ПЕТРОВИЧ ПАВЛОВ В ВОСПОМИНАНИЯХ СВОЕГО УЧЕНИКА .....15

*Р. С. Вастьянов, А. Н. Стоянов, А. А. Скоромец*

**АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР**

БЕЗОПАСНОСТЬ БИОПРЕПАРАТОВ – НОВЫЕ РЕАЛИИ .....22

*А. С. Колбин, А. А. Топоров*

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ФАКТОРА, ИНГИБИРУЮЩЕГО ЛЕЙКЕМИЮ,  
В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ СВЯЗАНО  
С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ .....34

*О. А. Радаева, А. С. Симбирцев*

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОЯВЛЕНИЕ  
РЕСПИРАТОРНО-АФФЕКТИВНЫХ СУДОРОГ У ДЕТЕЙ  
РАННЕГО ВОЗРАСТА .....43

*Г. К. Садыкова, Ш. А. Кудратов*

ДИНАМИКА ФОНОВЫХ И РЕАКТИВНЫХ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ У ДЕТЕЙ  
С МИНИМАЛЬНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ МОЗГА ДО И ПОСЛЕ  
СЕАНСОВ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИИ .....47

*Н. Л. Гусева, И. А. Святогор, академик РАН Г. А. Софронов, К. Т. Сирбиладзе*

ПРИЕМ ПИЦЦЫ СПОСОБСТВУЕТ ПЛАСТИЧНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА .....54

*Ютака Оокура*

НЕЙРОНАЛЬНЫЙ ЯДЕРНЫЙ АНТИГЕН NEUN – ПОКАЗАТЕЛЬ  
СОХРАННОСТИ НЕРВНОЙ ТКАНИ И ПРИГОДНОСТИ  
ЕЕ ДЛЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....63

*Е. Г. Сухорукова, О. В. Кирик, Н. М. Зеленкова, Д. Э. Коржевский*

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА  
ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ ...68

*Н. В. Гасюк, Г. А. Ерошенко*

**ХРОНИКА СОБЫТИЙ**

45 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ СОТРУДНИКОВ ИНСТИТУТА  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В АНТАРКТИДЕ .....73

*Ю. П. Голиков, А. П. Дыбовский*

СИМПОЗИУМ «ВИЧ-МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЭКОНОМИКА» .....79

**ЮБИЛЕИ** .....90

## CONTENTS

### HISTORY MEDICINE

THE GREAT WAR AND THE EMPLOYEES OF THE EMPEROR'S INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE .....	7
----------------------------------------------------------------------------------------------	---

*Yu. P. Golikov, A. P. Dybovskiy, V. M. Sysuev*

ON THE OCCASION OF THE 165TH ANNIVERSARY OF OUTSTANDING SCIENTIST: ACADEMICIAN IVAN PETROVICH PAVLOV IN RECOLLECTIONS OF HIS APPRENTICE .....	15
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

*R. S. Vast'yanov, A. N. Stoyanov, A. A. Skoromets*

### ANALYTICAL REVIEWS

SAFETY OF BIOPHARMACEUTICALS: FACING NEW REALITIES .....	22
----------------------------------------------------------	----

*A. S. Kolbin, A. A. Toporov*

### ORIGINAL ARTICLES

SERUM LEVELS LEUKEMIA INHIBITORY FACTOR PLAYS A CRUCIAL ROLE IN THE PROGRESSION TO ESSENTIAL HYPERTENSION .....	34
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

*O. A. Radaeva, A. S. Simbirtsev*

PRENATAL RISK FACTORS AND THE MANIFESTATIONS OF OF BREATH HOLDING SPELLS IN CHILDREN OF EARLY AGE .....	43
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

*G. K. Sadikova, Sh. A. Kudratov*

DYNAMICS OF BACKGROUND AND JET EEG PATTERNS OF CHILDREN WITH MINIMUM BRAIN DYSFUNCTIONS BEFORE AND AFTER SESSIONS OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION .....	47
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

*N. L. Guseva, I. A. Svyatogor, academician RAS G. A. Sofronov, K. T. Sirbiladze*

FOOD INTAKE TAEES FACILIATES BRAIN PLASTICITY .....	54
-----------------------------------------------------	----

*Yutaka Oomura*

NEURONAL NUCLEAR ANTIGEN NEUN AS AN INDICATOR OF THE NERVOUS TISSUE PRESERVATION AND SUITABILITY FOR IMMUNOCYTOCHEMICAL STUDY .....	63
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

*E. G. Sukhorukova, O. V. Kirik, N. M. Zelenkova, D. E. Korzhevskii*

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF BUCCAL EPITHELIUM DIFFERENTIATION AS RELATED TO GENDER .....	68
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

*N. V. Gasyuk, G. A. Yeroshenko*

### CURRENT NEWS

45 YEARS OF INVESTIGATIONS OF EMPLOYEES IEM IN ANTARCTICA .....	73
-----------------------------------------------------------------	----

*Y. P. Golikov, A. P. Dybovsky*

SYMPOSIUM «HIV-MEDICINE AND PHARMACOECONOMICS» .....	79
------------------------------------------------------	----

JUBILEE .....	90
---------------	----

# ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

К 125-летию ИЭМ

УДК 61.091+61.092

## ВЕЛИКАЯ ВОЙНА И СОТРУДНИКИ ИМПЕРАТОРСКОГО ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ю. П. Голиков, А. П. Дыбовский, В. М. Сысуев  
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

## THE GREAT WAR AND THE EMPLOYEES OF THE EMPEROR'S INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE

Yu. P. Golikov, A. P. Dybovskiy, V. M. Sysuev  
Institute of experimental medicine, St.-Petersburg, Russia

© Ю. П. Голиков, А. П. Дыбовский, В. М. Сысуев, 2015 г.

Представлены основанные на архивных материалах исторические данные об участии сотрудников Императорского института экспериментальной медицины в Великой войне 1914–1918 годов. Показано, что, несмотря на все тяготы и тревоги военного времени и революционные события, деятельность Института не прекращалась ни на день. Материалы были доложены на XX Царскосельской научной конференции «Великая война. Последние годы империи» в ноябре 2014 г. в Санкт-Петербурге.

**Ключевые слова:** Императорский институт экспериментальной медицины, Великая война, принц А. П. Ольденбургский, Чумной Форт.

Presented historical data based on archival materials about the participation of employees of the Emperor's Institute of experimental medicine in the Great War 1914–1918. It is shown that, despite all the hardships and anxieties of wartime and the revolutionary events, the Institute's activities did not stop even for a day. The presentation of these materials took place at the Twentieth Tsarskoye Selo scientific conference «The Great War. The last years of the Empire» in November 2014 in St. Petersburg.

**Key words:** Emperor's Institute of Experimental medicine, The Great War, Prince A.P.Oldenburger, the Plague Fort.

Хотя залпы Великой войны отгремели почти 100 лет назад, но мировая схватка, начавшаяся в 1914 г., не окончена до сих пор... Агрессивные силы, развязавшие ее, использовали идеологические флаги и лозунги для прикрытия и пропагандистского обеспечения экспансионистских программ, по сути своей попирающих духовные ценности человечества. Уже 2 августа 1914 года Великий князь Александр Михайлович обратился к российскому народу с воззванием (рис. 1), которое было опубликовано в Архиве биологических наук [1], издававшемся в Институте экспериментальной медицины.

Очевидно, медики не могли оставаться в стороне от военных реалий в силу специфики своей профессии. Представляет интерес проанализировать, в какой мере интеллигенция, и, в частности, медицинская наука, были вовлечены в милитаристские процессы в России.

Императорский Институт экспериментальной медицины (ИИЭМ) — первое в России и в мире

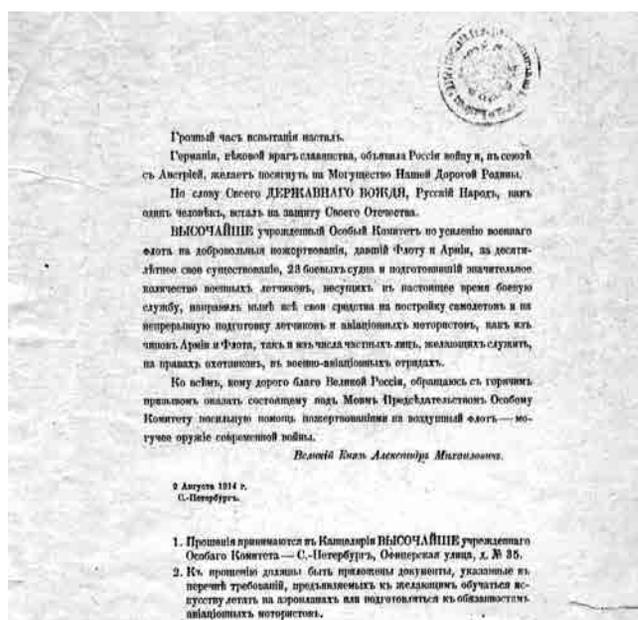


Рис. 1. Воззвание к русскому народу Великого князя Александра Михайловича.

научно-исследовательское учреждение в области биологии и медицины — был торжественно открыт 8 декабря 1890 г. Инициатива принца А. П. Ольденбургского увенчалась полным успехом благодаря тем ученым, которых он пригласил работать в институте. Среди них были К. Я. Гельман, С. Н. Виноградский, М. В. Ненцкий, И. П. Павлов, ставший в 1904 г. первым российским лауреатом Нобелевской премии, Н. В. Усков и Э. Шперк.

Институт получил статус высшего научного медицинского учреждения академического типа и по ведомственной подчиненности относился к Медицинскому департаменту Министерства внутренних дел России. Его основной задачей являлось всестороннее изучение причин болезней, главным образом, заразных, а также «практическое применение способов борьбы с заболеваниями и последствиями оных» [2]. Тем самым намечались два взаимосвязанных направления деятельности ИИЭМ: во-первых, комплексный экспериментальный и теоретический анализ разных фундаментальных проблем биологии и медицины; во-вторых, решение практических, прикладных задач клинической медицины и здравоохранения. Эти направления определили работу ученых на протяжении почти 125-летней истории института.

В состав ИИЭМ к лету 1914 г. входили следующие подразделения: Отдел физиологии (И. П. Павлов), Отдел физико-физиологический (Е. А. Ганике), Отдел бактериологии (В. Л. Омелянский), Отдел физиологической химии (Н. О. Зибер-Шумова), Отдел гигиены (С. К. Дзержговский, он же директор института с 1913 по 1917 г.), Отдел общей патологии (В. Н. Клименко), Патолого-бактериологический кабинет (Е. С. Лондон), Отдел патологической анатомии (А. Е. Селинов), Отдел эпизоотологии (А. А. Владимиров, О. О. Гартох), 1-е практическое прививочное отделение — Пастеровская прививочная станция (В. А. Краюшкин), 2-е практическое отделение — Кожная клиника им. В. К. Синягина и А. К. Чекалевой (А. Н. Соловьев), Лаборатория сифилидологии (Д. К. Заболотный), Особая лаборатория на форте «Император Александр I» — Чумной форт (А. И. Бердников) (рис. 2).

С ИИЭМ была тесно связана Особая комиссия для предупреждения занесения чумной заразы и борьбы с нею в случае ее появления в России (Комочум), созданная в 1897 г. Ее возглавлял принц А. П. Ольденбургский, который организовывал экспедиции в места эпидемий, производство препаратов в Особой лаборатории ИИЭМ, подготовку первых кадров эпидемиологов и т. д.

При создании ИИЭМ в нем работали около 40 постоянных научных сотрудников и для выполнения

различных тем были прикомандированы еще около 100 практикантов. С началом войны многие врачи, занимавшиеся научной деятельностью в ИИЭМ, были мобилизованы в действующую армию и на флот в качестве военных врачей, те же, кто оставался в Институте, продолжали исследования, зачастую продиктованные задачами военной медицины.



Рис. 2. Особая лаборатория по производству противочумных препаратов на форте «Император Александр I» вблизи Кронштадта.

В качестве примеров приведем несколько эпизодов из жизни его сотрудников и бывших практикантов.

П. П. Пименов — начальник Георгиевского госпиталя Красного Креста. А. Н. Крестовников — работал в должности химика-бактериолога в санитарно-дезинфекционных отрядах Красного Креста на фронтах Северо-Западном, Западном, Кавказском, Юго-Западном. К. Н. Крышковский был во Франции с Экспедиционным корпусом. И. И. Крыжановский — старший врач этапного лазарета им. Петроградских высших учебных заведений в Лодзи, вместе с лазаретом попал в плен, в порядке обмена пленными он возвратился в Петроград. П. Ю. Кауфман (Ростовцев) — врач 3-го Сибирского корпуса. О. М. Чеботарева — старший врач передового отряда Красного Креста на фронте. А. И. Шемякин — главный врач полкового подвижного госпиталя на Западном фронте, находившийся в германском плену с 1915 по 1917 г.

### Попечитель ИИЭМ

#### принц А. П. Ольденбургский

Участие России в войне 1914–1918 гг. потребовало создания в стране специальных учреждений. Одним из них стало Управление Верховного начальника санитарной и эвакуационной части всех фронтов при Ставке Российской армии. На эту должность приказом по Военному министерству № 568 от 3 августа 1914 г. был назначен принц А. П. Ольденбургский (рис. 3), которому предоставлялись широкие права и полномочия. В 1915 г. аналогичный приказ подписал морской министр И. К. Григорович (рис. 4). Напомним, что принц, во-первых, был попечителем ИИЭМ, сотрудников

которого он стал активно привлекать к работе в указанном управлении; а во-вторых, Верховным Главнокомандующим российской армии был великий князь Николай Николаевич-младший, сын старшей сестры принца, т. е. его племянник. Поэтому принцу А. П. Ольденбургскому часто удавалось быстро



Рис. 3. Его Императорское Высочество принц А. П. Ольденбургский.

получать поддержку Ставки при решении вопросов, с которыми он туда обращался.

Великий князь Александр Михайлович в своих воспоминаниях дает достаточно интересную характеристику личности принца: «Принц Александр Петрович был тем самым командиром гвардейского корпуса, который вызывал во всех страх... Его назначение во время войны на пост начальника санитарной и эвакуационной части заставило подтянуться весь русский медицинский мир, и на этот раз русская армия оценила благодетельную строгость принца» [3].

Принц А. П. Ольденбургский, как опытный администратор и кадровый военный, ознакомившись с постановкой вверенного ему дела непосредственно на военном театре начал с решения основной задачи — осуществления согласования действий Военно-медицинского ведомства, Ставки командования, Общества Красного Креста, Всероссийского земского союза и Союза городов. По указанию принца произвели точный учет медицинского персонала России, его перераспределение и приняли решение о досрочном выпуске студентов медицинских факультетов университетов и слушателей ИВМА для работы на фронте зауряд-врачами.

В результате уже к середине 1915 г. в строй военных врачей встали около 1500 молодых специалистов. Также в армию стали активно привлекать вольнонаемными врачами и сестрами милосердия деву-

шек и женщин, имевших медицинское образование. Вот как описывает в своих мемуарах молодой врач появление принца Ольденбургского в прифронтовом военном госпитале: «Очень подвижный, он регулярно объезжал фронт, и как человек, облеченный неограниченными полномочиями, имел право отре-



Рис. 4. Приказ морского министра И. К. Григоровича от 17 марта 1915 г № 122.

шать от должности и даже арестовывать на срок до месяца включительно любого работника санитарного ведомства. В эти объезды он брал с собой в вагон крупнейших специалистов — хирургов, терапевтов, инфекционистов, эпидемиологов, гигиенистов и т. п. — консультация с которыми действительно приносила пользу. Я помню эти объезды на нашем Западном фронте. Как только проходил слух, что принц Ольденбургский приезжает, немедленно начиналась подготовка во всех госпиталях: чистили дворы, вычищали погреба и сараи, белили палаты, красили кровати, и все это — в преддверии осмотра госпиталя» [4].

Эти записки, опубликованные в советское время, как и мемуары С. Ю. Витте, кроме отпечатка субъективности несут и неизбежную отрицательную характеристику принца Ольденбургского, например такую: «самодур, не терпящий возражений». Однако следует помнить, что в армии есть Устав и возражения вышестоящему начальству невозможны.

Принц нацелил работу Управления и на организацию коечной сети, чтобы максимально обеспечить прием раненых и больных. По всем лечебным учреждениям страны для рационального распределения пострадавших этим занимались губернаторы и градоначальники, которых принц сделал представителями своего Управления на местах. Во время войны А. П. Ольденбургский всегда оказывал

содействие деятельности общественных организаций и особенно Обществу Красного Креста при решении финансовых и хозяйственных вопросов. Так, например, в здании «Клиники кожных болезней» ИИЭМ развернули госпиталь Общества Красного Креста на 120 коек уже в сентябре 1914 г., хотя в мирное время на лечении в этой клинике находилось не более 65 человек.

Начало военных действий привело к прекращению поступления из Германии в Россию хирургических инструментов и медикаментов. В Петрограде с началом войны оптовые фармацевтические фирмы: «Штоль и Шмидт» и «Шаскольский и Ко», снабжавшие аптеки города, сразу же на 20–25% повысили цены на медикаменты. В свою очередь, владельцы аптек тоже подняли цены на 50%. Следствием этого явился приказ принца от 20 октября 1914 г. о создании двух комиссий: одна контролировала запасы медикаментов и их распределение, другая — организовывала закупку медикаментов, инструментов и препаратов за границей, например, во Франции или Англии, о чем упоминает граф А. Игнатьев в своих мемуарах [5]. Благодаря инициативе принца было начато промышленное производство йода из морских водорослей в районе Мурманска, а на Кавказе организован сбор лекарственных трав и начато производство лекарств из местного растительного сырья. «Завод военно-врачебных заготовлений» на Аптекарском острове был переведен на трехсменный график работы.

Сегодня трудно даже представить, что же происходило на фронтах, и почему 70-летний принц был назначен на пост начальника санитарной и эвакуационной части. Вероятно, прав доктор Миротворцев, очевидец тех событий, который писал: «Назначение его <...> было продиктовано исключительно большими беспорядками, ухудшениями и неувязками, которые имели место в лечебных учреждениях военно-санитарного ведомства, Красного Креста и т. д. Нужен был человек, который мог бы координировать деятельность этих организаций, человек обладающий полнотой власти, которую ему давала близость к царской фамилии <...> в борьбе с расхлябанностью, развалом, воровством в интендантстве и вечными интригами в санитарных отделах все же приносил некоторую пользу <...> Конечно же, питание раненных при нем улучшалось, интендантство отпускало даже со складов дефицитные продукты питания, сменялось раненым бельем и т. д.» [5]. Действительно, как только в сентябре 1914 г. принц

возглавил Управление, он сразу начал наводить порядок в своем ведомстве.

Еще один интересный факт того времени. По рекомендации принца А. П. Ольденбургского с началом военных действий в 1914 г. А. А. Владимиров (рис. 5), заведующий Отделом эпизоотологии ИИЭМ и заместитель принца по Комочуму, был



Рис. 5. Профессор А. А. Владимиров.

назначен заведующим Военно-санитарным отрядом железнодорожного узла в Петрограде, с возложением на него санитарных и эпидемиологических задач еще и на Северном фронте и в прилегающих к нему тылах.

С середины XIX в. и до начала войны 1914–1918 гг. в России существовала традиция командировать молодых способных ученых в лучшие лаборатории Европы. Поэтому не удивительно, что Владимиров отправил своего сотрудника и ученика О. О. Гартоха (рис. 6) в 1910 г. в Берлинский университет к профессору Э. Фридбергеру [6], известному микробиологу и фармакологу<sup>1</sup>. В 1912–1915 гг. Гартох, оставаясь сотрудником ИИЭМ, занимал должности ассистента, приват-доцента, а затем исполнял обязанности заведующего кафедрой гигиены и бактериологии Бернского университета. Вторым его руководителем в годы командировки был ближайший ученик Р. Коха профессор В. Колле, которого в начале войны призвали в армию, и он передал кафедру Гартоху. Весной 1915 г. Гартох возвратился в Россию, хотя был призван в армию еще в сентябре 1914 г. В Военно-санитарном отряде Гартох занимался решением эпидемиологических проблем. Несколько его публикаций в этот

<sup>1</sup> Фридбергер, Эрнст (1875–1932) — немецкий врач, работал по бактериологии вместе с А. Вассерманом и был ассистентом профессора Колле. В 1908 г. получил звание профессора, в том же году стал во главе отделения экспериментальной терапии и исследований иммунитета в Берлинском фармакологическом институте. Автор значительного числа исследований по бактериологии, иммунитету и гигиене.

период свидетельствуют об умении использовать свои теоретические знания для решения практических вопросов профилактики инфекционных заболеваний. Ярким примером его выдающихся организаторских способностей стала успешная ликвидация вспышки



Рис. 6. Профессор О. О. Гартох.

холеры (1916), возникшей в военном лагере в Красном Селе под Петроградом.

С началом военных действий в 1914 г. самое широкое применение нашли методические рекомендации по предотвращению эпидемий и эпизоотий, разработанные в ИИЭМ на основе данных, полученных в Особой лаборатории. Было налажено бесперебойное производство сывороток и вакцин для предупреждения и лечения опасных инфекций, которые доставляли во фронтовые и армейские госпитали, санитарные поезда и ветеринарные лазареты. Принц А. П. Ольденбургский тщательно контролировал эти поставки, о чем свидетельствуют его телеграммы.

Основные кадры военных эпидемиологов и инфекционистов прошли подготовку на курсах в ИИЭМ и в Особой лаборатории на Чумном форте. При этом если в мирное время штат Особой лаборатории состоял из заведующего с 3–4 сотрудниками и 5–10 прикомандированных стажеров, то с сентября 1914 г. в штате форта насчитывалось уже до 60 специалистов. Кроме этого, с началом военных действий на форте разместили несколько сот лошадей для получения из их крови сыворотки для приготовления препаратов.

Другой сотрудник ИИЭМ, всемирно известный микробиолог Д. К. Заболотный (рис. 7), с 1915 г. был назначен главным эпидемиологом армии и осуществлял контроль, а по сути дела, налаживал эпиде-

миологическую, и санитарно-гигиеническую службу в частях и в тылу на всех фронтах. При активной поддержке принца Ольденбургского Заболотному удалось добиться в Ставке Верховного Главнокомандующего



Рис. 7. Профессор Д. К. Заболотный.

решения о принудительных прививках от дизентерии, тифа и других инфекционных заболеваний.

Принц А. П. Ольденбургский, обеспокоенный возникновением массовых инфекционных заболеваний в войсках, среди населения прифронтовой полосы и военнопленных, приказом от 3 ноября 1914 г. образовал в своем управлении Отдел по предупреждению распространению эпидемий. Он распорядился создать изоляционно-пропускные, питательные и врачебно-наблюдательные пункты в тылу и на путях эвакуации. В этой деятельности ему пригодился опыт работы, приобретенный при руководстве Комчумом. Правильной организации подобного рода мероприятий способствовало то, что при содействии принца уже с сентября 1914 г. на фронтах создали курсы военных дезинфекторов, которыми руководил заведующий Отделом гигиены ИИЭМ С. К. Дзержговский (рис. 8). Только за первые два года войны через курсы в ИИЭМ прошло около 400 санитаров-дезинфекторов.

**Жил-был доктор...** Одним из видов участия РОКК в помощи раненым были передовые отряды, развертывавшие перевязочные пункты в ближайшем тылу войск, у линии фронта. Большинство отрядов было рассчитано на обслуживание дивизий и корпусов. В столице и в губернских городах формировалось по несколько передовых отрядов. По штатам военного времени в каждом предполагалось по 2 врача, 5–7 их помощников, то есть студентов медиков

и несколько сестер милосердия, а также какого-то количества конюхов и ездовых.

Такой отряд был малочисленным, передвигался на повозках, запряженных лошадьми, и мог обслуживать лишь небольшое число раненных, причем функции подобного отряда сводились в основном



Рис. 8. Профессор С. К. Дзержговский, директор ИИЭМ в 1913–1917 гг.

к перевозке раненных в подвижной госпиталь в нескольких десятках километров от линии фронта. Задача первой помощи ложилась главным образом на полковую медицинскую службу, которая развертывала передовые перевязочные пункты. Они часто были не в состоянии справиться с потоком раненных. О переливании крови или резекции кишечника речи не было из-за отсутствия на передовой линии квалифицированных хирургов. Раненные в живот гибли от перитонита через несколько дней на перевязочных пунктах, потому что их не эвакуировали.

Причем в первый год войны было большое количество ранений пальцев рук, то есть самострелов, которые, естественно, шли за помощью в отряды Красного Креста, подчинявшиеся гражданскому, а не военному ведомству.

Обычно такой отряд возглавлял начальник из офицеров. Например, такую должность занимал бывший помощник заведующего Отделом сифилологии ИИЭМ доктор медицины Петр Николаевич Прохоров (1851–1920), который вышел в отставку,

но с началом войны вернулся офицером медицинской службы на фронт.

В 1914 г. П. Н. Прохоров был назначен начальником передового санитарного поезда, который размещался вблизи линии фронта. Его персонал оперировал раненных, лечил больных и эвакуировал их в тыловые госпитали. Об этой работе свидетельствуют его сохранившиеся письма.

В феврале 1915 г. он послал дочери, сестре милосердия одного из лазаретов под Петроградом,



Рис. 9. Доктор П. Н. Прохоров.

открытку, где на лицевой стороне П. Н. Прохоров в офицерской форме (рис. 9).

*«Завтра мы выезжаем в Броды. У меня в отряде 5 врачей, 20 сестер милосердия, из них многие фельдшерицы, 22 студента и всей команды 136 человек. Из Брод поедет, куда придет назначение. Госпиталь на 150 человек — подвижной с летучками и питательными пунктами. Отряд передовой. Будь здорова. П. Прохоров».*

А вот еще одно послание: *«3 марта 1915 г. Луга. Петроградская губ. Лазарет № 7. Сестре Милосердия Наталье Николаевне Прохоровой. Добрались понемногу до Галиции. Посылаю открытку с нашей временной стоянки. Жив и здоров. Пиши на Львов. Улица Мицкевича № 12. Отряд русских техников оттуда нам будут пересылать письма. Завтра едем дальше. Ближе к дому. До свидания. П. Прохоров».*

Доктора удручало положение раненных и больных, которое он видел в прифронтовых лазаретах.

25.03.1915 г. он пишет родным: «Переполнение лазаретов чрезвычайное: в лазарете, например, на 50 человек помещается 450, а в лазарете на 100 человек — помещается 1400, на полу в коридорах на соломе (это роскошь), а то и без соломы лежат раненные и ползут и скачут для перевязки, а часть является сама, некоторых приносят на носилках. Ни рук не хватает, ни инструментов. В госпиталях недостаток инструментов и перевязочных средств очень большой. Не хватает сил видеть, как делают операции с недостаточным набором инструментов и досадно становится за нашу преступную экономию и формализм при выписке инструментов. Раны самые тяжелые и наши отрядные врачи тоже участвуют в операциях, сестры и дежурят и перевязывают. В операционных рядом с гангренозными лежат раненные с чистыми ранами».

Наступление в Галиции еще продолжается и Прохоров пишет в другом письме, что он обращает внимание на огромное количество вражеских пленных, в основном из австро-венгерской армии: их тысячи и вид у них совсем не воинственный.

После успешного наступления в Галиции, в конце весны 1915 г. русская армия юго-западного фронта начали отступление, которое было очень тяжелым, особенно для медиков. Еще одна открытка из Дубно от 9.06.1915 г. «7-го во Львове. Жив и здоров. 9-го проездом в Ровно пишу письмо из Дубно. Госпиталь, вероятно развернем в Ровно. Штемпель: Всероссийский союз городов. Помощь больным и раненым. Инфекционный лазарет. Львов».

Разносторонне образованный человек Петр Николаевич даже на фронте продолжает научную и инженерную деятельность. Он изобрел упрощенный тип дезинфекционной паровой камеры, получившей название «Прохоровская камера». С августа 1914 по сентябрь 1917 г. число больных в армии составило: дизентерия — 64 264 случая, холера — 39 810, брюшной тиф — 97 522, сыпной тиф — 21 093, возвратный тиф — 75 429. Поэтому его камеры, особенно передвижные, во фронтовых условиях были остро необходимы [7]. Они в различных модификациях успешно использовались также и во время Гражданской войны из-за своей простоты в эксплуатации и безопасности.

**Становление медицинской техники.** Главный военный медицинский инспектор хирург Н. А. Вельяминов получил поддержку принца при создании передвижных рентгеновских установок (на автомобилях). Благодаря их усилиям уже в 1915 г. на фронт направили первые 6 установок и, что очень важно, начали

производство отечественных рентгеновских трубок для стационарных госпитальных установок. В своих приказах и распоряжениях принц А. П. Ольденбургский часто использовал мнения и советы опытных медиков — Н. Н. Бурденко, В. А. Опшеля, Д. К. Заболотного, А. А. Владимиров, Р. Р. Вредена и др.

Известно, что во время военных действий германская армия впервые в мире использовала в качестве оружия отравляющие вещества. Поскольку против газов не было защитных систем, решение этой важной и срочной задачи поручили Управлению, во главе которого стоял принц. К производству повязок против газов привлекли правительственные, общественные и частные организации, поэтому потребность русской армии в простейших респираторах удовлетворили в кратчайший срок. Через некоторое время повязку заменили на более действенные противогазы с фильтрами и маской. В. Н. Болдырев, ученик И. П. Павлова, был экспертом Красного Креста по защите от отравляющих газов. В 1916 г. он был командирован принцем в Англию и Францию для ознакомления в этих странах с защитными системами от газов.

В России в ответ на использование газов неприятелем также стали проводить работы по созданию боевых отравляющих веществ, чтобы противостоять противнику его же оружием. Для этого при Управлении принц Ольденбургский организовал Особый отдел, куда привлек для исследований ученых и артиллерийских офицеров. В результате в России наладили производство жидкого хлора.

**Накануне революции...** На протяжении военных лет в ИИЭМ продолжалась обычная деятельность, о чем свидетельствует краткая выборка задач, решением которых занимался первый Нобелевский лауреат России И. П. Павлов. С 7 сентября 1914 по 29 мая 1915 г. он исполнял обязанности директора института вместо С. К. Дзержговского, который в сентябре 1914 г. выехал в действующую армию для подготовки дезинфекторов. В письме к своему ученику профессору Казанского университета А. Ф. Самойлову Павлов 29 декабря 1914 г. писал: «Спасибо Вам за привет. Вот Вам и результат всяческих международных общений. Как-то и когда мы встретимся с нашими товарищами по науке? Какая загадочность человеческой жизни, человеческой культуры! Это занимает меня сейчас лучше условных рефлексов» [8]. Однако в Отделе физиологии продолжались исследования по условным рефлексам, была опубликована докторская диссертация Б. А. Когана «Об иррадиации и концентрации угасательного торможения в коре больших полушарий».

С учетом нужд армии за 1914 год заготовлено 15 144 флаконов желудочного сока. В октябре 1915 г. И. П. Павлов направил телеграмму принцу А. П. Ольденбургскому «о необходимости обратиться в Военное ведомство с просьбой о предоставлении ИИЭМ бракованных лошадей, годных для целей института», т. е. для изготовления лечебных сывороток.

8 декабря 1915 г. на заседании Совета ИИЭМ Павлов выступил с речью по поводу 25-летия института. Все это время продолжались исследования по физиологии высшей нервной деятельности. В течение 1915 г. было заготовлено 15 323 флаконов желудочного сока.

С 1 марта 1916 г. к отделу Физиологии был прикомандирован Г. В. Анреп, приехавший с фронта для продолжения исследований. 9 февраля 1917 г. в ИИЭМ было открыто практическое отделение по заготовлению вакцин и сывороток, которым заведовал В. С. Дзержговский.

10 мая 1917 г. на заседании Физико-математического отделения РАН И. П. Павлов сообщил, что 31 марта 1915 г. к нему обращался доктор Люпшиц из Берна по поручению профессора Ферворна и просил узнать, где находится пленный Фролих, его ученик. Установив, что тот находится в Хабаровске, Павлов написал следующее ходатайство: «Фролих, австрийский подданный, доктор медицины и экстраординарный профессор физиологии при Боннском университете, взят в плен как военный врач. Находится в Хабаровске, и у него туберкулез легких». Павлов просил ходатайствовать об обмене его

на русского врача или переводе его в университетский город (Томск, Казань), где он мог бы работать в физиологической лаборатории [8].

Таким образом, несмотря на все тяготы и тревоги военного времени и революционные события, деятельность Института не прекращалась ни на день.

Принц А. П. Ольденбургский был замечательным организатором, и его кипучая деятельность принесла много пользы России [9]. Когда многие отвернулись от Николая II после его отречения и бросились спасать свои жизни, принц оставался в свите царя до его отъезда 8 марта 1917 г. из Ставки в Могилеве. Генерал Д. Н. Дубенский отмечал, что «царя провожали на платформе великие князья Сергей и Александр Михайловичи, Борис Владимирович <...> и очень выделялась огромная фигура старика, принца Александра Петровича Ольденбургского с красным обветренным лицом, в полушубке, он стоял, опираясь на палку» [10].

После Февральской революции со 2 марта 1917 г. Императорский Институт экспериментальной медицины стал Государственным ИЭМ, а 9 марта С. К. Дзержговский доложил Совету ГИЭМ, что ввиду изменившегося политического строя России следует пересмотреть Устав института и сообщил об уходе попечителя А. П. Ольденбургского в отставку, а также об отказе С. М. Лукьянова от исполнения обязанностей попечителя. Совет принял решение *права попечителя принять на себя*, а через некоторое время этими правами наделяется уже директор/президент института.

### Литература

1. Воззвание Великого князя Александра Михайловича к русскому народу // Архив биол. наук. — 1915. — Т. 18.
2. Временный устав Императорского института экспериментальной медицины. — СПб., 1891.
3. Великий князь Александр Михайлович. — М., 1991. — С. 128.
4. Миротворцев С. Р. Страницы жизни. — Л., 1956. — С. 83.
5. Игнатьев А. А. Пятьдесят лет в строю. — М.: Воениздат, 1986.
6. Фридбергер, Эрнст. — [http://en.wikipedia.org/wiki/Ernst\\_Friedberger](http://en.wikipedia.org/wiki/Ernst_Friedberger).
7. Прохоров Б. Б. Жил-был доктор. — М. — Кингисепп, 2007. — С. 153–156.
8. Летопись жизни и деятельности академика И. П. Павлова. — Л., 1969. — Т. 1. — С. 178.
9. Дубенский Д. Н. Как произошел переворот в России // Тайны истории. Отречение Николая II. — М., 1998. — С. 71.
10. Санкт-Петербургский филиал Архива Российской Академии наук. Ф. 652. Оп. 2. № 161. Л. 2.

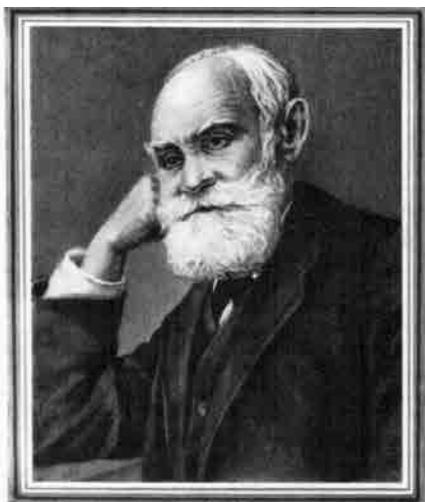
Поступила в редакцию: 02.02.2015 г.

Контакт: Голиков Юрий Павлович. [golikouyr@mail.ru](mailto:golikouyr@mail.ru)

### Сведения об авторах:

Голиков Юрий Павлович — кандидат биологических наук, в.н.с., руководитель музея истории Института экспериментальной медицины ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Адрес: Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел. (812) 234-29-00;  
 Дыбовский Андрей Петрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник музея истории ФГБНУ «Институт Экспериментальной Медицины». Адрес: Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;  
 Сысуев Владимир Михайлович — кандидат биологических наук, в.н.с. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Адрес: Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

УДК 61(09)



*Знание прошлого — это  
понимание современности.*  
Д. С. Лихачев

## К 165-ЛЕТИЮ ВЫДАЮЩЕГОСЯ УЧЕНОГО: АКАДЕМИК ИВАН ПЕТРОВИЧ ПАВЛОВ В ВОСПОМИНАНИЯХ СВОЕГО УЧЕНИКА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Р. С. Вастьянов, <sup>1</sup>А. Н. Стоянов, <sup>2</sup>А. А. Скоромец  
<sup>1</sup>Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина  
<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*Knowing the past  
is understanding the present*  
D. S. Likhachev

## ON THE OCCASION OF THE 165<sup>th</sup> ANNIVERSARY OF OUTSTANDING SCIENTIST: ACADEMICIAN IVAN PETROVICH PAVLOV IN RECOLLECTIONS OF HIS APPRENTICE

<sup>1</sup>R. S. Vast'yanov, <sup>1</sup>A. N. Stoyanov, <sup>2</sup>A. A. Skoromets  
<sup>1</sup>Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine  
<sup>2</sup>I. P. Pavlov Medical University, Saint Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

В сентябре 2014 года исполнилось 165 лет выдающемуся русскому физиологу, лауреату Нобелевской премии в области физиологии и медицины Ивану Петровичу Павлову. До настоящего времени представители многих областей медицинской науки используют фундаментальные положения Ивана Петровича Павлова. Многочисленные публикации всесторонне отразили все периоды жизни этого выдающегося ученого. Наше внимание привлекли материалы, опубликованные его талантливым учеником профессором Борисом Петровичем Бабкиным. Его воспоминания о великом физиологе современности легли в основу этой статьи.

**Ключевые слова:** И. П. Павлов — творческая биография; Б. П. Бабкин — о своем учителе.

September 2014 is the month of the 165<sup>th</sup> anniversary of outstanding russian physiologist Ivan Petrovich Pavlov, awardee of Nobel Prize for medicine. Up to the present time, scholars in many fields of medicine have been utilizing the fundamental concepts suggested by I.P. Pavlov. Numerous publication provide a comprehensive reflection of all periods of life of this prominent scientist. Our attention was attracted by information available in publications by his talented apprentice Prof. Boris Petrovich Babkin, whose recollections about the great physiologist of modern era make the base of the present paper.

**Key words:** I. P. Pavlov's creativity chronicle, B. P. Babkin's recollections about his teach.

### Введение

На рубеже веков, на грани столетий есть смысл приостановиться и оглянуться назад. В этом заложен основной смысл поступательного движения человечества вперед, смысл всех его инициатив и начинаний. Оглянуться, осмотреться, одуматься, отдать дань величайшим подвигам и свершениям прошлого, обобщить все то хорошее, что уже достигнуто.

Подумать о негативном с тем, чтобы никогда впредь подобное не свершалось более.

Часто в повседневной работе мы настолько отдаем-ся обыденности, рутинной деятельности, что иногда забываем истоки своих начинаний, отправную точку научных и прочих изысканий. Безусловно, есть смысл периодически «поднимать голову» над всем происходящим и сверять весь курс своей деятельности с уже

<sup>1</sup>Профессора Бориса Петровича Бабкина.

устоявшимися маяками — людьми, которые являются неизбежными авторитетами в той области знаний, которой ты посвятил всю свою жизнь.

Одним из таких величайших «маяков», человеком, всю свою жизнь отдавшим науке, познанию истинных ценностей человечества, обогатившим отечественную и мировую физиологию, а также родственные дисциплины принципиальными положениями, которые стали во главу угла учения о высшей нервной деятельности, о рефлекторном принципе в регуляции функций организма, о регуляторных особенностях функционирования сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем организма, и является Иван Петрович Павлов. Экспериментатор от бога, «исследователь до мозга костей» (как он сам себя называл), Иван Петрович Павлов кажется нам тем самым человеком, вся жизнь и работа которого должна послужить примером всем нам, работающим в области медицины, в особенности, экспериментальной ее области, в настоящее достаточно сложное для науки время.

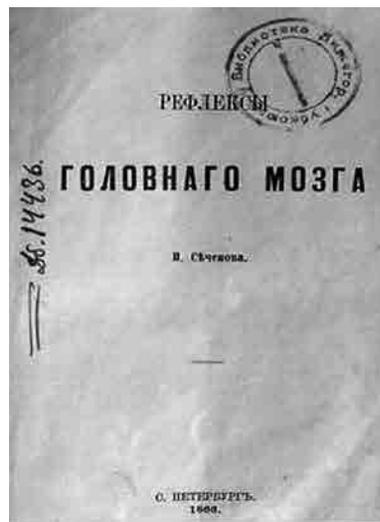
### 1. Великое наследие физиологической науки

Острее всего ощущаешь величие совершенного Иваном Петровичем Павловым, одним из первых отечественных лауреатов Нобелевской премии в области физиологии и медицины, в годы его юбилеев. Кстати будет напомнить, что великий ученый родился 165 лет назад, 26 сентября 1849 года в Рязани, в семье священника. По настоянию родителей И. П. Павлов закончил сначала духовное училище, а в возрасте 15 лет (в 1864 г.) поступил в рязанскую духовную семинарию.

Судьбе было угодно, чтобы жизнь юноши не была связана с богослужением. На пятом году учебы Иван Петрович Павлов покинул семинарию и в этом же 1869 году поступил на обучение в Санкт-Петербургский университет. Жаждающий знаний юноша поступил сначала на юридический факультет, с которого он впоследствии перевелся на естественное отделение физико-математического факультета, где под влиянием известного русского физиолога профессора И. Ф. Циона он навсегда связал свою жизнь с физиологией. Этому решению изначально способствовала прочитанная в отцовской библиотеке книга Г. Г. Леви «Физиология обывательской жизни», а также маленькая, но емкая брошюра «отца русской физиологии» Ивана Михайловича Сеченова «Рефлексы головного мозга», давшие толчок его устремлениям и научным воззрениям.

Все труды И. П. Павлова в области физиологии возможно сгруппировать следующим образом: вклад в физиологию сердечно-сосудистой деятельности, в физиологию пищеварения и в физиологию высшей нервной деятельности (физиология поведения). И. П. Павлов ввел в практику хронический экспери-

мент, позволяющий изучать деятельность органов и систем органов здорового организма. С помощью разработанного метода условных рефлексов он установил, что в основе психической деятельности лежат физиологические процессы, происходящие в коре головного мозга. Научные наработки И. П. Павлова



в области физиологии высшей нервной деятельности оказали большое влияние на развитие физиологии, неврологии, психиатрии, психологии, педагогики и прочих родственных дисциплин.

И. П. Павлов осмелился заглянуть в самые глубинные и таинственные процессы человеческого мозга. Более того, он не удовлетворился простым наблюдением: но разъяснил механизмы условно-рефлекторной деятельности животных, механизм сна, который оказался разновидностью особого нервного процесса торможения, распространяющегося по всей коре головного мозга. Простое перечисление выдающихся заслуг великого ученого вызывает трепет у нас, последователей выдающегося физиолога. При этом интерес вызывает мнение об Иване Петровиче Павлове его современников, более того, ближайших коллег, помощников, учеников. Одним из таких людей — ближайших учеников, коллег и искренних друзей Ивана Петровича Павлова — был профессор Борис Петрович Бабкин, с благодарностью впоследствии написавший о своем авторитетном учителе.

### 2. Профессор Борис Петрович Бабкин — представитель плеяды учеников великого русского физиолога

О выдающемся русском ученом, физиологе Иване Петровиче Павлове написано много. Сказать так — значит, ничего не сказать. Единственный русский естествознатель, единственный отечественный представитель физиологии, он был награжден Нобелевской премией, что, несомненно, в комментариях не нуждается.

Заслуги Ивана Петровича Павлова перед отечественной и мировой наукой бесценны. Его называли «романтической, почти легендарной личностью», «гражданином мира». Он был членом более сотни национальных академий, университетов и международных обществ. Емко охарактеризовал Ивана Петровича Павлова писатель-фантаст Герберт Уэллс: «Это звезда, которая освещает мир, проливая свет на еще не изведанные пути».

Подготовка данного сообщения облегчилась после обнаружения на библиотечных полках книги профессора Б. П. Бабкина о своем великом учителе. Мелькнула шальная мысль, мол, сейчас узнаем то, о чем официально не было известно, однако книга оказалась реалистичной, правдивой и до боли обидной. Последнее чувство вызвала биография ее автора.



С удовольствием представляем нашего коллегу — профессора Бориса Петровича Бабкина, который заведовал кафедрой нормальной физиологии медицинского факультета Новороссийского университета [1] в течение с 1915 по 1922 г. (с 1920 года — Одесского медицинского института [2]).

Б. П. Бабкин знал И. П. Павлова в течение 35 лет, с 1901 по 1936 г., по самый момент его смерти. В течение 10 лет Б. П. Бабкин работал его ассистентом в Петербурге на кафедре физиологии Института экспериментальной медицины.

Профессор Б. П. Бабкин — величайший интеллигент, умнейший и толковый человек, экспериментатор и грамотный физиолог, автор многих научных монографий, посвященных важнейшим вопросам роли поджелудочной железы в регуляции пищеварения. По политическим соображениям дворянин Б. П. Бабкин эмигрировал из страны.

Проездом через Константинополь профессор Б. П. Бабкин переехал работать в Лондонский университет, где ему присвоили степень доктора наук

и избрали членом-корреспондентом медицинского общества. Еще через 2 года он переехал в Канаду, где стал заведующим кафедрой физиологии в университете города Далхауз, а с 1928 года обосновался в Монреале, где и остался работать до конца жизни в университете Мак-Джилл [3].

Известно, что в 1925 году к Б. П. Бабкину в Монреаль приезжал академик И. П. Павлов, который передал ему предложение профессорской должности в Москве, но он отверг это предложение, потому что не хотел иметь ничего общего с режимом, лишившим его Родины. Свой последний печатный труд — книгу, посвященную биографии Ивана Петровича Павлова [4], — профессор Б. П. Бабкин посвятил своему выдающемуся учителю и другу.

### 3. Первая встреча Ивана Петровича Павлова с Борисом Петровичем Бабкиным

*«Павлов принадлежал к самому молодому поколению тех замечательных людей, которые сделали возможным выдающееся культурное развитие России в XIX столетии<sup>1</sup>»* [4].

«Всего лишь одно поколение отделяет И. П. Павлова от знаменитейших людей, таких как Н. И. Пирогов (анатом и хирург), Д. И. Менделеев и А. М. Бутлеров (химики), И. М. Сеченов (физиолог), С. П. Боткин (врач), С. М. Соловьев (историк), Б. Н. Чичерин (политик и экономист), И. Н. Тургенев, Л. Н. Толстой и Ф. М. Достоевский (писатели), П. И. Чайковский, М. П. Мусоргский и Н. А. Римский-Корсаков (композиторы) и многие другие.

Становление И. П. Павлова как личности пришлось на 60-е годы XIX столетия, в эпоху правления императора Александра II, когда в воздухе витал дух идеализма, и молодежь горела желанием служить своей Родине и всему человечеству».

Чрезвычайно занятно описание их первой встречи. Б. П. Бабкин обо всем пишет интересно. Его язык, язык человека, много повидавшего и, несомненно, много знающего, — живой, отдает той эпохой, очень красивый, живописный и одновременно очень простой.

После научной работы в лаборатории В. М. Бехтерева, в результате которой Б. П. Бабкин получил золотую медаль (работа была опубликована в журнале «Казанский неврологический вестник»), он решил полностью посвятить себя истории медицины. Разговор с профессором Волковым, который возглавлял кафедру истории медицины в Военно-медицинской академии в Петербурге, поддержал его в этой идее. Волков посоветовал молодому специалисту обратиться в лабораторию И. П. Павлова для

<sup>1</sup> Начиная с этого места, цитируется авторский текст Б. П. Бабкина из книги «Павлов. Биография», изданной на английском языке в 1949 году.

лучшего понимания особенностей экспериментальных методов исследования.

Зайдя в лабораторию к И. П. Павлову, Б. П. Бабкин объяснил ему цель своего прихода — занятия историей медицины, но закончить И. П. Павлов ему не дал. Он его «...прервал, приближаясь к нему, крича и возмущенно жестикулируя. „История медицины — он кричал. — Какой абсурд! Это же чепуха! Вся история медицины — это полная чепуха! В одном веке лечили холодной водой, а в другом веке — уже горячей. Как такая сумасшедшая идея могла прийти к вам в голову? Вы хотите стать книжным зрителем? ...Почему вы молчите — он кричал. — Объясните нам, чему может научить нас история медицины?“».

Разговор молодого Б. П. Бабкина с И. П. Павловым в конце декабря 1901 года ярко показывает характер выдающегося ученого И. П. Павлова. Б. П. Бабкин продолжает: «Он, без сомнения, очень нуждался в сотрудниках для своей физиологической лаборатории. Естественно, для него предпочтительнее выглядели студенты с медицинским образованием, нежели с иным. Тем не менее, он не встретил меня с раскрытыми объятиями. Более того, он постарался охладить мой энтузиазм относительно восхищения историей медицины. Он хотел сделать из меня физиолога. ...Я понял все это значительно позже. ...В отношении мнения И. П. Павлова об истории медицины (если только постараться его понять правильно), следует сказать, что всю свою жизнь И. П. Павлов без усталости искал правду в науке, занимаясь изучением функций организма. А что история медицины могла бы принести нового в познание человека? Ничего! Только сейчас я понимаю, насколько разочарован был И. П. Павлов, увидев молодого человека, который всем преимуществам экспериментальной работы предпочел занятия историей медицины».

#### **4. Деловые и личные качества Ивана Петровича Павлова**

«Атмосфера, которую создал Павлов в своей научной лаборатории, была воодушевляющей. Простота в общении, отсутствие давления и диктаторства руководителя, обязательное знакомство с работами других сотрудников», — все эти качества были внедрены И. П. Павловым.

У И. П. Павлова была наработанная система тренировки молодых специалистов, которые приходили работать к нему в лабораторию. Для начала он давал новичку одну из собак, которых оперировал его предшественник, и просил повторить его эксперимент. Через месяц после этого И. П. Павлов давал новичку собственную тему исследования».

В мае 1902 года Б. П. Бабкин выполнил свою первую научную работу в лаборатории И. П. Павлова по влиянию щелочей на панкреатическую секрецию и доложил ее результаты на французском языке на Северном конгрессе натуралистов и врачей в Гельсингфорсе. Высокая оценка результатов начальных исследований молодого ученого послужила тому, что лед в их отношениях с И. П. Павловым начал таять. К тому времени Б. П. Бабкин уже сделал для себя вывод о том, что основной своей целью в жизни он видит занятия физиологией, о чем он и сказал И. П. Павлову (осень 1902 года) и попросил его разрешения остаться в своей лаборатории. «Ну, оставься. Сейчас у меня нет физиологов, и они нужны» — ответил И. П. Павлов.

Проработав с И. П. Павловым первые 2 года, Б. П. Бабкин уже смог его оценить по-настоящему. Смог увидеть то самое важное, чего, пожалуй, многие не видели в И. П. Павлове, и, что самое важное для нас, он очень удачно все это передает в своих воспоминаниях, характеризуя великого ученого.

И. П. Павлов не допускал в отношениях с сотрудниками никаких сентиментальностей. И Б. П. Бабкин сначала долго не мог понять, как тот его оценивает. И только позже один из коллег Б. П. Бабкина передал ему слова И. П. Павлова о нем: «А Бабкин оказался серьезным человеком с тех пор, как решил оставить эту глупую затею — стать историком медицины — и заняться физиологией».

«Скорее всего, амбициозность — это не та черта, которая двигала И. П. Павловым в науке. ...Хотя, скорее всего, И. П. Павлову не была присуща эта черта характера. ...По своей натуре он был очень честным и принципиальным человеком, и в то же время он не хотел и не умел скрывать результаты своей работы. ...Он считал, что результаты своей научной деятельности должны быть оценены другими. Такое положение вещей он признавал, и этим гордился. ...При всем этом, несмотря на свою природную скромность, Павлов никому не позволял преумалить заслуги своей лаборатории».

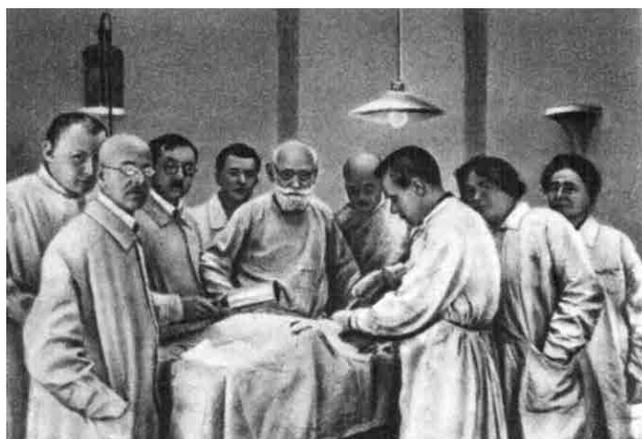
«И. П. Павлов был абсолютно равнодушен ко всем признакам почета и привилегиям. Он не пользовался привилегиями, которыми на то время в России были предназначены людям его положения. ... (Члены Российской Академии наук приравнивались к 4-й категории в Табеле о Рангах Российской Империи, что позволяло им носить соответствующую одежду с золотыми пуговицами и лацканами, белые штаны и треугольные шляпы — И. П. Павлов никогда в жизни такую одежду не носил)».

Интересный пример приводит профессор Б. П. Бабкин относительно полного равнодушия

И. П. Павлова к своим регалиям. «И. П. Павлов пригласил к себе в дом на обед профессора Тайгерстеда из Швеции (своего друга, который восхищался работами И. П. Павлова и привлек внимание Нобелевского комитета к результатам его научных изысканий). Как только тот сел к столу, в обеденной комнате появились два маленьких сына И. П. Павлова — Виктор и Всеволод, — на одном из которых была надета звезда Станислава, а на другом — лента Станислава<sup>1</sup>. Получив их, И. П. Павлов сразу же отдал их своим сыновьям».

Безразличие И. П. Павлова к высшему научному обществу и его приоритетное отношение к научной работе ярко проявились в следующем эпизоде. И. П. Павлов был приглашен на одно из заседаний Российской Академии наук. В этот же день он выполнял асептическую операцию на мозге собаки, закончив которую, он пошел одеваться. Б. П. Бабкин остался зашивать операционную рану у этого животного. Однако при этом возобновилось сильное

гие интересовавшие его и общество вопросы, должна была быть противопоставлена религии. Следы этих твердых павловских убеждений были пронизаны во многих его выступлениях и научных статьях».



И. П. Павлов на операции  
в Институте экспериментальной медицины.

кровотечение. Уже одетый И. П. Павлов перед уходом снова зашел в лабораторию и увидел, что у собаки возобновилось кровотечение. Уже в следующую минуту он начал сильно браниться в адрес тех людей, которые пригласили его присутствовать на этом заседании Академии наук. «Я не просил их этого делать. Их приглашения только отрывают меня от научной работы». В итоге, И. П. Павлов так и не посетил в тот день заседание Академии наук, а продолжил операцию с собакой.

### 5. Ее величество наука

«Верный сын XIX столетия, И. П. Павлов безгранично верил в науку. Наука, по его искреннему убеждению, будучи неограниченной и не подверженной никакой цензуре, должна была ответить на мно-

Вот что пишет об этом Б. П. Бабкин: «И. П. Павлов всецело верил в науку. Он не был ученым в том смысле слова, в сердце которого наука занимает не все место. Для него наука была смыслом его жизни; он «служил» ей. Ему, конечно, были присущи некоторые иные глубокие чувства, в особенности, любовь к Отчизне, любовь к искусству, однако наука доминировала во всем этом. Будучи человеком строгих принципов, он был всецело толерантен и мог простить человеческую слабость. Известно, к примеру, что он был против строго наказания, он был лоялен по отношению к студентам на экзаменах, он был против обвинения людей по отношению к оступившимся или провинившимся».

Нигде более так сильно не прослеживается безграничная вера И. П. Павлова в науку, как в его предисловии к его избранным лекциям и статьям «20 лет объективного изучения высшей нервной деятельности у животных». Рассуждая о своих сомнениях относительно возможности научного исследования функций коры головного мозга при помощи преимущественно физиологических методов изучения, а не психологических, И. П. Павлов пишет: «Постепенно, по мере успехов наших исследований, эти сомнения появляются реже, и сейчас я убежден в том, что, занимаясь этими исследованиями (имеются в виду условные рефлексы), мы достигнем конечного общего успеха в изучении... механизмов и законов человеческой жизни. Только таким образом можно достичь полного и правдивого успеха. ...Только

<sup>1</sup> Знаки отличия князя Станислава — высшие знаки отличия, которыми награждались выдающиеся члены Российской Академии наук.

наука, точная наука о человеке, только наиболее точный подход к ней (к науке) при помощи научных методов выведет человека из тени и обеспечит его точными знаниями в области общечеловеческого общения» [5].

Еще одну привлекательную особенность павловского характера подметил Б. П. Бабкин: «У И. П. Павлова была чрезвычайно сильно развито чувство долга. Он всегда пунктуально являлся на работу к 9 утра, кроме тех дней, когда он читал лекции студентам (в этих случаях он появлялся в лаборатории к 9.30). Работу он покидал ровно в 6 часов вечера. В течение 10 лет я не помню случая, чтобы он без уважительной причины опоздал бы на работу».

Задумываясь над гением и величайшим талантом И. П. Павлова, Б. П. Бабкин для себя и для нас всех находит ответ: «И. П. Павлов обладал уникальным интеллектом, который можно было редко встретить в России в те дни. Он был реалистичным человеком. Его чувство реальности в сочетании со способностью к наблюдению позволяли ему видеть то, что было скрыто от остальных».

Как никто другой прежде, И. П. Павлов открыто высказывал свое мнение относительно научной работы, ее недостатках и успехах, о соотношениях между фактическими и теоретическими сторонами в исследованиях. Незадолго до того как И. П. Павлов тяжело заболел в последний раз, комсомольцы попросили его написать статью в молодежный журнал. И. П. Павлов сделал это, написав короткую заметку, которую сейчас можно будет рассматривать как его отношение к студентам — не только русским, но и всего мира. Вот, что он пишет: «...Во-первых, будьте **систематичны**. Я повторяю, будьте систематичны... в получении знаний. ...Вторым вашим неизбежным качеством должна стать **честность**. Никогда не считайте, что вы все уже узнали. Третье ваше качество — **терпение**. ...Будьте терпеливы в своей работе и поиске правды» [6].

### 6. Нобелевская премия

1904 год — получение И. П. Павловым Нобелевской премии в области физиологии и медицины. И. П. Павлова пригласил в Стокгольм его друг — профессор Тайгерстед. Премии вручал король Швеции, и к каждому лауреату он обращался на его родном языке. К И. П. Павлову он обратился так: «Как Ваше здоровье, как Вы поживаете, Иван Петрович?» И. П. Павлов, который не ожидал приветствия на русском языке, был настолько тронут обращением к нему на его родном языке, что ничего не смог ответить.

После награждения король Швеции сказал Эммануэлю Нобелю: «Я боюсь вашего И. П. Пав-

лова. Он не носит никаких знаков отличия. Наверное, он социалист...».

Еще один весьма характерный для И. П. Павлова и, надо признаться, редкий для сегодняшнего дня, случай описывает Б. П. Бабкин. После получения денежного эквивалента Нобелевской премии один из друзей И. П. Павлова посоветовал ему положить их в банк. И. П. Павлов ему ответил на это: «Эти деньги я заработал колоссальнейшим трудом. Наука никогда не имела и не будет иметь ничего общего с денежными операциями!».

В своей речи Нобелевского лауреата И. П. Павлов ни словом не обмолвился о своих достижениях в области пищеварения, не описал это все красочными терминами, как это сделали все остальные лауреаты. Наоборот, он много говорил об условных рефлексах, которые он только сейчас начал изучать, о новых методах изучения функций коры больших полушарий.

Ничего не изменилось в поведении И. П. Павлова после получения им Нобелевской премии. Никакого высокомерия, превосходства даже не прослеживалось в отношении с коллегами и друзьями. ... Тот факт, что он был первым физиологом, удостоенным Нобелевской премии, принес И. П. Павлову глубочайшее чувство удовлетворения и сподвиг его на дальнейшие научные изыскания.

За Нобелевскую премию И. П. Павлов получил 73 000 золотых рубль России (36 000 золотых долларов). Он вложил эти деньги в Санкт-Петербургское отделение фонда Нобеля. Естественно, что во время революции эти деньги пропали.

### 7. Общественная деятельность Ивана Петровича Павлова

По политическим убеждениям И. П. Павлов оставался до конца дней своих либералом. Видя катастрофические последствия, к которым привела Русско-Японская война 1904–1905 гг., он писал: «Нет, только революция может спасти Россию. Правительство, которое свергло страну в такую войну, заслуживает быть свергнутым».

В октябре 1905 года И. П. Павлов приветствовал организацию Думы в России. Он не вступал, однако, ни в какие партийные организации.

Даже при большевистском правлении И. П. Павлов не боялся высказывать свою точку зрения открыто. Так, во время лекций студентам он говорил, что посетил много европейских стран, Америку, разговаривал со многими людьми. Однако ни от кого и нигде не слышал о всемирной революции. «Нигде в мире люди не живут так бедно... и ни в одной стране мира свобода так сильно не ограничена, как у нас».

Отношение И. П. Павлова к коммунистическому режиму — тема особая и неоднозначная. Б. П. Баб-

кин пишет, что эти отношения у И. П. Павлова имели два периода, первый из которых был самым долгим и длился до 1933 года.

«И. П. Павлов верил в то, что большевистская революция — величайшая неудача, которая постигла Россию. Он, не таясь, говорил это как в личных беседах, так и во время студенческих лекций. ... Однажды



Председатель XV Международного конгресса физиологов — И. П. Павлов на тирбуне конгресса.

во время лекции он сказал: «Если то, что большевики сделали с Россией — это эксперимент, то для такого эксперимента я не дал бы даже лягушку».

Однако отношение И. П. Павлова к большевикам претерпело изменение в течение последующих лет, поскольку позже (начиная с 1933 по 1936 г.) он уже был более толерантным к действиям властей.

Выступая на 15-м международном Конгрессе физиологов в Кремле, в августе 1935 года, И. П. Павлов сказал: «...Я экспериментатор до мозга костей. Моя целая жизнь была посвящена эксперименту. Наше правительство тоже экспериментатор, только в несравненно высшей категории. Я страстно хочу жить долго, чтобы увидеть завершение этого исторического социального эксперимента». После этого И. П. Павлов предложил тост за «великий социальный эксперимент».

#### Вместо эпилога

В письме, которое профессор Б. П. Бабкин получил от жены И. П. Павлова сразу после смерти выдающегося ученого, она писала: «Это был необыкновенный человек. Это был колосс, практически легендарная личность». И действительно, это был колосс в духовном и научном смысле слова. Отношения с ним никогда не были легкими, однако они вдохновляли и показывали направление тяжелой дальнейшей работы.

Закончить настоящее сообщение нам вновь хотелось бы словами великого ученого о самом себе. Вот что написал И. П. Павлов в автобиографии в 1904 году после получения Нобелевской премии. «Я считаю свою жизнь удачливой и счастливой. Я получил величайшую награду, о которой только можно было мечтать, — полную реализацию всех своих идей и замыслов. ...Я не вижу причин жалеть о своей работе, поскольку она принесла мне удовлетворение и счастье...».

### Литература

1. Васильев К., Чихладзе Н. Из истории медицинских связей Украины и Грузии. Грузины — преподаватели и питомцы Новороссийского университета // Вестник СумГУ.— 2006.— № 8 (92).— С. 41–54.
2. Левченко В. В. Одесские ученые — пассажиры «философского парохода» // Былые годы.— 2013.— № 1 (27).— С. 111–119.
3. Beck I. T. The life, achievements and legacy of a great Canadian investigator: Professor Boris Petrovich Babkin (1877–1950) // Can. J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 20, № 9.— P. 579–588.
4. Babkin V. P. Pavlov: A Biography.— Chicago: University of Chicago Press, 1949.— 364 p.
5. Павлов И. П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей деятельности животных.— М.: Государственное издательство Москва-Петроград, 1923.— 561 с.
6. Сеченов И. М., Павлов И. П., Введенский Н. Е. Физиология нервной системы.— М.: Медгиз, 1952.— Т. 1.— С. 27–28.

Поступила в редакцию: 29.11.2014 г.

Контакт: Скоромец Александр Анисимович. askoromets@gmail.com.

#### Сведения об авторах:

Стоянов Александр Николаевич — д. м. н., профессор кафедры неврологии. 65025 Украина, г. Одесса ул. Академика Заболотного, 26, Областная клиническая больница, кафедра нейрохирургии и неврологии. E-mail: anstoyanov@mail.ru;

Скоромец Александр Анисимович — академик РАН, профессор. 197022 Санкт-Петербург ул. Льва Толстого, д. 6–8. e-mail: askoromets@gmail.com;

Вастьянов Руслан Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры физиологии. 65082 г. Одесса, Валиховский пер., 2; Одесский национальный медицинский университет. Тел.: +38048–7123135.

## АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 615

### БЕЗОПАСНОСТЬ БИОПРЕПАРАТОВ – НОВЫЕ РЕАЛИИ

<sup>1,2</sup>А. С. Колбин, <sup>1</sup>А. А. Топоров<sup>1</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

### SAFETY OF BIOPHARMACEUTICALS: FACING NEW REALITIES

<sup>1,2</sup>A. S. Kolbin, <sup>1</sup>A. A. Toporov<sup>1</sup>First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

© А. С. Колбин, А. А. Топоров, 2015 г.

В последние годы в клиническую практику внедрено значительное количество биопрепаратов или терапевтических белков. Роль этих средств становится все более значимой в управлении различными заболеваниями. Авторами проведен систематический обзор данных литературы за период с 1990 по 2014 гг., посвященных изучению неблагоприятных побочных реакций терапевтических белков. Использовали международные базы данных с поиском публикаций, посвященных этой проблеме. В настоящий анализ вошли исследования, в которых описывали неблагоприятные явления биопрепаратов, относящихся к группе иммунодепрессантов и противоопухолевых средств. Показаны различия между биопрепаратами и малыми молекулами в частоте неблагоприятных явлений, структуре и тяжести их проявлений. Обсуждены классификация нежелательных явлений и возможность ее применения для биопрепаратов, даны рекомендации и выводы для российской системы фармаконадзора.

**Ключевые слова:** фармаконадзор, биопрепарат, безопасность, неблагоприятные побочные реакции и явления.

Background: A great number of biopharmaceuticals has been implemented for clinical practice in recent years. Clinical relevance of these drugs is increasing. Results: Authors made a systematic review of adverse events of biopharmaceuticals from 1990 to 2014. We searched information about safety of biopharmaceuticals in international data bases. Inclusion criteria were safety profile of immunodepressant and antitumor drugs. Conclusion: We determine the difference between biopharmaceuticals and small molecules in case of adverse events. Adverse event classification was assessed. We made a guideline for Russian Pharmacovigilance System.

**Key words:** pharmacovigilance, biopharmaceutical, safety, adverse drug reactions.

**Введение.** В течение последних 10 лет в клиническую практику внедрено значительное количество биопрепаратов (БП), которые применяют как для лечения различных заболеваний (*in vivo*), так и для диагностических целей (*in vitro*) [1, 2]. Первые терапевтические белки начали широко использовать в клинической медицине в 50-е годы прошлого столетия. В основном это были вакцины, сыворотки, иммуноглобулины и анатоксины. Если же быть более последовательным, то первые БП — это, пожалуй, вакцины и туберкулин Коха (1890 г.). Затем стали применять инсулины, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, эритропоэтины, а в конце 1990-х — моноклональные антитела и их разновидности [3]. Необходимо также отметить, что сейчас это один из самых быстро развивающихся сегментов фармацевтического рынка. В настоящее

время в мире насчитывают более 150 БП и еще примерно 370 находятся на различных стадиях клинических исследований [3]. Известно также, что в 2003–2006 гг. терапевтические белки составляли более 20% всех инновационных средств, одобренных в Европе и США через такие агентства, как ЕМА (European Medicines Agency — Европейское агентство по лекарственным средствам) и FDA (Food and Drug Administration — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов) соответственно [4]. Нельзя не сказать и о биоаналогах, роль которых, особенно в развивающихся странах, становится все более значимой, учитывая завершение патента на многие оригинальные терапевтические белки. Если все интерпретировать в денежном выражении, то исходя из нынешнего объема мирового фармацевтического

рынка на БП приходится более 30 млрд долларов, а объем биоаналогов пока составляет примерно 10 млрд долларов [5].

Необходимо кратко остановиться на определениях. Согласно одному из них под БП понимают терапевтический белок, полученные с использованием биотехнологий: технологией рекомбинантной ДНК; контролируемой экспрессией генов кодирующих выработку биологически активных белков; методом моноклональных антител и т. д. [3].

Безусловно, нельзя не согласиться с тем, что такой интерес к терапевтическим белкам продиктован их высокой клинической эффективностью и широтой показаний к применению. Области применения крайне многообразны — эндокринология, онкология, ревматология, онкогематология и гематология. В то же время современными лидерами в группе БП являются моноклональные антитела к различным рецепторам, ферментам, клеткам макроорганизма: к фактору некроза опухоли (анти-ФНО), с целью лечения псориаза, болезни Крона и ревматоидного артрита (ремикейд, хумира); к пре-В лимфоцитам зрелым В-лимфоцитам — лимфомы, ревматоидный артрит, хронический лимфолейкоз (мабтера, арзерра); к рецепторам VEGF (vascular endothelial growth factor — сосудисто-эндотелиального фактора роста) — метастатический колоректальный рак, метастатический немелкоклеточный рак легкого, метастатическая карцинома молочной железы и почечноклеточная карцинома (авастин); к эпидермальному ростовому фактору человека (HER-2) — диссеминированный рак молочной железы (герцептин); к EGFR (epidermal growth factor receptor — рецептор эпидермального фактора роста) — колоректальный рак и опухоли головного мозга (эрбитукс, вектибикс); к интерлейкину-12 и -23 — псориаз (стелара) и интерлейкину-6 — ревматоидный артрит (актевра) [6–11]. Более того, часть белков, предназначенных для лечения онкологических и ревматологических заболеваний, стали идеологической платформой для так называемой таргетной терапии [12].

В то же время вопросы фармакобезопасности данных средств, а именно частота и структура неблагоприятных или нежелательных явлений (НЯ), остаются не всегда ясными и вызывают у многих экспертов настороженность. И прежде всего, заслуживают пристального внимания средства, применяемые в качестве иммунодепрессантов и противоопухолевых средств.

**Целью настоящего анализа** литературы был поиск информации о нежелательных явлениях био-препаратов, применяемых в качестве иммунодепрессантов и противоопухолевых средств.

**Методология.** Проведен систематический анализ публикаций за период с 1990 по 2014 г. на предмет выявления исследований, посвященных изучению НЯ терапевтических белков. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library и EMBASE. Ключевыми словами и словосочетаниями были: «biologics», «pharmacovigilance», «biopharmaceutical», «safe typro file of biologics», «adverse drug reactions of biopharmaceuticals» и др.

**Критерии включения.** В анализ вошли публикации, в которых описывали НЯ терапевтических белков, относящихся к группе иммунодепрессантов и противоопухолевых средств. Использовали классификацию АТХ (анатоми-терапевтически-химическую), согласно которой выделяли «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (L), которые в свою очередь подразделяют на следующие подгруппы — «Противоопухолевые» L01, «Противоопухолевые гормональные препараты» L02, «Иммуностимуляторы» L03, и L04 «Иммунодепрессанты».

**Критерии исключения.** В анализ не вошли исследования, целью которых был анализ НЯ малых молекул. Не анализировали НЯ биоаналогов (биосимулятов).

Под НЯ (Adverse Event) понимали непреднамеренную неблагоприятную реакцию организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата [4].

Применяли классификацию неблагоприятных явлений, в которой выделяют четыре типа — А, В, С и D [13]. Для типа А характерны реакции, обусловленные фармакологическими свойствами лекарства, они как правило предсказуемы, возникают часто, зависят от дозы лекарства и для них характерна невысокая летальность. Для типа В характерны реакции иммуноаллергической природы, непредсказуемые, возникающие реже и не связанные с дозой лекарства, часто серьезные с неблагоприятным исходом. Тип С — реакции, возникающие после длительной терапии, в результате чего у больного могут возникнуть новые дополнительные заболевания, может увеличиваться частота возникновения «спонтанных» заболеваний. Тип D — отсроченные реакции (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и тд), могут возникнуть через месяцы или годы после лечения [13].

Принимали следующие критерии значимости различий: отношения шансов (ОШ) — отношение шансов событий в одной группе к другой; доверительный интервал (ДИ): диапазон колебания истинных значений, 95% ДИ означал, что 95% измерений, полученных в исследованиях с такими же размерами выборки и структурой, лежали в пределах рас-

считанного интервала; ИПВ (индекс потенциально-го вреда) — число больных, которые должны получить экспериментальное лечение, чтобы у одного дополнительного больного развился неблагоприятный исход, по сравнению с больными из контрольной группы, приводится вместе с 95% ДИ; абсолютный риск (АР): абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля; критерий  $\rho$ : соответствовал вероятности того, что наблюдаемые различия носили случайный характер. Решено было считать их истинными, если этот показатель был меньше 1 на 20 (0,05). При  $\rho < 0,05$  результаты исследования называли статистически значимыми.

**Результаты.** При первичном анализе ключевого слова «biopharmaceutical» было обнаружено порядка 25 тысяч цитат; при использовании критериев исключения — 1200 сообщений о НЯ терапевтических белков. При ручном поиске количество сообщений значительно уменьшилось — до 60 публикаций. В основном БП, представленные в том числе на фармацевтическом рынке Российской Федерации (РФ), относят к подгруппе — «Противоопухолевые» L01, «Иммуностимуляторы» L03 и «Иммунодепрессанты» L04.

**Основные отличия биопрепаратов от малых молекул.** Во-первых, необходимо отметить, что выделяют несколько факторов, отличающих БП от малых молекул (ММ) (низкомолекулярных лекарственных средств, химических соединений, «типичных лекарств»). Прежде всего, терапевтические белки демонстрируют большую фармацевтическую вариабельность из-за того, что их продуцируют живые системы (например, клеточные культуры) в результате чего каждый продукт уникален. Безусловно, это более сложные соединения, так как протеины БП содержат несколько цепочек аминокислот с трехмерной структурой. Молекулярный вес так же значительно больше, чем у химических соединений [14, 15].

Неблагоприятные явления — общие. Что касается неблагоприятных явлений, то необходимо отметить несколько основополагающих понятий. Конечно, НЯ выявляют на предрегистрационном этапе — доклинических и клинических исследований. И, для наблюдений за БП на этом этапе, кажется достаточно времени, по крайней мере не меньше, а иногда и больше, чем за ММ. Действительно, общее среднее время наблюдения за БП и ММ на этих этапах существенно не отличаются — 7,4 года (от 2,5 до 11,4 года) и 5,0 лет (от 2,5 до 10 лет) соответственно [16]. На этом этапе выявляют НЯ типа А, для которых характерна частота проявлений от 1

до 10% [13]. Однако, есть несколько факторов, которые именно для БП не позволяют это сделать в полном объеме на предрегистрационном этапе.

Во-первых, терапевтические белки чаще, чем ММ, показаны для управления более тяжелыми заболеваниями (онкология и онкогематология, иммунодефициты), которые в свою очередь могут существенно влиять на профиль безопасности средства и состояния самого пациента. Из-за этого бывает сложно выявить причинно-следственную связь [6–8, 17]. Важным является и тот факт, что проследить эти явления, а здесь мы имеем в виду действенность (eff-cacy) (эффект полученный в «идеальных условиях» в ходе рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РКИ)), не всегда представляется возможным во времени. Зачастую на этапе РКИ у данной категории пациентов исследователи не дожидаются всех исходов заболевания — как позитивных, так и негативных [18]. Как поведет себя продукт в условиях реальной клинической практики, в потенциально более многоликкой популяции пациентов, в условиях взаимодействия с другими лекарствами, возможно только смоделировать [19].

Во-вторых, БП — чужеродный белок, существует риск развития иммунологического ответа с образованием антител (НЯ типа В). Известно, что вероятность развития реакций типа В находится в диапазоне 1–0,1%. Следовательно, их возможно диагностировать только лишь с помощью спонтанных сообщений, а это пострегистрационный этап.

В-третьих, НЯ могут быть результатом внутренних свойств молекул и заложены напрямую в механизм их действия. Многие БП являются иммунодепрессантами и их эффективность напрямую связана с уровнем иммуносупрессии и, следовательно, с риском развития оппортунистических инфекции (вызванных условно-патогенной микрофлорой) [20]. Следовательно, риск развития неблагоприятного явления типа С, для которого характерна так же низкая частота проявлений, выявляемая только лишь с помощью исследований по типу «случай — контроль» на пострегистрационном этапе. Ну и так как, терапевтические белки вмешиваются в сложные физиологические процессы на уровне органелл, а биология человеческой клетки не всегда ясна, теоретически возникает риск развития отсроченных неблагоприятных явлений тип D с низкой частотой выявления (менее 0,1%). Для диагностики так же необходимо проведение исследований «случай — контроль» на пострегистрационном этапе. Таким образом, особую роль для терапевтических белков играет пострегистрационный этап наблюдения — фармаконадзор [16]. Напоминаем, что по фармако-

надзор — это наука и отрасль практической деятельности, которые связаны с обнаружением, оценкой, интерпретацией и профилактикой неблагоприятных последствий фармакотерапии или любой другой проблемы, связанной с медицинским вмешательством. Основное место приложения фармаконадзора на пострегистрационном уровне применения лекарств [21]. Именно на этом этапе и было показано (ранее теоретически предположено), что НЯ для терапевтических белков существенно отличаются от малых молекул [22, 23]. Установлено, что основными неблагоприятными явлениями действительно являются иммунологические реакции (тип В), инфекции (тип С) и новообразования (тип D) [23].

**Опухоли (НЯ типа D).** По данной проблеме в 2006 году был проведен мета-анализ РКИ. Авторы использовали базы данных EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library, электронную базу абстрактов ежегодных научных совещаний Европейской лиги против ревматизма (European League Against Rheumatism) и Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology) [24]. На том историческом этапе наиболее полная информация была для двух анти-ФНО (ремикеид и хумира), которые назначали в течение 12 недель и более пациентам с ревматоидным артритом. После того как все РКИ были пропущены через критерии включения/исключения, в анализ вошли девять исследований. В итоге терапию анти-ФНО получили 3493 больных, а 1512 — плацебо. В качестве статистического аппарата авторы рассчитывали ОШ и 95% ДИ. В результате суммарное ОШ для развития злокачественных опухолей составило 3,3 (95% ДИ 1,2–9,1). Злокачественные новообразования значительно чаще были у пациентов, получавших высокие дозы по сравнению с пациентами, которые получали низкие дозы анти-ФНО. За периода лечения от 6 до 12 месяцев ИПВ был равен 154 (95% ДИ 91–500). Данные этого мета-анализа, а также ряда других, послужили тому, что в 2009 году FDA заставила производителей анти-ФНО (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, голимумаб) внести дополнительную информацию в инструкции по их применению. Изменения касались предупреждения о риске развития раковых заболеваний у детей и подростков, принимающих эти средства для лечения ювенильного ревматоидного артрита, воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона и других воспалительных заболеваний. Анализ данных раковых заболеваний у детей и подростков, принимавших анти-ФНО, показал риск развития онкологических заболеваний в среднем после 30 месяцев лечения. Около половины выявленных заболеваний — лимфомы [25]. Согласно данным канадских исследо-

вателей, для всех терапевтических белков для лечения ревматоидного артрита (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб и ритуксимаб), зарегистрированных на территории Канады, был повышенный риск злокачественных новообразований, в том числе лимфом и рака кожи [26]. Однако в какой степени каждый из БП способствует увеличению риска злокачественных новообразований, до сих пор не определено. Какой препарат является «лидером», также не известно, и это все требует дальнейших крупномасштабных транснациональных исследований (по типу «случай-контроль» или методом учета записей о пациенте). В исследовании 2014 года изучали безопасность и эффективность терапии адалимумабом у пациентов с язвенным колитом [27]. Лечение проводили до 52 недель, в плацебоконтролируемых исследованиях ULTRA 1 и 2; а также до 4 лет, в плацебоконтролируемом исследовании ULTRA 3 (изучение отдаленных последствий). Всего 1010 пациентов получали как минимум одну дозу адалимумаба в исследованиях ULTRA 1, 2, и 3. Уровень НЯ в ULTRA 1, 2 и в группе, получавшей плацебо, был одинаковым. Большинство НЯ имели среднюю степень тяжести. Самым частым серьезным НЯ было обострение язвенного колита — 588 из ULTRA 3. Было зарегистрировано 79 случаев инфекционных осложнений, в том числе два случая колита, вызванного цитомегаловирусом, один случай туберкулеза. Кроме того, у трех пациентов во время проведения ULTRA 3 развилась В-клеточная лимфома. Частота осложнений у пациентов, лечившихся кортикостероидами и у пациентов, получавших адалимумаб, была одинаковой.

Иммунологические реакции (НЯ типа В). Действительно, экспертами еще в самом начале появления терапевтических белков было высказано предположение, что для них будут характерны уникальные НЯ. В частности, появилось мнение, что состав и молекулярный вес белков будут провоцировать иммунологические реакции, т. е. выработку антител против вводимых протеинов, распознаваемых макроорганизмом как чужеродные [16]. В 2002 году был опубликован один из первых крупных обзоров литературы посвященный иммуногенности [28]. Авторы проанализировали данные за 12 лет, посвященные этой проблеме (1990–2002 гг.). Показано, что все экзогенные белки, в том числе терапевтические, обладают способностью вызывать образование антител в организме человека. Частота образования антител варьировала между белками и между исследованиями (в зависимости от методов, используемых авторами для анализа и возможностям лаборатории в целом). Иммуногенность БП зависела от многих факторов, в том числе генетического фона пациента,

вида основного заболевания (для управления которым принимали лекарство), типа белка (человеческого или животного), пути введения терапевтического белка, продолжительности лечения. По данным этих авторов, частота иммуногенности для инсулинов примерно 44%; для гормонов роста — 16%; для эритропоэтинов — 1 на 10 000 пациентов; для VIII фактора — 35%; для рекомбинантных интерферонов 2%; для интерлейкинов — 20% [28].

Авторы отмечают, что существенное влияние на иммуногенность так же оказывали технология производства, обработки и хранения БП (потенциальный риск загрязнения, который может принести изменения в 3-х мерной структуре белка путем окисления или образования агрегатов). Позднее, эти же авторы более подробно изучали клинические проявления иммуногенности терапевтических белков [29]. Показано, что образование антител к БП приводило к классическим иммунным реакциям — от потери эффективности до иммунных системных эффектов, таких как аллергия, анафилаксия или сывороточная болезнь, в том числе с неблагоприятным исходом. В этом аспекте обращает на себя внимание «вспышка» парциальной красноклеточной аплазии — аутоиммунной гемолитической анемии с антителами к эритрокарицитам костного мозга (antibody-mediated pure red cell aplasia — PRCA, в 2002 году (популяционный пик НЯ)) среди пациентов, принимающих одну конкретную лекарственную формулу рекомбинантного человеческого эритропоэтина (эпоэтина-альфа, Эпрекс® Johnson & Johnson) [30]. Увеличение частоты PRCA совпало с заменой сывороточного альбумина человека, входящего в состав препарата, глицином и полисорбатом 80. В ходе исследования показано, что молекулярная структура эпоэтина и клинические характеристики пациентов не играли значимой роли. Путь введения также не имел значения, так как большинство PRCA-пациентов получали БП подкожно. Было высказано мнение, и скорее всего верное, что замена альбумина на другие средства могла способствовать денатурации белка или образованию агрегатов. Крышки во флаконах, сделанные ранее из пробки, были заменены резиновыми, что также не исключает связь с PRCA. Кроме этого, почти не принимается во внимание возможность «реверсивного» ответа функциональной системы иммунного гомеостаза на таргентное воздействие (например, при блокаде интерлейкинов) и синдром макрофагальной активации.

Авторы изучали эффективность, переносимость и безопасность агалсидазы альфа у детей с болезнью Фабри [31]. В исследовании участвовали 11 пациентов, которые на протяжении 6,5 лет получали

агалсидазу альфа в дозе 0,2 мг/кг внутривенно. Минимум одно НЯ зафиксировано у всех участников: кашель 10 (90%), абдоминальная боль 8 (73%), головная боль 7 (63%), невралгия 7 (63%), диарея 6 (55%), назофарингит 6 (55%). Большинство НЯ имели среднюю степень тяжести. У 3 пациентов (25%) были обнаружены антитела к агалсидазе альфа: у одного Ig G с 55-й недели, обладавшие нейтрализующей активностью. У двух других пациентов антитела не имели нейтрализующей активности: Ig M и Ig A.

В мультицентровом исследовании изучали безопасность велаглуцеразы альфа у пациентов с болезнью Гоше 1-го типа [32]. В исследование включены 211 человек, которые получали препарат в дозе 60 Ед/кг внутривенно. У 35 человек (17%) зафиксировали как минимум одну НЯ. Большинство НЯ имели среднюю степень тяжести. Самыми частыми НЯ были головная боль, назофарингит, усталость. НЯ, связанные с инъекцией, были у 28 пациентов (13%). По этой причине три пациента вышли из исследования. У пациентов антитела к велаглуцеразе альфа, не обладавшие нейтрализующей активностью, отмечены у одного пациента.

**Инфекции (НЯ типа С).** Инфекции — еще одно неблагоприятное явление, наиболее часто диагностируемое на фоне приема БП (возможно классифицировать как тип С). Для определения четкой взаимосвязи исследователи использовали два направления: пострегистрационный анализ РКИ с помощью мета-анализов и анализ данных наблюдательных исследований реальной клинической практики, в основном на базе регистров больных.

**Мета-анализ и систематический обзор литературы.** Систематический поиск литературы был проведен в 2005 году [24]. Включали РКИ двух анти-ФНО (инфликсимаб и адалимумаб), которые принимали в течение 12 недель и более у пациентов с ревматоидным артритом. В результате суммарное ОШ развития серьезных оппортунистических инфекций составило 2,0 (95% ДИ 1,3–3,1). ИПВ был 59 (95% ДИ 39–125) в течение периода лечения БП. Все неблагоприятные явления требовали противомикробной терапии. Позднее проведен еще один систематический обзор литературы [33]. Использовали базы данных PUBMED, EMBASE, Кокрановской библиотеки и базы данных тезисов (Американского колледжа ревматологии и Европейской лиги против ревматизма). В анализ включили 20 РКИ с 6879 пациентами, из которых 745, 1960, 2062 и 2112 человек получали ритуксимаб (антитела к В-лимфоцитам), абатацепт (блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов), анакинра (рекомби-

нантный антагонист рецептора интерлейкина-1) и плацебо соответственно. В целом не выявлено статистически значимого увеличения риска развития серьезной инфекции в группе антител к В-лимфоцитам и блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов по сравнению с плацебо. В то же время высокие дозы рекомбинантного антагониста рецептора интерлейкина-1 приводили к увеличению риска инфекций.

В мета-анализе 2014 года сведены результаты 11 статей, в которых сравнивали безопасность денозумаба у женщин с остеопорозом в постменопаузе [34]. Суммарный анализ данных показал, что достоверной разницы в частоте НЯ между денозумабом и плацебо отсутствует. Однако если сравнивать по частоте инфекционных осложнений, то при лечении денозумабом она выше, чем при приеме плацебо или бисфосфонатов. Процентные соотношения пациентов с указаниями нозологии не указаны. Частота развития опухолей в обеих группах одинакова. Большинство НЯ имели среднюю степень тяжести.

Используя результаты 10 плацебоконтролируемых исследований, авторы изучали безопасность препарата цертолизумаб пегол у пациентов с ревматоидным артритом [35]. В исследовании собраны данные о 4049 пациентах: 2965, которые получали препарат в дозах 200 мг в 2 недели, 400 мг в 2 недели, 400 мг в 4 недели на протяжении 152 дней; 1137 из групп плацебо на протяжении 110 дней. НЯ фиксировались с первого дня по 86-й день после введения последней дозы. У 44 пациентов развился туберкулез, у 70 — злокачественные новообразования, включая 5 лимфом. Также отмечено 58 смертельных случаев.

**Перспективные и ретроспективные обсервационные исследования реальной практики.** На 2001 г. было зарегистрировано 70 доказанных случаев туберкулеза после лечения инфликсимабом, в течение в среднем через 12 недель после его начала [36]. Более половины из этих больных имели внелегочные формы туберкулеза, при этом у 17 — генерализованные. Из 70 эпизодов почти все пациенты были из стран с низким уровнем заболеваемости туберкулезом. Листерия — еще одно осложнение лечения анти-ФНО [37]. По крайней мере на фоне приема инфликсимаба и этанерцепта по данным FDA на 2001 год в США было зарегистрировано пятнадцать случаев заражения. Средний возраст пациентов составил 69,5 лет (диапазон 17–80 лет), 53% составили женщины. У шести больных отмечен неблагоприятный исход (смерть). В мультицентровом ретроспективном исследовании изучали безопасность применения ритуксимаба у детей и подростков с ауто-

иммунными и воспалительными заболеваниями ЦНС [38]. В исследовании принимали участие 144 пациента с различными патологиями: анти-NMDA-рецепторный энцефалит (39), опсоклонус-миоклонус синдром (32), нейромиелит зрительного нерва (20), системная красная волчанка (18) и другие (35). НЯ отмечены у 29 детей (20%). Большинство НЯ имели среднюю степень тяжести. У 18 пациентов (12,5%) произошло один или несколько случаев инъекционных НЯ. У 3 детей (2%) развилась анафилактическая реакция. У 11 пациентов (7,6%) — инфекционные осложнения (двое умерли: колит, вызванный цитомегаловирусом).

В мультицентровом проспективном исследовании 3-й фазы изучали эффективность, переносимость и безопасность IgPro20 (Hizentra® — L-пролин стабилизированный 20% человеческий иммуноглобулин) у пациентов с первичным иммунодефицитом [39]. 25 человек (взрослые и дети) получали в течение 3 месяцев индивидуально установленную дозу (в среднем 73 мг/кг) IgPro20 подкожно. У 24 пациентов (96%) отмечали как минимум одну НЯ. Большинство НЯ имели среднюю степень тяжести. 80% НЯ составляли инфекции. Среди инфекций наибольшую долю составил назофарингит (44%), второе место занимали инфекции верхних дыхательных путей (20%), третье — гастроэнтерит (16%). Был один случай серьезного нежелательного явления — бактериальная инфекция.

Целью исследования 2-й фазы было определить активность и безопасность терапии пидилизумаба, человеческого моноклонального анти-PD1 антитела, в комбинации с ритуксимабом у пациентов с фолликулярной лимфомой [40]. 32 пациента получали пидилизумаб в дозе 3 мг/кг внутривенно и ритуксимаб в дозе 375 мг/м<sup>2</sup> на протяжении 4 недель. К самым частым НЯ авторы отнесли анемию (14 пациентов), усталость (13), инфекции верхних дыхательных путей (5). Большинство НЯ имели среднюю степень тяжести.

В исследовании авторы изучали эффективность и безопасность сарилумаба, человеческого моноклонального анти-IL-6R антитела, для терапии ревматоидного артрита [41]. 306 пациентов были рандомизированы на 6 групп: группа плацебо и 5 групп, в которых принимали метотрексат и сарилумаб в различных дозах. Анализ групп безопасности проводили среди тех, кто получал как минимум одну дозу сарилумаба и минимум один раз сдал анализ крови. 24 пациента вышли из исследования по причине развития НЯ, причем более половины (13 человек) составляли те, кто получал сарилумаб в дозе 100 мг в неделю. 2 пациента — из-за разви-

тия инфекционных осложнений: инфекция мочевыводящих путей, вызванная *Escherichia coli* у пациента, принимавшего сарилумаб в дозе 100 мг в неделю, и опоясывающий лишай у пациента, доза 150 мг в 2 недели.

Использование регистров больных. Для того чтобы определить частоту инфекций у пациентов с ревматологическими заболеваниями, получающих анти-ФНО, в сравнении с традиционной терапией, проведено проспективное обсервационное исследование [42]. Данные были получены из национально-го регистра больных ревматическими заболеваниями Великобритании: 7664 больных получили анти-ФНО и 1354 — традиционную терапию малыми молекулами. В анализ включили все случаи инфекции, в том числе серьезные. Показано, что в период с 2001 по 2005 гг. зарегистрировано 525 оппортунистических инфекций в группе пациентов, получивших анти-ФНО, и 56 — в группе сравнения. При пересчете на человеко-лет наблюдения — 9868 и 1352 соответственно. Частота серьезных инфекций кожи и мягких тканей была значительно выше в анти-ФНО группе — 4,28 (95% ДИ 1,06–17,17). В результате авторы считали, что прием анти-ФНО не приводил к значимому росту общей частоты оппортунистических инфекций. Однако частота серьезных инфекций кожи и мягких тканей была увеличена значимо. В США в 2007 году, опираясь на базу Medicare, анализировали частоту инфекций на фоне приема терапевтических белков у пожилых пациентов в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 76,5 лет) [43]. В общей сложности было включено 16 тысяч пациентов с ревматическим артритом, у которых была инициирована терапия БП между 1995–2003 гг. В настоящее это одно их самых масштабных исследований подобного методологического подхода. Для статистической обработки применяли такой показатель, как АР. Частота серьезных бактериальных инфекций была в среднем 2,2 на 100 пациентов-лет. Скорректированная модель с учетом глюкокортикоидной терапии не показала увеличения частоты серьезных бактериальных инфекций среди пациентов, получившим анти-ФНО (АР 1,0 (95% ДИ 0,6–1,7)) по сравнению с ММ (метотрексатом). Примерно в тоже время в США на базе страховых компаний было проведено ретроспективное когортное исследование пациентов с ревматоидным артритом, которые получали либо анти-ФНО либо метотрексат (ММ) [44]. В результате бактериальные инфекции были документированы у 2393 пациентов (время наблюдений 3894 человеко-лет) получивших анти-ФНО и у 2933 (4846 человеко-лет)

получивших метотрексат. За все время наблюдения (17 месяцев), уровень госпитализации с подтвержденной бактериальной инфекцией составил 2,7% у пациентов, получавших анти-ФНО по сравнению с 2,0% у пациентов, получавших только метотрексат. Заболеваемость инфекциями была самой высокой в течение первых 6 месяцев после начала терапии анти-ФНО (2,9 против 1,4 случаев на 100 человеко-лет). Таким образом, авторы посчитали, что бактериальная инфекция была примерно в 2–4 раз выше среди пациентов, получающих анти-ФНО, по сравнению с теми, кто получал только МТ. Еще в одном ретроспективном исследовании проанализировали 100 случаев инфекционных осложнений лечения ревматических заболеваний этанерцептом и инфликсимабом [45]. У двух пациентов были легочный туберкулез и гепатит В. У 9% диагностирована герпетическая инфекция — опоясывающий лишай. В итоге заболеваемость общей инфекцией после лечения анти-ФНО была 0,122 и 0,201 случая на человеко-лет. Действительно, герпетическая инфекция — одна из наиболее часто встречаемых инфекций на фоне приема БП. Так, в период с 2001 по 2006 гг. на фоне лечения инфликсимабом, этанерцептом, адалимумабом, среди 5040 пациентов было зафиксировано 86 эпизодов опоясывающего герпеса [46]. Общий показатель заболеваемости на 1000 пациентов-лет составила 11,1 (95% ДИ 7,9–15,1) для моноклональных антител и 5,6 (95% ДИ 3,6–8,3) для малых молекул.

Полномасштабные исследования. Пожалуй, первое масштабное исследование НЯ терапевтических белков было проведено в 2010 году. Данные были получены из международной базы данных неблагоприятных явлений (VigiBase), поддерживаемой Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) за период 1995–2008 гг. [22]. В анализ не включали информацию относительно вакцин и анатоксинов. Терапевтические белки были разделены на несколько классов: моноклональные антитела, цитокины, ферменты, факторы роста, интерфероны. В результате было включено 191 004 сообщения о НЯ. Обнаружено, что две трети всех неблагоприятных явлений были зарегистрированы для 5 лекарственных препаратов: этанерцепта (блокатор рецепторов) — 20,3%, интерферона -1а — 15,6%, инфликсимаба (антитела) — 11,6%, терипаратида (блокатор рецепторов) — 10,7%, адалимумаба (антитела) — 9,0%. Сравнение профиля безопасности БП с контрольной группой из малых молекул (гормоны) показало, что НЯ терапевтических белков наиболее часто трактовали как «инфек-

ции» (8,7%) и «новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные» (2,3%) и редко — как «психические расстройства», «сосудистые расстройства» (рис. 1). Таким образом, наиболее частыми НЯ были типы С и D.

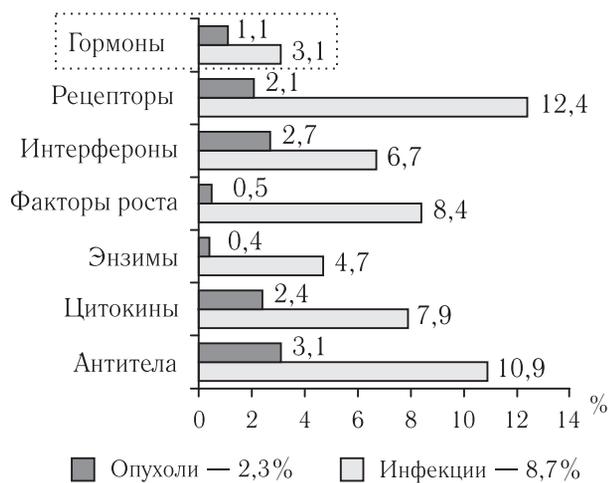


Рис. 1. Частота (%) неблагоприятных явлений внутри группы биопрепаратов.

Одно из последних исследований, посвященное проблеме безопасности терапевтических белков в сравнении с малыми молекулами, проведено Н. Ebbers и соавт. в 2013 году [47]. Авторы проанализировали НЯ, выявленные на пострегистрационном этапе жизненного цикла лекарств, которые принадлежали к одной АТХ-группе — «Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы» (L) и были одобрены в Европейском Союзе в 1995–2011 гг. Общая частота неблагоприятных явлений между терапевтическими белками и химическими средствами не различалась — 361 и 386 эпизодов соответственно. Структура была различной и наиболее выражена в подгруппе иммунодепрессантов (рис. 2). Из общего числа НЯ 747, для БП достоверно чаще были характерны новообразования (20% против 2%,  $p < 0,01$ ) и тяжелые инфекции (22% против 9%,  $p < 0,01$ ). Из 38 эпизодов инфекций в 58% случаев они были документированы на фоне приема анти-ФНО. В подгруппе противоопухолевых средств, нарушения иммунной системы встречали также чаще для биопрепаратов, чем для малых молекул: 6% против 1% соответственно ( $p = 0,04$ ). Из семи инфекций, четыре были связаны с ритуксимабом. Кроме того, из 35 НЯ, классифицируемых как новообразования, 85% возникли именно на анти-ФНО. По локализации НЯ распределение было следующим: для химических соединений чаще, чем для терапевтических белков, неблагоприятные явления со стороны почек и мочевыводящих путей (7% против 0%,  $p < 0,01$ ), крови и лимфатиче-

ской системы (10% против 3%,  $p = 0,04$ ), сосудистые нарушения (7% против 1%,  $p = 0,02$ ) [38].

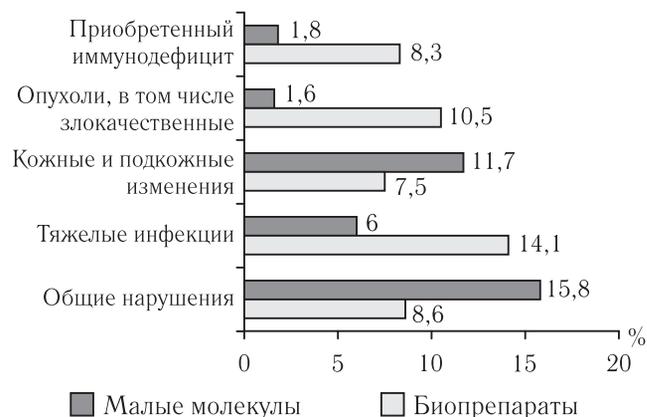


Рис. 2. Частота и структура наиболее частых неблагоприятных явлений (n=747) [47].

В заключение необходимо отметить, что в начале 2000-х гг. высказывалось предположение, что сроки выявления НЯ для белков могут отличаться от ММ [23, 48]. В дальнейшем это не было подтверждено, проведенный анализ показал, что нет разницы во времени реализации неблагоприятного явления (первого эпизода) — для БП 18 месяцев, а для ММ — 17 [47].

**Обсуждение результатов.** Терапевтические белки в настоящее время являются важнейшим элементом лечения различных тяжелых, а иногда и жизнеугрожающих заболеваний [49]. Современными лидерами в использовании являются моноклональные антитела. В то же время, несколькостораживает широта показаний к их применению. Возможно, они пройдут такой же исторический путь, как и интерфероны ( $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -). Мы помним, что как только интерфероны начали вводить в клиническую практику, ученые возлагали на них большие надежды — от управления (профилактика и лечение) инфекциями до лечения онкологических заболеваний. Известно, что в дальнейшем это не подтвердилось в предполагаемом объеме, и сейчас международные общепризнанные показания к их применению крайне узкие: для  $\alpha$ -интерферонов — ряд онкологических и онкогематологических заболеваний, а из вирусных инфекций только, пожалуй, вирусные гепатиты; для  $\beta$ -интерферонов — рассеянный склероз.

По сравнению с традиционными химически-синтезированными малыми молекулами, биологические средства имеют особые характеристики, которые влияют на их профиль безопасности. Например, БП более сложные молекулы с особым производством, ограниченной предсказуемостью клинических исходов [16, 50, 51]. Все эти и другие характеристики

могут привести к увеличению неопределенности относительно профиля безопасности биологических средств в момент регистрации, что подтверждено целым рядом исследований.

Мы ограничили наше исследование наиболее интересной группой БП — моноклональными антителами и их разновидностями. Из всех НЯ, описываемых для данных белков, лучше всего изучены их иммунологические реакции и инфекции. В основном это касается анти-ФНО у ревматологических пациентов. Инфекции в группе больных с онкогематологическими заболеваниями изучены плохо. Такие НЯ, как потенциальная канцерогенность, изучена недостаточно, впрочем, как и сама группа пациентов, получавшая БП для лечения онкологических заболеваний. Связано это, скорее всего, с тем, что канцерогенность крайне сложно проследить и диагностировать с помощью причинно-следственных позиций.

Учитывая особый профиль НЯ для терапевтических белков, некоторые эксперты предлагают достаточно радикальные меры — изменить классическую классификацию неблагоприятных явлений. Исторически сложилось так, что НЯ классифицируют в виде четырех типов: А, В, С и D. Это классификация имеет ряд ограничений и все более часто подвергается критике [13]. В ходе проведенных исследований наиболее частыми были неблагоприятные явления типа В — реакции иммуноаллергической природы и С — инфекции. На втором месте тип D — канцерогенные эффекты. Возможно именно тип С и D станут наиболее частыми для терапевтических белков и в будущем. Целый ряд авторов предлагает новые классификации для БП, в основу которых положены иммунологические реакции [52–54]. Так, предлагают выделить пять различных типов, а именно: клинические реакции, обусловленные высоким уровнем цитокинов (тип альфа), гиперчувствительность из-за иммунной реакции против биологических агентов (тип бета), синдром иммунного и цитокинового дисбаланса (тип гамма), симптомы перекрестной реактивности (тип дельта), симптомы, непосредственно не влияющие на иммунную систему (тип эpsilon) [55, 56].

Вторым стратегическим подходом является изменение традиционных мер регистрации и мониторинга безопасности терапевтических белков. Особенно это важным видится в новых Директивах Евросоюза, в которых существенно расширяется область ответственности фармаконадзора [57]. Принципиальным изменением является создание нового научного комитета в составе ЕМЕА по оценке рисков в фармаконадзоре (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee). В его функции входит большое количе-

ство функций, но обращает на себя внимание возможность одобрения или отклонения протоколов пострегистрационных исследований безопасности, определение частоты предоставления периодических отчетов по безопасности держателями регистрационных удостоверений на продукт, разработка и обнаружение списка медицинских продуктов, требующих дополнительного мониторинга [58, 59]. В директиве введено принципиально новое понятие: основной файл системы фармаконадзора — детализированное описание системы фармаконадзора в отношении продукта. Файл должен быть доступен по запросу в любое время. Облегчение сбора спонтанных сообщений обеспечивается тем, что все сообщения без исключения должны регистрироваться в единой базе данных Евросоюза — Eudravigilance. Необходимо также составить перечень препаратов, подлежащих дополнительному пострегистрационному мониторингу. К таким продуктам будут относиться все новые субстанции и биологические продукты, включая биоаналоги. Новшеством является то, что в информационном листе таких продуктов будет стоять черный квадрат, а их перечень будет постоянно обновляем и доступен в сети интернет.

Особую роль большинство экспертов отводят так называемому управлению рисками (risk management plan — RMP) [4, 54]. Под управлением рисками понимают совокупность деятельности и мероприятий в области фармаконадзора, направленных на выявление, предотвращение и уменьшение рисков, связанных с лекарствами. Основой — является план управления рисками, который включает характеристику потенциальных рисков, этапы фармаконадзора, оценку необходимости в дополнительных мероприятиях для уменьшения рисков. К примеру, в середине 2000-х гг. в постмаркетинговый период были внесены изменения в инструкции по применению примерно четверти (41 из 174) зарегистрированных в странах ЕС и США биопрепаратов. Меры по уменьшению рисков включали: 46 писем-предостережений, 19 предостережений, выделенных в черной рамке и 17 — непосредственных встреч с профессионалами [4].

Настоящая работа не преследовала цель анализа ситуации с биоаналогами (биосимулятами). Тем не менее, невозможно не сказать, что система мониторинга НЯ для биоаналогов не может быть применена на основе тех же требований, которые предъявляются к патентованным лекарствам. Несмотря на то, что биоаналог и препарат сравнения могут показать сходную эффективность, аналоги могут проявлять различные профили НЯ с точки зрения их природы, серьезности и частоты [60, 61]. Фармакобезопасность биоаналога должна тщательно контролироваться

на постоянной основе на пострегистрационном периоде, в том числе с применением методологии управления рисками. План управления рисками для биоаналогов должен сосредоточиться на усилении мер фармаконадзора. Согласно мнению целого ряда экспертов, все терапевтические белки должны иметь только коммерческое название с именем бренда и с указанием завода-изготовителя [60].

**Выводы и рекомендации.** Безусловно, для терапевтических белков необходима оптимизированная система фармаконадзора с планированием НЯ или их управлением (управление рисками). Особую надежду вселяет новая Директива в Евросоюзе, которая введена в июле 2012 года. Если она будет

реально внедрена и начнет работать, это будет существенный прогресс в безопасности биопрепаратов. К сожалению, система мониторинга безопасности лекарств в РФ в настоящее время остается аутсайдером международных процессов.

Возможно, для интерпретации НЯ биологических средств необходимо разработать новую классификацию неблагоприятных явлений, в основу которых будут положены механизмы иммунологического ответа макроорганизма. Крайне важно решить проблему прогнозирования отсроченных реакций, прежде всего канцерогенности. Вероятно, такие направления в клинической фармакологии, как фармакометрия, смогут в этом помочь.

### Литература

1. Motola D., De Ponti F., Poluzzi E. et al. An update on the first decade of the European centralized procedure: how many innovative drugs? // Br. J. Clin. Pharmacol.— 2006.— Vol. 62 (5).— P. 610–616.
2. Trusheim M. R., Aitken M. L., Berndt A. R. Characterizing markets for biopharmaceutical innovations: do biologics differ from small molecules? // Forum Health Econ Pol.— 2010.— Vol. 13(1).— P. 1–45.
3. www.bio.org
4. Астахова А. В., Лепехин В. К. Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств. Роль системы управления рисками в профилактике осложнений фармакотерапии <http://www.rspog.ru>.
5. Kaloramainformation // www.kaloramainformation.com (дата обращения 15.02.2015).
6. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies // Clin Dermatol.— 2010.— Vol. 28 (1).— P. 88–92.
7. Smolen J. S., Landewe R., Breedveld F. C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs // Ann. Rheum Dis.— 2010.— Vol. 69 (6).— P. 964–975.
8. Pathirana D., Ormerod A. D., Saiag P. et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.— 2009.— Vol. 23 (Suppl. 2).— P. 1–70.
9. Singh J., Christensen R., Wells G. A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews // Cochrane Database Syst Rev.— 2009.— Vol. (4).— CD007848.
10. Alonso-Ruiz A., Pijoan J. I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of efficacy and safety // BMC Musculo skelet Disord.— 2008.— Vol. 9.— P. 52.
11. Мазуров В. И. Клиническая ревматология. Руководство для практических врачей.— 2-е изд.— СПб.: Фолиант, 2005.— 520 с.
12. Интернет-портал Российского общества клинической онкологии в составе проекта Oncology.ru // www.rosoncology.ru (дата обращения 15.02.2015).
13. Aronson J. K. Adverse drug reactions: history, terminology, classification, causality, frequency, preventability. Stephens' Detection and evaluation of adverse drug reactions.— New York: Wiley Ltd, 2011.— P. 1–119.
14. Clark J. B. Mechanisms of adverse drug reactions to biologics // Adverse drug reactions / ed. J. Utrecht.— Berlin: Springer, 2010.— P. 453–474.
15. Baumann A. Early development of therapeutic biologics: pharmacokinetics // Curr. Drug. Metab.— 2006.— Vol. 7(7).— P. 15–21.
16. Giezen T. J., Mantel-Teeuwisse A. K., Leufkens H. G. Pharmacovigilance of biopharmaceuticals: challenges remain // Drug Saf.— 2009.— Vol. 32 (10).— P. 811–817.
17. Doran M. F., Crowson C. S., Pond G. R. et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum.— 2002.— Vol. 46 (9).— P. 2294–300.
18. Колбин А. С., Курьлев А. А., Павлыш А. В. и др. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы // Медицинские технологии. Оценка и выбор.— 2012.— № 2 (8).— С. 87–93.
19. Kleijnen S., George E., Goulden S. et al. Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals: Similarities and Differences in 29 Jurisdictions // Value In Health.— 2012.— Vol. 15.— P. 954–960.
20. Vial T., Descotes J. Immunosuppressive drugs and cancer // Toxicology.— 2003.— Vol. 185 (3).— P. 229–240.
21. Лепехин В. К., Ушакова Е. А., Астахова А. В. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии // Безопасность лекарств и фармаконадзор.— 2008.— № 1.— С. 5–11.

22. Giezen T. J., Mantel-Teeuwisse A. K., Meyboom R. H. et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database // *VigiBase. Drug Saf.*— 2010.— Vol. 33 (10).— P. 865–878.
23. Giezen T. J., Mantel-Teeuwisse A. K., Straus S. M. et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and the European Union // *JAMA.*— 2008.— Vol. 300(16).— P. 1887–1896.
24. Bongartz T., Sutton A. J., Sweeting M. J. et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials // *JAMA.*— 2006.— Vol. 295(19).— P. 2275–2285.
25. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
26. Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.*— 2009.— Vol. 82.— P. 25–32.
27. Colombel J. F., Sandborn W. J., Ghosh S. et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: data from ULTRA 1, 2, and 3 // *Am. J. Gastroenterol.*— 2014.— Vol. 109.— P. 1771–1780.
28. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects // *Clin Ther.*— 2002.— Vol. 24 (11).— P. 1720.
29. Schellekens H. Factors influencing the immunogenicity of therapeutic proteins // *Nephrol Dial Transplant.*— 2005.— Vol. 20, Suppl. 6.— P. vi3–9.
30. Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P. Pure red-cell aplasia «epidemic» — mystery completely revealed? // *Perit Dial Int.*— 2007.— Vol. 27, Suppl. 2.— P. S303–307.
31. Schiffmann R., Pastores G., Lien Y. H. et al. Agalsidase alfa in pediatric patients with Fabry disease: a 6.5-year open-label follow-up study // *Orphanet J. of Rare Diseases.*— 2014.— Vol. 9.— P. 169.
32. Pastores G., Rosenbloom B., Weinreb N. et al. A multicenter open-label treatment protocol (HGT-GCB-058) of velaglucerase alfa enzyme replacement therapy in patients with Gaucher disease type 1: safety and tolerability // *Genet Med.*— 2014.— Vol. 16(5).— P. 359–366.
33. Salliot C., Dougados M., Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials // *Ann. Rheum Dis.*— 2009.— Vol. 68 (1).— P. 25–32.
34. Zhou Z., Chen C., Zhang J. et al. Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis // *Int. J. Clin. Exp Pathol.*— 2014.— Vol. 7 (5).— P. 2113–2122.
35. Bykerk V., Cush J., Winthrop K. et al. Update on the safety profile of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: an integrated analysis from clinical trials // *Ann. Rheum. Dis.*— 2015.— Vol. 74.— P. 96–103.
36. Keane J., Gershon S., Wise R. P. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent // *N. Engl. J. Med.*— 2001.— Vol. 345(15).— P. 1098–104.
37. Slifman N. R., Gershon S. K., Lee J. H. et al. *Listeria monocytogenes* infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents // *Arthritis Rheum.*— 2003.— Vol. 48 (2).— P. 319–324.
38. Dale R., Brilot F., Duffy L. et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease // *Neurology.*— 2014.— Vol. 83(2).— P. 142–150.
39. Kanegane H., Imai K., Yamada M. et al. Efficacy and safety of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin in Japanese patients with primary immunodeficiency diseases // *J. Clin. Immunol.*— 2014.— Vol. 34.— P. 204–211.
40. Westin J., Chu F., Zhang M. et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial // *Lancet Oncol.*— 2014.— Vol. 15(1).— P. 69–77.
41. Huizinga T., Fleischmann R., Jasson M. et al. Sarilumab — fully human monoclonal antibody against IL-6R $\alpha$  in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: efficacy and safety results from the randomized SARIL-RA-MOBILITY Part A trial // *Ann Rheum Dis.*— 2014.— Vol. 73.— P. 1626–1634.
42. Dixon W. G., Watson K., Lunt M. et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Arthritis Rheum.*— 2006.— Vol. 54 (8).— P. 2368–2376.
43. Schneeweiss S., Setoguchi S., Weinblatt M. E. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*— 2007.— Vol. 56 (6).— P. 1754–1764.
44. Curtis J. R., Patkar N., Xie A. et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists // *Arthritis Rheum.*— 2007.— Vol. 56 (4).— P. 1125–1133.
45. Suwannalai P., Auethavekiat P., Udomsubpayakul U. et al. The infectious profiles of anti-tumor necrosis factor agents in a Thai population: a retrospective study at the university-based hospital // *Int. J. Rheum Dis.*— 2009.— Vol. 12 (2).— P. 118–124.
46. Strangfeld A., Listing J., Herzer P. et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents // *JAMA.*— 2009.— Vol. 301 (7).— P. 737–744.
47. Ebbers H. C., Al-Temimi E., Moors E. H. et al. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules // *BioDrugs.*— 2013 DOI 10.1007/s40259-013-0012-y.

48. Lasser K. E., Allen P. D., Woolhandler S. J. *et al.* Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications // JAMA.— 2002.— Vol. 287 (17).— P. 2215–2220.
49. Crommelin D. J., Storm G., Verrijck R. *et al.* Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs // Int. J. Pharm.— 2003.— Vol. 266(1–2).— P. 3–16.
50. Schellekens H. How similar do ‘biosimilars’ need to be? // Nat Biotechnol.— 2004.— Vol. 22 (11).— P. 1357–1359.
51. Brennan F. R., Shaw L., Wing M. G. *et al.* Preclinical safety testing of biotechnology-derived pharmaceuticals: understanding the issues and addressing the challenges // Mol Biotechnol.— 2004.— Vol. 27 (1).— P. 59–74.
52. EIDOS: a mechanistic classification of adverse drug effects // Drug Saf.— 2010.— Vol. 33 (1).— P. 15–23.
53. Pichler W. J. Adverse side-effects to biological agents // Allergy.— 2006.— Vol. 61 (8).— P. 912–920.
54. Shankar G., Pendley C., Stein K. E. A risk-based bioanalytical strategy for the assessment of antibody immune responses against biological drugs // Nat. Biotechnol.— 2007.— Vol. 25 (5).— P. 555–561.
55. Hausmann O. V., Seitz M., Villiger P. M. *et al.* The complex clinical picture of side effects to biologicals // Med. Clin North Am.— 2010.— Vol. 94 (4).— P. 791–804.
56. Zemková M., Jebavý L., Kotlářová J. *et al.* The spectrum and types of adverse side effects to biological immune modulators: a proposal for new classification // Folia Biol (Praha).— 2007.— Vol. 53 (4).— P. 146–155.
57. Колбин А. С., Бурбелло А. Т., Загородникова К. А. Фармаконадзор в Российской Федерации и в Объединенной Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас изменения? // Ремедиум.— 2012.— № 8 (186).— С. 8–14.
58. Fitt H. The new pharmacovigilance legislation: an EMA perspective.— IPA Conference Reinforcing patient safety in Europe.— 2011. Опубликовано онлайн: URL:[www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2011/06/WC500107888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2011/06/WC500107888.pdf) (доступ 05.07.12).
59. The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products [online]. URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0001:0016:EN:PDF> (доступ 05.07.12).
60. Mellstedt H., Niederwieser D., Ludwig H. The challenge of biosimilars // Ann Oncol.— 2008.— Vol. 19 (3).— P. 411–419.
61. Zuñiga L., Calvo B. Biosimilars: pharmacovigilance and risk management // Pharmacoepidemiol Drug Saf.— 2010.— Vol. 19 (7).— P. 661–669.

Поступила в редакцию: 20.02.2015 г.

Контакт: Колбин Алексей Сергеевич, [alex.kolbin@mail.ru](mailto:alex.kolbin@mail.ru)

#### Сведения об авторе:

Колбин Алексей Сергеевич — д-р мед. наук, профессор; заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; профессор кафедры фармакологии, медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета;

Топоров Александр Андреевич — студент 5 курса лечебного факультета ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, член студенческого научного общества по фармакологии, клинической фармакологии, e-mail: [zenoantaneho@gmail.com](mailto:zenoantaneho@gmail.com).

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.12-008.331.1+616-018.74-008

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ФАКТОРА, ИНГИБИРУЮЩЕГО ЛЕЙКЕМИЮ, В СЫВОРОТКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ СВЯЗАНО С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

<sup>1</sup>О. А. Радаева, <sup>2</sup>А. С. Симбирцев<sup>1</sup>Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, г. Саранск, Россия<sup>2</sup>Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

## SERUM LEVELS LEUKEMIA INHIBITORY FACTOR PLAYS A CRUCIAL ROLE IN THE PROGRESSION TO ESSENTIAL HYPERTENSION

<sup>1</sup>O. A. Radaeva, <sup>2</sup>A. S. Simbirtsev<sup>1</sup>Mordovian State N. P. Ogariov University, Saransk, Russia<sup>2</sup>State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia

© О. А. Радаева, А. С. Симбирцев, 2015 г.

Целью исследования стало изучение особенностей изменения сывороточного уровня фактора, ингибирующего лейкемию (LIF) у больных с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) II стадии, а также анализ связи с частотой повреждения органов-мишеней, характеризующих прогрессивное течение заболевания. Методы: количество LIF, IL-1 $\alpha$ , IGF-1, IGFBP1 в сыворотке 200 больных ЭАГ II стадии определяли иммуноферментным методом. Пациенты наблюдались в течение трех лет. Результаты. В сыворотке больных ЭАГ II стадии уровень LIF значительно выше ( $p < 0,001$ ) чем в контроле (7,54 пг/мл — 95% ДИ [7,34–7,74] пг/мл и 1,25 пг/мл — 95% ДИ [1,20–1,31] пг/мл соответственно). Увеличение LIF и изменения в системе IGF-1/IGFBP1 являлись значимыми факторами прогрессирования заболевания. Логистический регрессионный анализ показал, что уровень LIF является независимым прогностический фактором будущих событий. Трехлетняя выживаемость без инфаркта миокарда и инсульта достоверно ниже у пациентов с уровнем LIF — III–IV квартили (7,55–15,5 пг/мл), а IGF-1 — I–II квартили (менее 113 нг/мл), при сравнении с больными, имеющими уровень LIF менее 7,5 пг/мл и IGF-1 более 113 пг/мл. Выводы. Изменение сывороточного уровня LIF ассоциируется с риском осложнений у пациентов с ЭАГ. Понимание патогенетической роли LIF может стать одним из элементов для разработки критериев, дополняющих классические факторы риска при гипертензии.

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, фактор, ингибирующий лейкемию.

The aim of the present study was to evaluate the prognostic value of LIF levels in patients with essential hypertension (EH). Methods: serum LIF, IGF-1 and IGFBP1 levels were measured with an enzyme-linked immunosorbent assay in 200 patients with II stage EH during 3 year period. Results: The mean serum LIF concentration in patients with EH was significantly higher than that in control subjects (7,54 pg/ml — 95% confidence interval [7,34–7,74] pg/ml vs 1,25 pg/ml — 95% confidence interval [1,20–1,31] pg/ml,  $p < 0,001$ ). Thus, level LIF and associated IGF-1/IGFBP1 play a critical role in the progression to arterial hypertension (adverse vascular remodeling and cardiac hypertrophy), but the association showed a different pattern for men and women. Logistic regression analysis showed that LIF concentrations were the independent predictors of future events. The three year survival free of stroke and myocardial infarction were significantly lower in patients with LIF concentrations in the III–IV quartiles (7,55–15,5 pg/ml) and IGF-1 concentrations in the lowest quartile (values  $< 113$  ng/ml) than in those with values  $< 7,5$  pg/ml and more 113 pg/ml. Conclusions. We reported a significant association between high serum LIF levels and risk of cardiovascular events (myocardial infarction, stroke) in patients with EH. LIF serum concentration may serve as prognosis criteria for progression to EH.

**Key words:** essential hypertension, leukemia inhibitory factor.

**Введение.** Экспериментально-клинические исследования указывают на растущее признание воспалительных цитокинов в качестве биомаркеров сердечно-сосудистых заболеваний. При этом понимание

роли отдельных представителей в развитии мультифакториальных патологий, в частности эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) требует многостороннего анализа на фоне длительного наблюдения пациентов. Диаметрально противоположные взгляды на идентичные механизмы находят подтверждение в значимых экспериментальных исследованиях [1]. Фактор, ингибирующий лейкемию (LIF) — цитокин с широким набором функций, являющийся представителем семейства IL-6 или цитокинов-лигандов gp130. Его регуляторная активность включает как контроль ранней эмбриональной жизни, что принципиально важно для имплантации бластоцисты и развития стволовых клеток, так и влияние на значимые патофизиологические процессы зрелого организма через воздействие на миоциты, эндотелиоциты, остеокласты, нейроны, а также эндокринную, репродуктивную и иммунную системы в целом [2]. Существует много исследований, посвященных изучению роли LIF в регуляции сердечно-сосудистой системы. Большинство из них подчеркивают протективный потенциал данного цитокина при повреждении миокарда, указывая, что все три основных внутриклеточных сигнальных пути, которые активируются LIF в кардиомиоцитах, потенцируют действия, защищающие от окислительного стресса и гибели клеток либо на уровне митохондрии [3] или с помощью изменения ядерной транскрипции (в частности, через активацию транскрипции фактора STAT-3) [4]. По результатам некоторых мультиспектральных исследований с учетом времени воздействия, особенностей при длительном влиянии травмирующего фактора, значение LIF в процессе функционирования кардиомиоцитов, нейронов, глиальных, эндотелиальных клеток определяется как повреждающее [2]. Опровергается мнение об эквивалентности STAT3 сигнализации, особенно на фоне длительного воздействия цитокинов-лигандов gp130 (в частности LIF) [5], что принципиально при ЭАГ. Данные о долгосрочных эффектах LIF, в частности у пациентов с ЭАГ противоречивы, его вазо-, кардио-, нейротропные эффекты при длительном повышении сочетаются с перепрограммированием синтеза ряда значимых в патогенезе ЭАГ цитокинов (VEGF-A, IGF-1, IGFBP1) [6, 7]. Неопределенность окружает долгосрочные последствия воздействия LIF на сердечно-сосудистую систему, что обосновало цель исследования — изучить особенности изменения сывороточного уровня LIF у больных с ЭАГ II стадии, проанализировать связь с изменением в системе IGF-1/IGFBP1, концентрацией VEGF-A и частотой повреждения основных органов-мишеней (сердца, головного мозга), характеризующих прогрессирующее течение заболевания.

**Материалы и методы исследования.** В течение 8 лет проводилось комплексное клиничко-биохимическое, инструментальное обследование 200 женщин и 100 мужчин с ЭАГ II стадии (на момент начала исследования), в конце пятого или шестого года наблюдения у 100 женщин и 100 мужчин (80 из основной группы наблюдения, 20 из дополнительной), имеющих II стадию ЭАГ, получающих сопоставимую гипотензивную терапию, дополнительно определялись уровни LIF, IGF-1/IGFBP1, VEGF-A. Повторный контроль был проведен у 45 женщин и 45 мужчин через 6 месяцев с целью подтверждения воспроизводимости результатов. Средний возраст пациентов —  $57,5 \pm 2,8$  года (5–6-й год наблюдения). Группу контроля составили 50 относительно здоровых женщин постменопаузального периода и 50 мужчин, сопоставимых по возрасту.

Критерии включения пациента в исследование: ЭАГ II стадии, не получавшие на момент начала исследования (2007 г.) гипотензивную терапию или не достигшие на фоне приема препаратов целевых уровней АД, трудоспособный возраст (женщины до 55 лет, мужчины до 60), сопоставимые схемы базовой терапии после начала исследования (монотерапия или комбинация и-АПФ с диуретиками), подписание пациентом информированного согласия. Критерии исключения пациента из исследования: ассоциированные клинические состояния, сахарный диабет 1-го типа, метаболический синдром (на момент начала исследования), аутоиммунные, аллергические заболевания, симптоматическая артериальная гипертензия, перенесенные за месяц до начала исследования инфекционные заболевания, отказ пациента от долгосрочного участия в исследовании.

Количество LIF, IL-1 $\alpha$ , VEGF-A в сыворотке определяли иммуноферментным методом — eBioscience (Bender MedSystems), Австрия, США — чувствительность: 0,66 пг/мл, 1,06 пг/мл и 7,9 пг/мл соответственно; IGF-1, IGFBP1 — Mediagnost (Германия) — чувствительность: 0,09 нг/мл, 0,1 нг/мл соответственно.

Центральное систолическое аортальное давление (цСАД) измеряли с помощью аппарата A-PULSE CASPal (HealthSTATS, Сингапур). Эхокардиологические исследования (ЭхоКГ) проводились с целью определения степени гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) — аппарат «Aloka», Япония. Использовалась классификация ГМЛЖ, основанная на расчете индекса по соотношению толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и его радиуса (РЛЖ), а также с учетом величины индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Для оценки жесткости аорты опреде-

ляли каротидно-феморальную скорость распространения пульсовой волны (СПВкф) методом апplanationной тонометрии (Sphygmocor, AtcorMedical, Австралия).

Для статистической обработки данных использовали пакет прикладных программ Statistica 6.0. Нормальность распределения показателей определяли с помощью одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. Полученные данные представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного отклонения (SD) и 95% доверительного интервала для среднего (95% ДИ<sub>ср</sub>), медианы (Me) при нормальном распределении показателей; для признаков с отличным от нормального распределения указывали медиану и межквартильный размах — 25-й и 75-й процентиля (С<sub>25%</sub>–С<sub>75%</sub>). Определения нормальности обосновало использование для сравнения основных групп t-критерия Стьюдента, между квартилями — Манна–Уитни. Для исследования зависимостей между параметрами применяли корреляционный анализ Пирсона (r) при сопоставлении групп, соответствующих нормальному распределению, в иных случаях анализ по Спирмену (R). Рассчитывался абсолютный и относительный риски развития повреждения органов-мишеней (ИМ, ОНМК), стандартная ошибка чувствительности риска (S), 95% ДИ с определением чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Проводился анализ четырехпольных и про-

высокие уровни ( $p < 0,001$ ) и корреляция с IL-1 $\alpha$  ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 1). У мужчин концентрация IL-1 $\alpha$  также выше при сопоставлении с контролем, но связи с LIF не выявлено ( $r = 0,48$ ,  $p > 0,05$ ). Проведен анализ содержания в сыворотке цитокинов, имеющих общие или взаимно определяющие сигнальные пути с LIF. Среднее количество VEGF-A у пациентов с ЭАГ составило 302 пг/мл (95% ДИ<sub>ср</sub> [291–313] пг/мл), что выше, чем у относительно здоровых — 154 (95% ДИ<sub>ср</sub> [149–159] пг/мл),  $p < 0,001$ . У женщин данная тенденция более выраженная. Концентрация IGF1 у больных — 113 (39) нг/мл (95% ДИ<sub>ср</sub> [109–112] нг/мл), что отличалось от контроля ( $p < 0,01$ ) — 90 (25,8) — 95% ДИ<sub>ср</sub> [87,3–92,6] нг/мл. У женщин с ЭАГ достоверных отличий от здоровых не выявлено (табл. 1). При этом у мужчин с ЭАГ показатель был значимо ниже, чем у женщин при сравнении сопоставимых категорий ( $p < 0,01$ ). IGFBP1, являющийся IGF-1-связывающим белком, определялся в сопоставимых концентрациях у пациентов с ЭАГ и в группе контроля (28 (8,52) нг/мл и 26,1 (10) нг/мл,  $p > 0,05$ ), но при межгендерном анализе у мужчин с ЭАГ уровень был выше ( $p < 0,001$ ), чем в контроле и у женщин с данной патологией.

Важно отметить, что пациенты на фоне сопоставимой гипотензивной терапии (базовый препарат из группы и-АПФ) имели достоверные отличия

Таблица 1

## Уровни LIF, VEGF-A, IGF-1, IGFBP1 у больных ЭАГ в зависимости от пола

Показатель	Женщины					Мужчины				
	без ЭАГ		ЭАГ (n=100)			без ЭАГ		ЭАГ (n=100)		
	M	SD	M	SD	Me	M	SD	M	SD	Me
LIF, пг/мл	1,41	0,36	9,77*	2,3	9,7	1,1*	0,38	5,8 <sup>^</sup>	1,8	5,7
IL-1 $\alpha$ , пг/мл	2,48	0,82	18,7*	4,15	19,2	1,6*	0,23	4,8 <sup>^</sup>	1,4	4,9
VEGF-A, пг/мл	159	32,3	330*	98	326	151	28,1	276 <sup>^</sup>	92	280
IGF-1, нг/мл	110	27,1	127 <sup>p&lt;0,05</sup>	42	128	65*	26,8	100 <sup>^</sup>	37	98
IGFBP1, нг/мл	26,4	11,5	26,2	9,12	27	25,8	9,53	33,6 <sup>^</sup>	9,2	36

\*  $p < 0,001$  при сравнении со здоровыми женщинами; <sup>^</sup>  $p < 0,001$  при сравнении со здоровыми мужчинами; <sup>^</sup>  $p < 0,001$  при сравнении с женщинами, страдающими ЭАГ.

извольных таблиц с использованием критерия  $\chi^2$ , коэффициента сопряженности Пирсона (C).

**Результаты исследования.** При обследовании больных с ЭАГ II стадии выявлено значительное увеличение концентрации LIF ( $p < 0,001$ ) при сравнении с относительно здоровыми лицами (7,54 (2,8) пг/мл — 95% ДИ<sub>ср</sub> [7,34–7,74] пг/мл и 1,25 пг/мл — 95% ДИ<sub>ср</sub> [1,20–1,31] пг/мл соответственно). У женщин с ЭАГ зарегистрированы более

( $p < 0,01$ ) между средним систолическим артериальным давлением (САД) — 129 (13,1) мм рт. ст. и  $\mu$ САД — 147 (20,7) мм рт. ст., сохраняющиеся при повторном определении с интервалом в 6 месяцев. При сравнении четырех уровней изменения LIF выявлено симметричное нарастание  $\mu$ САД ( $p < 0,01$ ) без достоверного изменения САД ( $p > 0,05$ ). В III и IV квартилях  $\mu$ САД достоверно выше ( $p < 0,01$ ) уровня САД (табл. 2). Зарегистрированы корреля-

ционные связи между LIF и цСАД ( $r=0,81$ ,  $p<0,01$ ). Данные закономерности сохранялись и при анализе с учетом половой принадлежности (женщины  $r=0,75$ , мужчины  $r=0,83$ ). Так же определено, что у пациентов при уровне LIF более 7,55 пг/мл в 47% СГВкф более 12 м/с, при более низких концентрациях в 17% случаев.

значимое увеличение ИММЛЖ ( $p<0,01$ ) на фоне снижения ( $p<0,01$ ) фракции укорочения средних волокон (ФУСВ) у пациентов при повышении сывороточной концентрации LIF. При этом повышение LIF не сопровождалось однозначным увеличением VEGF-A. Выявленная положительная корреляция между двумя цитокинами ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ) в I–II квартилях изме-

Таблица 2

**Соотношение уровней LIF, VEGF-A, IGF1, IGFBP1 (Ме (С<sub>25</sub>–С<sub>75</sub>)) с САД и цСАД, особенностями гипертрофии миокарда и риском повреждения органов-мишеней (95% ДИ) у больных с ЭАГ в течение 3 лет**

Показатель	I квартиль (0–5,69), пг/мл	II квартиль (5,7–7,54), пг/мл	III квартиль (7,55–9,5), пг/мл	IV квартиль (9,51–15,5), пг/мл
	n=50	n=50	n=50	n=50
САД, мм рт. ст. (С <sub>25</sub> –С <sub>75</sub> )	129 [120–134]	132 [124–136]	130 [114–140]	138* <sup>I,II,III</sup> [135–147]
цСАД, мм рт. ст. (С <sub>25</sub> –С <sub>75</sub> )	126 [121–133]	130 [120–139]	142* <sup>II</sup> [131–146]	154* <sup>III</sup> [145–159]
Степень ГМЛЖ А/В/С	26/24/0	12/36/2	0/45/5	0/34/16
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	118 [100–125]	125* <sup>I</sup> [118–146]	141* <sup>II</sup> [132–150]	154* <sup>III</sup> [144–160]
ФУСВ, % (С <sub>25</sub> –С <sub>75</sub> )	14,2 [12,9–16,7]		11,8 [9,5–14,5]*	
VEGF-A, пг/мл (С <sub>25</sub> –С <sub>75</sub> )	375 [334–410]	392 [351–417]	273 [200–325]* <sup>I,II</sup>	255 [216–297]* <sup>I,II</sup>
IGF1, нг/мл	156 [111–186]	169 [155–189]	102 [61–112]* <sup>I,II,IV</sup>	72 [93–45]* <sup>I,II,III</sup>
IGFBP1, нг/мл	22,2 [15,3–29,4]	42,7 [33,7–49,8]* <sup>I,III,VI</sup>	24,4 [20,3–30,1]	20,5 [14,7,3–22,1]
МС (из них: ИМ+ОНМК)	12 (1)	8 (0)	19 (3)	21 (2)
Абс. риск, %		20 (1)		40 (5)
Отношение рисков			III–IV/I–II квартили 2 (95% ДИ [1,26–3,16]) $p<0,05$	
ИМ/ОНМК	1 (1)	2 (0/2)	12 (6/6)	17 (10/7)
Абсолютный риск, %		3		29
Отношение рисков			III–IV / I–II квартили 9,67 (95% ДИ [3–30,7]) $p<0,01$	

\*  $p<0,01$  при сравнении с указанным квартилем (критерий Манна–Уитни).

Примечание: степень ГМЛЖ: А — незначительная, В — умеренная, С — значительная, ФУСВ — фракции укорочения средних волокон.

Учитывая диаметрально противоположные экспериментальные данные о влиянии LIF на ремоделирование миокарда была проанализирована связь с ЭХО-КГ признаками, характеризующими функцию миокарда. 190 пациентов имели ГМЛЖ концентрического типа, 10 человек — эксцентрического (8 женщин и 2 мужчины), с увеличением степени при повышении цитокина (достоверная связь между уровнем LIF и степенью ГМЛЖ,  $\chi^2=81,29$ ,  $p<0,01$ ) (см. табл. 2). Выявлено

наблюдается в III–IV на отрицательную ( $r=-0,69$ ,  $p<0,05$ ). В I–II квартилях изменения LIF уровень VEGF-A значительно превышал ( $p<0,01$ ) сывороточную концентрацию у больных III–IV квартилей и составил 392 [351–417] пг/мл, что сопровождалось на 37% более выраженной коллатеральной сетью у лиц с гемодинамически значимым сужением коронарных сосудов по данным коронарографии. Схожая тенденция при сопоставлении изменения IGF-1 при повышении

LIF — I–II квартиль ( $r=0,73$ ,  $p<0,01$ ) со сменой на отрицательную корреляцию, но без достоверности связи ( $r=-5,7$ ,  $p>0,05$ ) (табл. 2). Отличная динамика IGFBP1: достоверно высокий средний уровень зарегистрирован у лиц с ЭАГ, относящихся ко II квартилю ( $p<0,001$ ), в I, III, IV квартилях концентрации сопоставимые ( $p>0,05$ ). Учитывая, что IGF-1 и IGFBP1, являются факторами, снижающими риск формирования метаболического синдрома (МС), что значимо при ЭАГ, анализировалась частота его развития в группе больных с оценкой роли LIF (см. табл. 2). Средний уровень LIF у больных ЭАГ с развившемся МС составил 9,3 (2,9) пг/мл, без МС — 5,6 (2,4) пг/мл. Увеличение LIF более 7,5 пг/мл приводило к повышению риска формирования МС в 2 раза, но с низкой степенью достоверности ( $p<0,05$ ), сопряженности ( $C=0,23$ ), специфичности (0,52) и чувствительности (0,6). IGF1 не выступил значимым протективным фактором при формировании МС. При этом не выявлено связи с индексом массы тела и обхватом талии ( $r=0,43$  и  $r=0,48$ ), но есть выраженная положительная корреляция с уровнем общего холестерина ( $r=0,8$ ). При интерквартильном анализе повышения IGF1 (табл. 3) и изменения числа пациентов с МС

связь с обхватом талии и уровнем глюкозы у мужчин ( $r=0,84$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,77$ ,  $p<0,01$  соответственно), слабая у женщин с ЭАГ ( $r=0,61$  и  $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ).

За 6–8-й год у 32 пациентов течение ЭАГ осложнилось ИМ (17 человек) и ОНМК (15 человек). При интерквартильном анализе изменения LIF и частоты развития повреждения органов-мишеней (ИМ, ОНМК) за 3 года наблюдения (табл. 3) выявлено, что абсолютные риски I–II имеют перекрывающиеся области, что характерно и для III–IV и обосновывает их объединение при расчете вероятности развития повреждения органов-мишеней при ЭАГ со значимой чувствительностью и специфичностью.

У пациентов III–IV квартилей (LIF выше 7,5 пг/мл) при сопоставлении с I–II риск возрастал примерно в 9,5 раз ( $\chi^2=27,8$ ,  $p<0,01$ ;  $S=0,59$ , чувствительность 0,83, специфичность — 6,3). С учетом того, что результаты могли отражать кумулятивный эффект традиционных факторов риска, был применен метод регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (зависимая переменная: сердечно-сосудистые события; независимые (отношение рисков, 95% ДИ): возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет) — 1,005 [0,91–1,2],  $p=0,07$ ; муж-

Таблица 3  
Связь уровней IGF-1/IGFBP1 с риском формирования МС у больных ЭАГ за 3 года наблюдения

Показатель IGF-1/IGFBP1 (нг/мл)	I квартиль	II квартиль	III квартиль	IV квартиль
	(7,7–83)/(5–22,3)	(83–113)/(22,4–28)	(114–139)/(28–33,7)	(140–218)/(33,8–51)
	n=50	n=50	n=50	n=50
Пациенты с МС	17/36	21/20	13/9	9/5
Абс. риск, %	34/72	42/40	26/18	18/10
	38/56		22/14	
Отношение рисков (95% ДИ)	I и II квартили 1,2 [0,74–2]/1,8 [1,2–2,6]*		II и III квартили 1,6 [0,9–2,8]/2,2 [1,2–4,4]*	
	(III+IV) и (I+II квартили) 1,73 (95% ДИ [1,1–2,7])* / 4 (95% ДИ [2,4–6])**		III и IV квартили 1,4 [0,6–3]/2,1 [0,8–5,8]	

Примечание: \*  $p<0,05$ , \*\*  $p<0,001$  при сравнении с указанным квартилем.

определено: при уровне более 114 нг/мл риск снижался в 1,7 раза —  $\chi^2=8,3$ ,  $p<0,05$ ,  $C=0,23$  (связь слабая), при специфичности — 0,52, чувствительности — 0,6, что совпадает с выявленной отрицательной связью с LIF у обследуемой группы больных. IGFBP1 при уровне более 28 нг/мл в среднем снижал вероятность развития МС у больных ЭАГ в 4 раза —  $\chi^2=38,8$ ,  $p<0,01$ ,  $C=0,61$  (связь относительно сильная), при специфичности — 0,67, чувствительности — 0,8. Важно отметить, что при интерквартильном росте IGFBP1 вероятность достоверно ( $p<0,05$ ) снижалась при сопоставлении I–II квартилей, II–III. Для IGFBP1, но не IGF-1 выявлена сильная отрицательная

связь с обхватом талии и уровнем глюкозы у мужчин ( $r=0,84$ ,  $p<0,001$  и  $r=0,77$ ,  $p<0,01$  соответственно), слабая у женщин с ЭАГ ( $r=0,61$  и  $r=0,68$ ,  $p<0,05$ ).  
свой пол — 6,9 [0,8–50],  $p=0,064$ ; уровень цСАД более 145 мм рт. ст. — 1,2 [0,6–1,28],  $p=0,81$ ; ИММЛЖ более 141 г/м<sup>2</sup> — 1,8 [0,9–2,4] курение — 3,1 [1,2–7,8],  $p=0,038$ ; холестерин более 5 ммоль/л — 1,37 [0,7–3,1] —  $p=0,5$ ; LIF от 7,7 пг/мл — 4,67 [3–13],  $p<0,001$ , IGF-1 от 113 нг/л — 1,7 [0,7–2,1],  $p=0,51$ , IGFBP1 — 1,05 [0,6–4,1],  $p=0,068$ ). Так как по нашим данным развитие МС в этот период не повлияло на частоту повреждения органов-мишеней, уровень LIF в данном интервале является наиболее значимым независимым предиктором прогрессирования заболевания, а совместный анализ с учетом уровня IGF1 может

повысить специфичность метода. При анализе средних результатов больных с ИМ и ОНМК определено: уровень LIF более 7,6 пг/мл (верхняя зона III–IV квартиль) и I–II квартили изменения IGF-1, что указывает на отсутствие у данных категории индивидуального увеличения синтеза IGF-1 при значимом повышении LIF ( $R=0,31$ ,  $p>0,05$ ). У лица с благоприятным течением (без ОНМК, ИМ), но относящихся к IV квартилю изменения LIF (21 человек), фиксировалась положительная корреляция между двумя показателями ( $R=0,71$ ,  $p<0,05$ ) и уровень IGF1 более 120 нг/мл. Связи особенностей изменения LIF с поражением органа (сердце или головной мозг) выявлено не было. При сравнении пациентов с ОНМК регистрируется корреляция между LIF и площадью поражения головного мозга по данным МРТ ( $R=-0,72$  ( $p<0,01$ )), при уровне более 10 пг/мл очаги менее 2 см, в ином случаи очаги более 2 см и нарастание площади поражения в течение 9–11 дней. В миокарде связи с особенностями развития инфаркта по данным ЭХО-КГ, МРТ (площадью поражения, индексом локальной сократимости, динамикой процесса) не регистрировалось. Учитывая выявленные гендерные особенности уровней LIF и IGF1 было проанализировано их соотношение с риском развития ИМ, ОНМК совместно с пограничными состояниями (ТНМК, ОКС без подъема интервала ST) и с учетом половой принадлежности. У женщин с повреждением органов-мишеней уровень LIF равен 11,5 [8,5–13,6] пг/мл и сопоставим с мужчинами (8,3 [6,1–10] пг/мл) —  $p>0,05$  и достоверно выше, чем у лиц с благоприятным течением заболевания вне зависимости от пола (женщины 7,8 [4,9–10,9] пг/мл —  $p<0,05$ , мужчины 3,7 [2,1–5,2] пг/мл,  $p<0,001$ ), а также минимальная концентрация IGF1 (64 [42–73] нг/мл) в сравнении со всеми сопоставляемыми категориями (мужчины с ЭАГ 86 [69–93] нг/мл ( $p<0,01$ ), без осложнений: женщины 157 [132–176] нг/мл, мужчины 125 [91–143] нг/мл, ( $p<0,001$ ). Осложнения у мужчин сопровождались более высокими цифрами IGF1 в сравнении с женщинами, но ниже ( $p<0,001$ ), чем у лиц с ЭАГ благоприятного течения.

**Обсуждение результатов.** Одной из особенностей ЭАГ является клинически стертое на начальном этапе, но прогрессивное вовлечение в единый «порочный» круг всех систем организма. Бесспорно, что цитокины — вещества, которые за счет рецепторного представительства на клетках разного морфофункционального звена не имеют изолированного или моносистемного тропизма, что делает их кандидатами для создания единой схемы развития, прогрессирования ЭАГ в доклинический период, когда формирования ослож-

нений можно приостановить. Как правило, экспериментальные данные представляют значимую основу для понимания отдельных механизмов повреждения органов-мишеней при ЭАГ (миокарда, головного мозга), не определяя общесистемного клинического эффекта выявленных закономерностей. Результаты проведенного исследования показали, что LIF является патогенетически и клинически значимым фактором, который соотносится с прогрессивным течением ЭАГ. Зафиксированное шестикратное увеличение данного цитокина в сыворотке пациентов при сопоставлении с относительно здоровыми лицами, потенциально повышает степень его прямого влияния на стенку сосудов, учитывая выраженное представительство LIFR/CD118 на эпителиальных и гладкомышечных клетках. Выявленное повышение уровня общего холестерина у обследованных больных с ЭАГ может способствовать возрастанию числа и активности рецепторов LIFR/CD118 [11]. Последующие патогенетические последствия взаимодействия LIF с морфофункциональными единицами сосудистой стенки при росте его сывороточного уровня могут быть неоднозначны. Возможно блокирование через СТАТ-3 патологического синтеза коллагена [9] и снижения участков с плотной организацией, что могло бы противодействовать неблагоприятному ремоделированию сосудов при ЭАГ. Но по нашим данным, повышение LIF в сыворотке ассоциируется с нарастанием ЦСАД и увеличением числа пациентов СПВкф более 12 м/с (порогового значения для повышения риска сердечно-сосудистых осложнений). Уровень центрального САД в отличие от периферического САД модулируется в зависимости от эластических характеристик крупных артерий, являясь показателем, косвенно связанным с состоянием всего сосудистого русла [10], а СПВкф отражает в первую очередь жесткость аорты (Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертонии (2008–2010) рекомендуют использовать СПВкф в качестве доклинического критерия поражения магистральных сосудов при ЭАГ). Зарегистрированную парадоксальную связь, можно объяснить редокс чувствительностью СТАТ сигналинга [3]. На фоне окислительного стресса (характерного для ЭАГ), возможно нарушение процесса интегрирования сигналов LIFR/CD118 и gp130, что негативно сказывается на каталитической активности JAK [4]. Также есть сообщения, что в эндотелиоцитах LIF-зависимая стимуляция СТАТ3 запускает воспалительный каскад [11] с активацией системы IL-1. По собственным данным сывороточный уровень IL-1 $\alpha$  у пациентов ЭАГ достоверно выше, а у женщин положительно коррелирует с LIF и как показано в наших прошлых исследованиях с ЦСАД [12]. IL-1 $\alpha$  облада-

ет прямым стимулирующим действием на пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, процессы фиброобразования, способствуя увеличению жесткости сосудистой стенки и снижению ее податливости. В свою очередь, под воздействием  $IL-1\alpha$  гладкомышечные клетки сосудистой стенки, миофибробласты миокарда способны синтезировать более высокие дозы LIF [13]. Можно предположить, что выявленное в нашем исследовании повышение LIF может стать основой формирования порочного круга, с вовлечением системы  $IL-1$  и быть одним из факторов закрепления высоких цифр  $\Delta$ САД на фоне неблагоприятного ремоделирования сосудов. Учитывая более высокие концентрации LIF у женщин, необходимо указать на дополнительную возможность вазоспазма за счет LIF-опосредованного тока  $Ca^{2+}$  через взаимодействие с рецептором эстрогена  $\beta$  ( $ER\beta$ ) и  $ER\beta$ -зависимую активацию MAPK [14, 15], что указывает на потенциальное повышение патогенетической значимости выявленных изменений LIF у пациенток с ЭАГ. В ходе работы определено, что больные при уровне LIF до 7,5 пг/мл имеют более высокие цифры IGF1 и цитокины положительно связаны. IGF1, по данным литературы [16], повышает синтез eNOS, способствуя снижению тонуса сосудов, что возможно объясняет достоверно более низкие уровни периферического и центрального САД у больных с указанной концентрацией LIF и, в данном случае, является протективным фактором при ЭАГ, отражая компенсаторные механизмы. При LIF более 7,5 пг/мл наблюдалось снижение IGF1, что соотносилось с повышением  $\Delta$ САД. Есть данные, что уменьшение сывороточного уровня данного цитокина на фоне сохранившихся стимулирующих факторов (в данном случае LIF) может сопровождаться повышением его локального синтеза, в частности в миокарде, с максимальным включением в местные процесс в виде стимуляции синтеза коллагена [9]. Данный механизм может быть одним из элементов способствующих, выявленной у больных ЭАГ связи между высокой концентрацией LIF на фоне незначительного повышения IGF1 в сыворотке и прогрессированием ГМЛЖ, а также достоверным увеличением риска развития повреждения органов-мишеней (ИМ, ОНМК). Только у мужчин с ЭАГ зафиксировано повышение в сыворотке IGFBP1, что может быть фактором нейтрализации негативных процессов в сосудистой стенке, так как IGFBP1-стимулированное эндотелиоциты приводит к активации PI3K/Акт сигнального пути, в результате чего повышается субстратная активность eNOS, сопровождающаяся повышением NO, что определяет снижение тонуса сосудов [16], и в группе обследованных соотносится с более низкими цифрами IGF1. В итоге соотношение

IGF-1/IGFBP1 выравнивается между полами, способствуя нивелированию гендерных отличий, что совпадает с данными литературы [17] о повышении идентичности системы IGF-1/IGFBP1 при достижении мужчинами возраста совпадающего с периодом постменопаузы у женщин (соответствует характеристикам пациентов на момент исследования). По полученным данным IGFBP1 выступил наиболее значимым фактором, снижающим риск формирования у больных ЭАГ МС, а также отрицательно коррелировал с отдельными симптомами (снижением массы тела, обхвата талии), что находит подтверждение в ряде экспериментальных исследований [8, 18], где обозначена связь IGF-1 и IGFBP1 с повышением чувствительности тканей к инсулину, со снижением массы тела и обхвата талии.

Оправдан анализ некоторых аспектов морфофункционального изменения миокарда как одного из основных органов-мишеней при ЭАГ. У обследованных пациентов с ЭАГ на фоне увеличения LIF выраженное повышение ИММЛЖ со снижением фракции укороченных средних волокон и достоверной связью с формированием выраженной ГМЛЖ концентрического типа, что повышает риск развития ассоциированных состояний при ЭАГ. Есть данные, что LIF-индуцированная кардиальная гипертрофия может характеризоваться с ранним уменьшением сократительной способности сердца (из-за трансмурального изменения кардиомиоцитов) [7], хотя LIF также стимулирует сократимость клеток миокарда, через усиление активности T-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов [14], что изначально является компенсаторно-приспособительным механизмом, но далее способствует развитию неблагоприятных форм, как и зарегистрировано в исследовании. При этом LIF способен повышать синтез VEGF-A [6] (фактор, способствующий образованию коллатеральной сосудистой сети, что дает миокарду «окно возможностей»). Данный кардиопротективный период (обратимые изменения) сопровождается уменьшением напряжения стенок желудочка и повышением энергетической мощности кардиомиоцитов. В нашем исследовании выявлено, что у больных с ЭАГ при уровне LIF более 7,5 пг/мл определяется снижение сывороточной концентрации VEGF-A (данная закономерность сохранялась и при повторном обследовании), что может приводить к укорочению стадии обратимой гипертония-индуцированной гипертрофии и закреплению неблагоприятного ремоделирования.

В нашем исследовании уровень LIF более 7,5 пг/мл ассоциировался в равной степени с развитием, как ИМ, так и ОНМК. По собственным данным повышение его сывороточной концентрации приводило

к меньшему поражению тканей головного мозга, но не снижало частоту развития ОНМК, что возможно связано с реализацией нейропротективных свойств. LIF, побуждая сигнальные пути JAK/STAT и Akt, и повышая экспрессию антиапоптотического фактора cIAP2, снижает апоптоз олигодендроцитов, астроцитов (нейроваскулярной единицы, составляющей единый структурно-функциональный элемент ткани головного мозга) [2]. На сегодняшний день этим клеткам отводится основополагающее место, при поддержании трофики нейронов головного мозга в первую очередь при остром повреждении [19].

**Заключение.** Подводя итог выполненным исследованиям, можно заключить следующее. Повышение сывороточного уровня LIF является значимым фактором, определяющим прогрессивное течение ЭАГ. Важно подчеркнуть разность его эффектов на патогенетических этапах заболевания, характеризующихся минимальными изменениями сывороточного уровня или при длительно сохраняющихся значимо высоких концентрациях. Увеличение более 7,5 пг/мл напрямую и совместно с изменением ряда других факторов (VEGF-A, IGF1, IGFBP1), становится потенциальным предиктором неблагоприятного ремоделирования как сосудистой стенки, так и миокарда, что определяет развитие сердечно-сосудистых осложнений. Повышение специфичности оценки потенциального риска развития ИМ, ОНМК возможно при сопоставлении динами-

ки LIF и IGF1. Их разнонаправленное изменение (отсутствие повышения IGF1 на фоне изменения LIF) соотносится с увеличением риска развития осложнений до 29%, что свидетельствует о переключении компенсаторных механизмов на необратимые морфофункциональные повреждения, способствующие дальнейшему прогрессированию. Исследование показало обоснованность гендерного подхода, при интерпретации изменения уровня LIF, так как у мужчин ассоциированные клинические состояния развиваются при более низких показателях, чем у женщин, что требует в дальнейшем подбора референсных значений с учетом половой принадлежности. Выявленные связи с развитием МС определяют перспективность дальнейшего изучения комплекса LIF-IGF1-IGFBP1, так как данный синдром является чумой XXI века. Глубокое понимание роли LIF может стать одним из элементов для разработки патогенетически обоснованных и клинически значимых критериев, дополняющих классические факторы риска с целью формирования персонализированного подхода при ведении пациента, а далее и внедрения новых терапевтических подходов, реализующих системную направленность при лечении ЭАГ.

\* \* \*

*Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-4454.2012.7.*

### Литература

1. Idris-Khodja N., Mian M. O., Paradis P., Schiffrin E. L. Dual opposing roles of adaptive immunity in hypertension // *Eur. Heart J.*— 2014.— Vol. 14, № 35 (19).— P. 1238–1244.
2. Mathieu M.-E., Saucourt C., Mournetas V. et al. LIF-Dependent Signaling: New Pieces in the Lego // *Stem Cell Rev.*— 2012.— Vol. 8 (1).— P. 1–15.
3. Wu R., Wyatt E., Chawla K. et al. Hexokinase II knockdown results in exaggerated cardiac hypertrophy via increased ROS production // *Mol. Med.*— 2012.— Vol. 4.— P. 633–646.
4. Zgheib C., Zouein F. A., Kurdi M., Booz G. W. Differential STAT3 Signaling in the Heart: Impact of Concurrent Signals and Oxidative Stress // *JAK-STAT.*— 2012.— Vol. 1 (2).— P. 101–110.
5. González A., Ravassa S., Loperena I. et al. Association of depressed cardiac gp130-mediated antiapoptotic pathways with stimulated cardiomyocyte apoptosis in hypertensive patients with heart failure // *J. Hypertens.*— 2007.— Vol. 25 (10).— P. 2148–2157.
6. Funamoto M., Fujio Y., Kunisada K. et al. Signal transducer and activator of transcription 3 is required for glycoprotein 130-mediated induction of vascular endothelial growth factor in cardiac myocytes // *J. Biol. Chem.*— 2000.— Vol. 275 (14).— P. 10561–10566.
7. Zouein F. A., Kurdi M., Booz G. W. Dancing rhinos in stilettos: The amazing saga of the genomic and nongenomic actions of STAT3 in the heart // *JAKSTAT.*— 2013.— Vol. 2 (3).— P. 101–110.
8. Port M. D., Gibson R. M., Nathanson N. M. Differential stimulation-induced receptor localization in lipid rafts for interleukin-6 family cytokines signaling through the gp130/leukemia inhibitory factor receptor complex // *J. Neurochem.*— 2007.— Vol. 101(3).— P. 782–793.
9. Thusen J. H., Borensztajn K. S., Moimas S. et al. IGF-1 Has Plaque-Stabilizing Effects in Atherosclerosis by Altering Vascular Smooth Muscle Cell Phenotype // *The American Journal of Pathology.*— 2011.— Vol. 178 (2).— P. 924–934.
10. Herbert A., Cruickshank J. K., Laurent S., Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. // *Eur. Heart J.*— 2014.— Vol. 35 (44).— P. 3122–3133.

11. Fujio Y., Maeda M., Mohri T. et al. Glycoprotein 130 cytokine signal as a therapeutic target against cardiovascular diseases // J. Pharmacol. Sci.— 2011.— Vol. 117 (4).— P. 213–222.
12. Радаева О. А., Симбирцев А. С. Гендерные особенности системы интерлейкина-1 у женщин с эссенциальной артериальной гипертензией // Цитокины и воспаление.— 2014.— Т. 3, № 13.— С. 31–38.
13. Turner N. A., Das A., Warburton P. et al. Interleukin-1alpha stimulates proinflammatory cytokine expression in human cardiac myofibroblasts // Am. J. Physiol.— 2009.— Vol. 297 (3).— P. 1117–1127.
14. Dey D., Shepherd A., Pachau J., Migue M. Leukemia inhibitory factor regulates trafficking of T-type Ca<sup>2+</sup> channels // Am. J. Physiol. Cell Physiol.— 2011.— Vol. 300 (3).— P. 576–587.
15. Wang M., Tsai B. M., Reiger K. M. et al. 17-beta-Estradiol decreases p38 MAPK-mediated myocardial inflammation and dysfunction following acute ischemia // J. Mol. Cell Cardiol.— 2006.— Vol. 40 (2).— P. 205–212.
16. Rajwani A., Ezzat V., Smith J. et al. IGFBP1 Levels Improves Insulin Sensitivity, Promotes Nitric Oxide Production, Lowers Blood Pressure, and Protects Against // Atherosclerosis Diabetes.— 2012.— Vol. 61 (4).— P. 915–924.
17. Unden A.-L., Elofsson S., Brismar K. Gender differences in the relation of insulin-like growth factor binding protein-1 to cardiovascular risk factors: a population-based study // Clinical Endocrinology.— 2005.— Vol. 63.— P. 94–102.
18. Hu D., Pawlikowska L., Kanaya A. et al. Serum Insulin-Like Growth Factor-1 Binding Proteins 1 and 2 and Mortality in Older Adults: The Health, Aging, and Body Composition Study // J. of the American Geriatrics Society.— 2009.— Vol. 57.— P. 1213–1218.
19. Young A. R., Ali C., Duretele A., Vivien D. Neuroprotection and stroke: time for a compromise. Journal of Neurochemistry.— 2009.— Vol. 103.— P. 1302–1309.

Поступила в редакцию: 15.01.2015 г.

Контакт: Радаева Ольга Александровна. radaevamed@mail.ru

**Сведения об авторах:**

Симбирцев Андрей Семенович — д-р мед. наук, профессор, ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России; Санкт-Петербург;

Радаева Ольга Александровна — канд. мед. наук, доцент кафедры иммунологии, микробиологии, вирусологии, медицинский институт ФГБОУ ВПО «НИ МГУ им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия, +7 905 378-41-98, radaevamed@mail.ru.

**Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга  
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет им. академика И.П.Павлова  
СПб Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями  
Балтийский медицинский образовательный центр**

**Межрегиональная научно-практическая конференция  
«ВИЧ-инфекция в ключевых группах.**

**Подходы к диагностике, диспансерному наблюдению и лечению»  
24 июня 2015 года**

**Председатель симпозиума:** академик РАН Н. А. Беляков

**Организационный комитет:** д.м.н. В. В. Рассохин (председатель), к.м.н. Т. Н. Виноградова,  
д.м.н. В. Е. Жолобов, профессор Д. А. Лиознов, д.м.н. А. В. Самарина,  
д.м.н. Н. В. Сизова, профессор Е. В. Степанова, к.пс.н. А. В. Шаболтас

**Место проведения:** Санкт-Петербург, г. Санкт-Петербург, Итальянская ул., д.25, Центр медицинской профилактики

**Информация о мероприятии размещена на сайте:** [www.hiv-spb.ru](http://www.hiv-spb.ru)

Дополнительную информацию Вы можете получить в оргкомитете конференции:

8 (812) 407 83 51 — Вощева Мария Сергеевна, [voschieva@gmail.com](mailto:voschieva@gmail.com)

8 (812) 403 83 43 — Бобрешова Алина Сергеевна, [alina\\_8308@mail.ru](mailto:alina_8308@mail.ru)

УДК 616.8-009.24-053.37-02

## ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОЯВЛЕНИЕ РЕСПИРАТОРНО-АФФЕКТИВНЫХ СУДОРОГ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

*Г. К. Садыкова, Ш. А. Кудратов*

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан

## PRENATAL RISK FACTORS AND THE MANIFESTATIONS OF OF BREATH HOLDING SPELLS IN CHILDREN OF EARLY AGE

*G. K. Sadikova, Sh. A. Kudratov*

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

© Г. К. Садыкова, Ш. А. Кудратов, 2015 г.

Респираторно-аффективные судороги являются наиболее часто встречающимися пароксизмальными состояниями неэпилептического характера. До настоящего времени точно не установлены этиологические факторы, участвующие в формировании респираторно-аффективных судорог. Целью данного исследования было изучение структуры факторов риска, способствующих развитию респираторно-аффективных приступов. Обследованы 50 детей с респираторно-аффективными судорогами. Собраны и проанализированы данные о прохождении ante-, intra- и постнатального периодов. Изучена возможность наследственной предрасположенности к развитию этих судорог, проведены лабораторные исследования. По данным анамнеза и лабораторных исследований можно предположить, что неблагоприятный перинатальный фон является основным фактором в развитии респираторно-аффективных приступов. Гипокальциемия, железодефицитная анемия, по-видимому, способствуют более тяжелому течению данных приступов.

**Ключевые слова:** респираторно-аффективные судороги, перинатальный фон, гипокальциемия, анемия, дети раннего возраста.

Respiratory affective convulsions are the most common paroxysmal nonepileptic conditions. Etiological factors involved in the development of respiratory affective seizures are not established by now. The aim of the present study was to investigate the patterns of risk factors contributing to the development of breath holding spells. Data related to the ante-, peri- and postnatal periods of 50 children with breath holding spells were collected and analyzed. Also explored was the role of genetic predisposition in the development of these seizures. Laboratory tests were carried out. Anamnestic data and laboratory studies suggest that an adverse perinatal background is the main factor of the development of respiratory affective episodes. Hypocalcemia and iron deficiency anemia probably contribute to more severe attacks.

**Key words:** breath holding spells, perinatal background, hypocalcemia, anemia, early childhood.

**Введение.** Респираторные аффективные судороги — давно известный и часто встречающийся у детей рефлекторный феномен неэпилептической этиологии, вызывающий сильное беспокойство у родителей. Респираторные аффективные судороги, breath-holding spells (в просторечии — закатывания), представляют собой внезапные кратковременные остановки дыхания на высоте вдоха с невозможностью выдоха, сопровождающиеся изменением цвета кожного покрова и возникающие при плаче у детей грудного или младшего возраста. Возможны варианты легкого течения респираторных аффективных судорог в виде кратковременной задержки дыхания и цианоза носогубного треугольника, чаще без потери сознания; средней степени тяжести, заканчивающийся опистотонусом и тяжелой степени с дли-

тельным периодом апноэ, потерей сознания, непроизвольным мочеиспусканием [1, 2]. Несмотря на то, что задержка дыхания может показаться преднамеренной и демонстративной, обычно у детей она возникает непроизвольно [3]. Частота встречаемости АРП в детской популяции варьирует от 4% до 13% [4]. По данным Linder, легкие приступы с изменением цвета кожных покровов без потери сознания отмечаются у 4,7% детей, в то время как тяжелые, с потерей сознания и судорогами — у 1,7%. Феномен в три раза чаще наблюдается у мальчиков, чем у девочек. Пик первой манифестации пароксизмов, как правило, приходится на возраст от 6 до 18 мес, однако в редких случаях феномен может проявиться сразу после рождения [5] и в возрасте 2–3 лет, еще реже — после 8 лет. У 15% детей манифе-

стация приступов наблюдается до 6-месячного возраста, а у 10% детей — после 2 лет. Частота приступов варьирует от единичных в год до нескольких раз в день. У 30% детей с АРП наблюдается 1 и более приступов в день. Пик частоты приступов отмечается в возрасте от 1 до 2 лет [1, 2].

**Цель исследования:** изучить пренатальные факторы риска, у детей раннего возраста с респираторно-аффективными судорогами.

**Материалы и методы исследования.** Нами обследованы 50 детей с респираторно-аффективными судорогами в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Они составили основную группу обследования. Группа контроля была сформирована из 30 практически здоровых детей. Анализ индивидуальных карт развития каждого пациента, архивных материалов, подробный опрос родителей пациентов позволил изучить акушерский, наследственный, семейный и социальный анамнез. Всем обследуемым детям были проведены лабораторные исследования, включающие общий анализ крови и определение содержания кальция в сыворотке крови.

Анализ всех полученных данных выполнялся с использованием возможностей статистической обработки программного пакета «Microsoft Excel». При статистической обработке вариационных рядов вычислялись среднее арифметическое (M), среднеквадратическое отклонение и стандартная ошибка (m) (Сабанов В. И., Комина В. Р., 1996). Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Средний возраст детей основной группы составил  $1,60 \pm 0,29$  года, контрольной группы —  $1,66 \pm 0,33$  года.

По результатам исследования выявлены гендерные различия: в обеих исследуемых группах число мальчиков преобладало. В основной группе было 32 (64%) мальчика и 18 (36%) девочек (соотношение полов составило 1,78:1), в контрольной — соответственно 16 (53,3%) и 14 (46,7%) (соотношение полов 1,14:1).

Детей в сравниваемых группах были распределены по условным возрастным интервалам следующим образом. Большинство обследованных обеих групп вошли в 13–24-месячный возрастной интервал: в основной группе 20 (40%) детей, в контрольной группе 10 (33,3%) соответственно. Распределение оставшихся детей по возрастным интервалам было таковым: 17 (34%) детей основной группы и 9 (30%) детей контрольной группы вошли в 6–12-месячный интервал; соответственно 8 (16%) и 7 (23,3%) детей — в 25–36-месячный интервал, и наконец, самое меньшее количество детей — соответственно 5

(10%) и 4 (13,3%), вошли в 37–60-месячный возрастной интервал.

Течение антенатального, интранатального и постнатального периодов предопределяет дальнейшее развитие ребенка и склонность к различным видам патологии, в том числе пароксизмальным состояниям. Следовательно, при сборе анамнеза большое внимание уделялось течению беременности, родов и послеродового периода матерей обследуемых детей (таблица).

При анализе антенатальных факторов риска у 42 (84%) матерей детей основной группы и 17 (56,7%) контрольной группы во время беременности выявлена анемия различной степени тяжести. Среди других факторов неблагополучия беременности наиболее значимыми оказались следующие факторы: токсикоз у 34 (68%) матерей основной группы и у 11 (36,6%) матерей контрольной группы соматические заболевания матери у 16 (32%) и у 4 (13,3%), стрессы у 17 (34%) и у 5 (16,7%) острые вирусные инфекции и грипп у 17 (34%) и у 5 (16,7%) соответственно. Наименее редкими антенатальными факторами были угроза прерывания беременности — у 6 (12%) матерей основной группы и 1 (3,3%) контрольной группы, гестозы — у 7 (14%) и 2 (6,6%) матерей.

По результатам анализа прохождения интранатального периода большинство детей в сравниваемых группах родились в процессе естественных родов: 46 (92%) детей основной и 28 (93,3%) контрольной группы. Кесарево сечение применялось у 4 (8%) матерей основной и у 2 (6,6%) контрольной группы соответственно. Рождены недоношенными (гестационный возраст менее 37 недель) 4 (8%) детей основной и 2 (6,6%) детей контрольной группы; переношенными (гестационный возраст более 42 недель) — 2 (4%) детей основной группы; в контрольной группе переношенность не выявлялась. Стремительные роды наблюдались у 5 (10%) матерей детей основной группы и у 3 (10%) контрольной группы; затяжные роды со слабостью родовой деятельности зарегистрированы в 4 (8%) и 1 (3,3%) случае соответственно. Аномальное предлежание плода отмечалось у 2 (4%) матерей детей основной и 1 (3,3%) контрольной группы. К использованию акушерских пособий пришлось прибегнуть в процессе родов у 3 (6%) матерей детей основной группы, в контрольной группе не зарегистрировано использование данных пособий. Тугое обвитие пуповиной отмечалось у 5 (10%) новорожденных основной группы и у 2 (6,6%) контрольной группы. Родились маловесными (масса тела менее 2500 г) 6 (12%) детей основной и 2 (6,6%) контрольной группы;

большой вес при рождении отмечен у 5 (10%) и 3 (10%) случаев детей каждой группы соответственно. Такие факторы риска, как родовые травмы и длитель-

группы выявлена анемия 1-й степени. У 27 (54%) детей основной и у 3 (10%) детей контрольной группы зафиксирована анемия 2-й степени. У 8

Таблица

Частота встречаемости перинатальных факторов риска в сравниваемых группах ( $P \pm m$ )%

Факторы риска заболевания у матерей во время беременности	Основная группа		Контрольная группа	
	абс.	%	абс.	%
Анемия	42	84±5,18**	17	56,6±9,04
Токсикоз	34	68±6,59***	11	36,6±8,79
Гестоз	7	14±4,90	2	6,6±4,55
Грипп, ОРИ	17	34±6,69*	5	16,6±6,8
Соматические заболевания матери	16	32±6,59**	4	13,3±6,2
Стрессы	17	34±6,69**	5	16,6±6,8
Угроза прерывания беременности	6	12±4,59	1	3,3±3,27
Преждевременные роды (недоношенность)	4	8±3,83	2	6,6±4,55
Запоздалые роды (переношенность)	2	4±2,77	0	0
Стремительные роды	5	10±4,24	3	10±5,47
Затяжные роды со слабостью родовой деятельности	4	8±3,83	1	3,3±3,27
Аномальное предлежание плода	2	4±2,77	1	3,3±3,27
Кесарево сечение	4	8±3,83	2	6,6±4,55
Использование акушерских пособий	3	6±3,35**	0	0
Обвитие пуповиной	5	10±4,24	2	6,6±4,55
Крупновесный ребенок	5	10±4,24	3	10±5,47
Маловесный ребенок	6	12±4,59	2	6,6±4,55
Родовая травма	3	6±3,35*	0	0
Длительная желтуха	2	4±2,77	0	0

Примечание. Достоверность различий между показателями в сравниваемых группах: \*  $p < 0,1$ ; \*\*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,01$ .

ная желтуха, зарегистрированы только у детей основной группы и составили 3 (6%) и 2 (4%).

В развитии респираторно-аффективных приступов определенную роль играет наследственная предрасположенность. Наследственная предрасположенность по пароксизмальным состояниям и в частности РАС прослеживалась в 36 (72%) случаях.

По результатам общеклинического анализа крови средний уровень гемоглобина у детей основной группы составил  $86,02 \pm 4,57$ , а контрольной группы —  $106,2 \pm 1,8$ ; среднее количество эритроцитов  $3,05 \pm 0,07$  и  $3,86 \pm 0,08$ ; средний цветовой индекс —  $0,829 \pm 0,004$  и  $0,84 \pm 0,007$ . Различия вышеуказанных трех параметров в сравниваемых группах были статистически достоверными.

Данные общеклинического анализа крови у 6 (12%) основной и 17 (56,6%) детей контрольной группы соответствовали возрастным нормам. У 9 (18%) детей основной и 10 (33,3%) контрольной

(16%) детей основной группы зарегистрирована анемия 3-й степени, в контрольной группе дети с анемией 3-й степени отсутствовали.

Уровень кальция у 7 (14%) детей основной и у 18 (60%) детей контрольной группы соответствовал норме. Гипокальциемия зафиксирована у 43 (86%) детей основной и у 13 (43,3%) детей контрольной группы.

**Заключение.** Комплексное воздействие неблагоприятных факторов перинатального периода, по-видимому, является причиной несостоятельности адаптационно-защитных механизмов организма и способствует развитию респираторно-аффективных приступов. Кроме перинатальных факторов риска, наследственная предрасположенность может предопределить и развитие респираторно-аффективных приступов. Гипокальциемия и железодефицитная анемия участвуют в провоцировании приступов и способствуют более тяжелому течению приступов.

### Литература

1. Шамансуров Ш. Ш., Рафикова Э. Б. Аффективно-респираторные пароксизмы. — Ташкент, 1991. — С. 12–15.
2. Булахова Л. А. Детская психоневрология. — 2001. — С. 56–58.
3. Dimario F. J. Breath — holding spells in childhood // Am. J. Dis. Child. — 1992. — Vol. 146. — P. 125–131.
4. Миридонов В. Т. Церебральные пароксизмы в детской неврологической клинике. — Пермь, 1994. — 191 с.
5. Breukels M. A., van Diemen-Steenvoorde J. A. Breath holding spells in a 3-day-old neonate: an unusual early presentation in a family with a history of breath holding spells // Neuropediatrics. — 2002. — Vol. 33. — С. 41–42.
6. Петрухин А. С., Мухин К. Ю., Соловьева М. Е. Для тех, кто лечит «Эпилепсия» // Приложение к журналу «Здоровье». — 2001. — № 4. — С. 10.

Поступила в редакцию: 15.01.2015 г.

Контакт: Кудратов Шавкат Алимжанович, dr.kudratov@mail.ru

### Сведения об авторах:

Садыкова Гульчехра Кабуловна — д. м. н., профессор кафедры неврологии, детской неврологии и медицинской генетики, Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан;

Кудратов Шавкат Алимжанович — магистр III курса по специальности «Детская неврология», Ташкентский педиатрический медицинский институт, Ташкент, Узбекистан.

### Уважаемые коллеги!

Началась подготовка к проведению Международного конгресса

### «ВИЧ-инфекция. Вопросы диагностики, лечения, профилактики, прогноза» (VII Виноградовские чтения)

Мероприятие будет проходить 14–15 октября 2015 года

по адресу: Санкт-Петербург, Московский проспект 97А в отеле «Холлидей Инн — Московские Ворота»

**Президент конгресса:** академик РАН Н.А.Беляков

**Сопредседатели:** профессор М.Р.Бобкова (Москва, Россия), профессор Р.ДиКлементе (Атланта, США), д.м.н. В.В.Рассохин (Санкт-Петербург, Россия)

**Ответственный секретарь оргкомитета:** к.м.н. Т.Н.Виноградова

### Основные темы для обсуждения на конгрессе:

- Эпидемиология и моделирование ВИЧ-инфекции;
- Эволюция и «старение» эпидемии;
- Направления профилактических мероприятий;
- Женщина, ребенок и ВИЧ;
- Сопутствующие заболевания, гепатиты;
- Оппортунистические инфекции;
- ВИЧ и туберкулез;
- Фармакотерапия при ВИЧ-инфекции;
- Группы людей с рискованным поведением (РКС, МСМ, ПИН);
- Психологические вопросы ВИЧ-инфекции;
- Поражение ЦНС;
- Миграционные процессы и ВИЧ;
- Организация службы ВИЧ-медицины;
- Преподавание социально-значимых инфекций;
- Лабораторная диагностика. Генотипирование и молекулярная биология;
- ВИЧ как чрезвычайная ситуация в стране.

Он-лайн регистрация будет открыта с 15 апреля 2014 года.

Подробная информация о мероприятии будет размещена на сайте: [www.conf-hiv.ru](http://www.conf-hiv.ru), [www.hiv-spb.ru](http://www.hiv-spb.ru).  
Дополнительную информацию о мероприятии можно будет получить по телефону: 8 (812) 407-83-37.

УДК 616.831:612.822.3

## ДИНАМИКА ФОНОВЫХ И РЕАКТИВНЫХ ПАТТЕРНОВ ЭЭГ У ДЕТЕЙ С МИНИМАЛЬНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ МОЗГА ДО И ПОСЛЕ СЕАНСОВ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МИКРОПОЛЯРИЗАЦИИ

*Н. Л. Гусева, И. А. Святогор, академик РАН Г. А. Софронов, К. Т. Сирбиладзе*  
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия  
Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

## DYNAMICS OF BACKGROUND AND JET EEG PATTERNS OF CHILDREN WITH MINIMUM BRAIN DYSFUNCTIONS BEFORE AND AFTER SESSIONS OF TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION

*N. L. Guseva, I. A. Svyatogor, academician RAS G. A. Sofronov, K. T. Sirbiladze*  
Institute for Experimental Medicine St. Petersburg, Russia  
Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Результаты обследования 82 детей с минимальными дисфункциями мозга до и после сеансов ТКМП показали, что положительная динамика наблюдалась у 62 детей (76%). При этом нормализация гемодинамики по данным ЭЭГ происходила у 27 (61%) из 44 детей. Полученные данные свидетельствуют, что ТКМП оказывает стимулирующее воздействие на процессы морфофункционального созревания структур и межструктурных связей головного мозга детей. Это проявляется снижением доминирования в ЭЭГ медленных ритмов (дельта- и тета-), становлением альфа-ритма, общей нормализацией биоэлектрической активности.

**Ключевые слова:** электроэнцефалограмма, ЭЭГ, перинатальные поражения, минимальные дисфункции мозга, гемодинамика, транскраниальная микрополяризация, дети.

EEG inspection of 82 children with the minimum brain dysfunctions before and after sessions of Transcranial direct current stimulation showed that positive dynamics was observed at 62 children (76%). Thus normalization of a hemodynamic according to an EEG data happened at 27 of 44 children (61%). The obtained data testify that TDCS makes the stimulating impact on processes of the morfo-functional maturing of structures and interstructural bonds of a children's brain, it is shown by decrease of sluggish rhythms (the delta and a theta) in an EEG, a becoming of an alpha rhythm and the common normalization of bioelectric activity.  
**Key words:** electroencephalogram, EEG, minimum brain dysfunctions, antenatal, postnatal, intracranial hypertension, transcranial direct current stimulation, children.

**Введение.** На протяжении не одного десятилетия достаточно остро стоит проблема не только школьной, но и дошкольной дезадаптации детей, проявляющейся на фоне сохранности интеллекта нарушением высших психических функций: внимания, памяти, речи. При этом уже не только специалисты, но и родители осознают связь возникающих трудностей в обучении ребенка с проблемой неврологического свойства. Как выясняется позже, чаще всего эти проблемы обусловлены негрубым перинатальным повреждением центральной нервной системы (ЦНС). Проводятся многочисленные, в том числе и лонгитюдные исследования функционального состояния ЦНС детей дошкольного и школьного возраста, в которых предпринимаются попытки оценить возрастные особенности формирования био-

электрической активности головного мозга у детей, имеющих трудности в адаптации и обучении [1, 2]. Внимание акцентируется как на недоразвитии и повреждении отдельных структур мозга, так и на дисфункции деятельности ЦНС при достаточной зрелости отдельных мозговых образований.

Ранее проведенные нами исследования характера изменений функционального состояния (ФС) ЦНС у детей с минимальными дисфункциями мозга (МДМ) в результате перинатального поражения показали, что такие нарушения характеризуются определенными особенностями электроэнцефалограммы (ЭЭГ), связанными с незрелостью структур головного мозга, с запаздыванием формирования функциональных связей между этими структурами, а также с раздражением глубоких отделов головного

мозга преимущественно на уровне оральных стволовых образований [3, 4]. Нарушение корково-подкорковых взаимоотношений вследствие недоразвития вертикальных связей, таких как корково-таламических, таламо-кортикальных, так и горизонтальных — корково-корковых, таламо-таламических, может приводить к дисбалансу корковых функций, и как следствие, — к нарушению высших психических функций (памяти, внимания, речи и т. д.). Кроме того, нарушение церебральной гемодинамики, косвенно выявленное при анализе ЭЭГ и подтвержденное объективными методами исследований, несомненно, оказывает тормозное влияние на процессы формирования, созревания и нормальной деятельности функциональных связей и структур головного мозга.

Ранняя диагностика и лечение являются залогом успешного восстановления нарушенных функций и систем организма. А так как в детском возрасте возникающие патологические изменения легче поддаются коррекции и обратному развитию, то и анатомо-функциональное восстановление происходит быстрее и эффективнее. В связи с этим особую важность приобретает своевременное применение уже хорошо зарекомендовавших себя, надежных методов лечения и реабилитации детей с последствиями перинатального поражения ЦНС.

В настоящее время для коррекции дезадаптивных расстройств успешно применяется метод транскраниальной микрополяризации (ТКМП), разработанный в Институте экспериментальной медицины еще в 70-х годах XX века. В основе метода лежит лечебное воздействие постоянным электрическим током низкой интенсивности на определенные зоны коры головного мозга с целью регулируемого изменения функционального состояния как этих зон, так и связанных с ними глубоких структур [5–7]. Первоначально работы по данной тематике проводились исключительно в СССР и России. И только с 1998 г. появились данные об исследованиях с применением ТКМП, выполненных в Италии и Германии. В зарубежных публикациях, для обозначения методики транскраниальной микрополяризации используют термин Transcranial direct current stimulation (TDCS). Несмотря на то, что в настоящее время работы по методике ТКМП выполняются практически во всех развитых странах, зарубежные публикации сообщают пока только об исследованиях на уровне клинических испытаний [8, 9]. Многолетний уникальный клинический опыт с положительными клиническими результатами, накопленный российскими учеными, доказал эффективность применения методики ТКМП для коррекции церебральных нарушений как у взрослых так и у детей.

Однако работ, посвященных углубленному анализу функционального состояния ЦНС детей в динамике, по мере воздействия ТКМП, с количественной оценкой энцефалографических паттернов нами не было обнаружено. И поэтому целью настоящего исследования было оценить изменения функционального состояния ЦНС у детей разного возраста с МДМ после воздействия ТКМП по параметрам биоэлектрической активности головного мозга.

#### **Задачи исследования.**

1. Исследовать характер фоновых паттернов ЭЭГ до и после сеансов ТКМП.
2. Исследовать характер реактивных паттернов ЭЭГ до и после сеансов ТКМП.
3. Исследовать изменения гемодинамики головного мозга по показателям ЭЭГ до и после сеансов ТКМП.
4. Исследовать характер изменений ЭЭГ под влиянием ТКМП в зависимости от возраста детей.

**Материалы и методы исследования.** Всего обследованы 82 ребенка в возрасте от 4 до 12 лет. Все дети имели различные симптомы нарушения психических функций, которые характеризуются по МКБ-10 как умственная отсталость (F70-F79), расстройства психологического развития (F80-F89) или как эмоциональные расстройства и расстройства поведения (F90-F98) [10]. Выражаясь популярно, это дети с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью (СДВГ) или с задержкой психического и речеворечевого развития (ЗПР, ЗПРР). В анамнезе подавляющего большинства обследованных детей присутствовали какие-либо факторы пре- или перинатального поражения, среди них такие, как: внутриутробная инфекция, перенесенная матерью во время беременности; асфиксия плода при родах, натальное травматическое повреждение или другие поражения, относящиеся к нетяжелым формам перинатальной патологии ЦНС. Такого рода патология, как правило, клинически начинает отмечаться со второго года жизни ребенка, проявляясь отставанием развития моторной, познавательной, эмоционально-волевой функций и речевого развития, и связана, как уже упоминалось, скорее всего, с замедлением морфофункционального созревания соответствующих структур головного мозга и связей между ними.

Исследование биоэлектрической активности (БЭА) мозга осуществлялось с помощью 21 канального компьютерного энцефалографа фирмы «Мицар» (СПб, Россия). Электроды располагались монополярно по международной схеме 10–20, в качестве индифферентного использовался усредненный электрод Av. ЭЭГ регистрировалась в состоянии спокойного бодрствования (фоновая

запись) и при воздействии функциональных нагрузок в виде ритмической фотостимуляции (РФС) и 2-минутной гипервентиляции (ГВ). Оценка ЭЭГ паттернов проводилась визуально по классификации Святогор [11] и с помощью математической обработки, которая заключалась в оценке спектров мощности отрезков ЭЭГ по 8–10 с и результатов топографического картирования с усреднением стационарных участков длительностью по 2 с. Для определения нарушения гемодинамики головного мозга применялся разработанный ранее метод, в основе которого лежит количественная оценка выраженности волн тета-диапазона во фронтальных отведениях ЭЭГ по отношению к аналогичной — в теменных с использованием данных спектрального анализа участка ЭЭГ и расчетом соответствующего коэффициента  $K_g$  [12, 13].

Из 82 детей у 54 имелись результаты обследования сосудов головного мозга или шейного отдела позвоночника, в том числе: ультразвукового дуплексного исследования транскраниальных отделов магистральных артерий головы с цветным картированием кровотока, транскраниальной доплерографии, нейросонографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), компьютерной томографии (КТ) и рентгена.

ТКМП осуществлялась с помощью двух активных электродов, через которые пропускался постоянный ток малой интенсивности (до 1 мА). Расположение электродов подбиралось индивидуально для каждого ребенка в зависимости от специфики дисфункций

и индекс альфа ритма, индекс и характер тета- и дельта-составляющих в фоновых паттернах; степень выраженности реакции усвоения ритмов фотостимуляции; наличие косвенных признаков нарушения гемодинамики головного мозга. Поскольку по мере взросления ребенка ЭЭГ претерпевает значительные изменения и имеет определенные возрастные особенности, анализ ЭЭГ осуществлялся с учетом возрастных периодов: 1-я группа — от 4 до 6 лет, 2-я группа — от 6 до 8 лет и 3-я группа — от 8 до 12 лет. При этом динамика изменений в ЭЭГ могла быть положительной, отрицательной или отсутствовать. Она определялась как положительная, если наблюдались какие-либо позитивные изменения в рисунке ЭЭГ, например: возрастание амплитуды альфа-ритма, увеличение индекса альфа-ритма, нормализация реакции усвоения РФС или отсутствие косвенных признаков нарушения гемодинамики головного мозга.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ, реализованных в Microsoft Office Excel 2007.

**Результаты и их обсуждение.** Подробная характеристика фоновых и реактивных паттернов ЭЭГ 58 детей по группам до сеансов ТКМП представлена в предыдущей статье [3]. К моменту написания данной статьи до и после сеансов ТКМП обследованы 82 ребенка, из них у 48 (58%) в ЭЭГ были обнаружены патологические изменения, у 17 (21%) ЭЭГ можно было характеризовать как незрелую, то есть не соответствующую возрасту, и у 17 (21%) ЭЭГ соответствовала возрастной норме (табл. 1). В ЭЭГ

Таблица 1

**Распределение детей в трех возрастных группах по характеру изменений БЭА головного мозга (до и после сеансов ТКМП)**

Группы детей	Кол-во человек	Характер изменений БЭА головного мозга				
		До ТКМП		После ТКМП		
		в пределах возрастной нормы	незрелость	патологические изменения в ЭЭГ	отсутствие изменений	нормализация БЭА
1-я	31	9 (29%)	9 (29%)	13 (42%)	7 (22%)	24 (78%)
2-я	30	2 (7%)	6 (20%)	22 (73%)	8 (26%)	22 (74%)
3-я	21	6 (28%)	2 (10%)	13 (62%)	5 (23%)	16 (77%)
Всего	82	17 (21%)	17 (21%)	48 (58%)	20 (24%)	62 (76%)

и клинических показаний. Сеансы ТКМП с каждым ребенком проводились неоднократно — от 2 до 6 раз, в зависимости от достигнутого результата. Столько же раз регистрировалась ЭЭГ. В данной статье приводятся результаты ЭЭГ обследований после последнего сеанса ТКМП. Функциональное состояние ЦНС оценивалось по таким параметрам ЭЭГ, как амплиту-

да и индекс альфа ритма, индекс и характер тета- и дельта-составляющих в фоновых паттернах; степень выраженности реакции усвоения ритмов фотостимуляции; наличие косвенных признаков нарушения гемодинамики головного мозга (рис. 1), которые были подтверждены данными ультразвуковых исследований, доплерографии, нейросонографии, МРТ, КТ или рентгена: в 1-й группе — у 15 детей, во 2-й группе — у 17 детей и в 3-й группе — у 12. В 1-й группе детей средний



В 3-й группе БЭА оставалась без положительных изменений у 5 (23%) детей из 21. У остальных 16 (77%) обследованных детей наблюдалась положительная динамика (см. табл. 1). Особенно это было заметно по формированию полноценного альфа-ритма,

который практически отсутствовал до сеансов ТКМП (рис. 3, 4). Нормализация гемодинамики головного мозга отмечена у 6 (50%) из 12 детей этой группы. Коэффициент гемодинамики в среднем по группе составил  $K_{г}=1,2\pm 0,11$  (см. табл. 2).

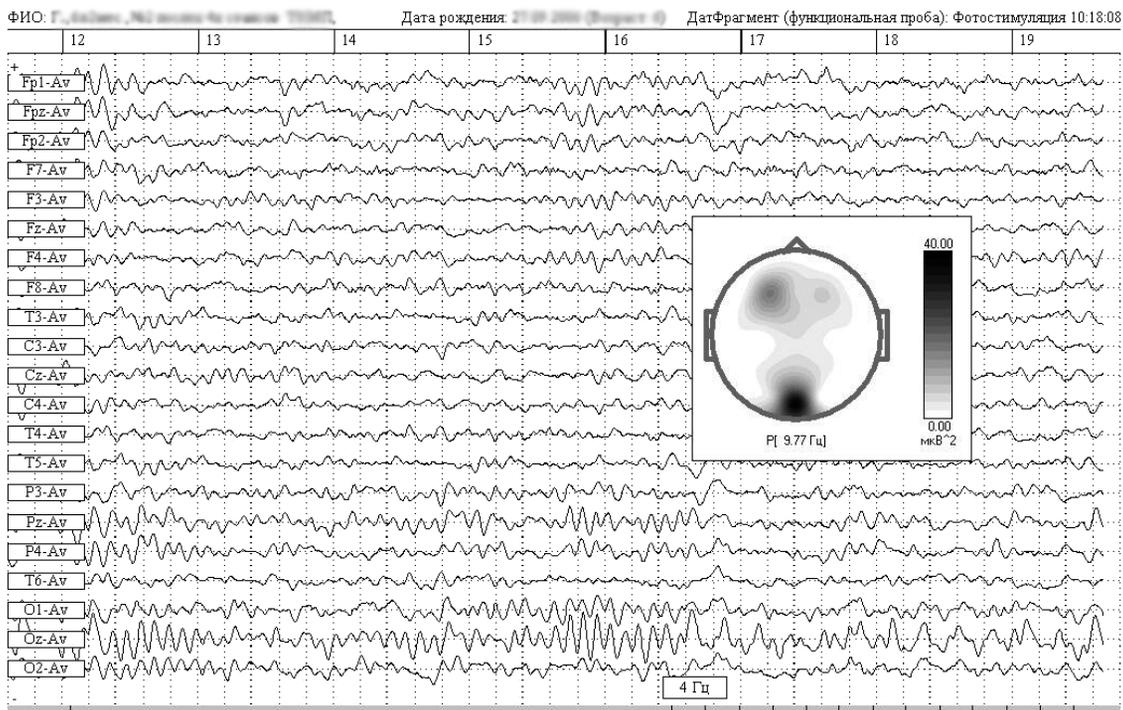


Рис. 2. ЭЭГ (фрагмент с фотостимуляцией на частоте 4 Гц) и топограмма альфа-ритма, доминирующего на частоте 9,77 Гц, того же ребенка 6 лет после 4 сеансов ТКМП. Признаки нарушения гемодинамики головного мозга отсутствуют ( $K_{г}=1,08$ ).

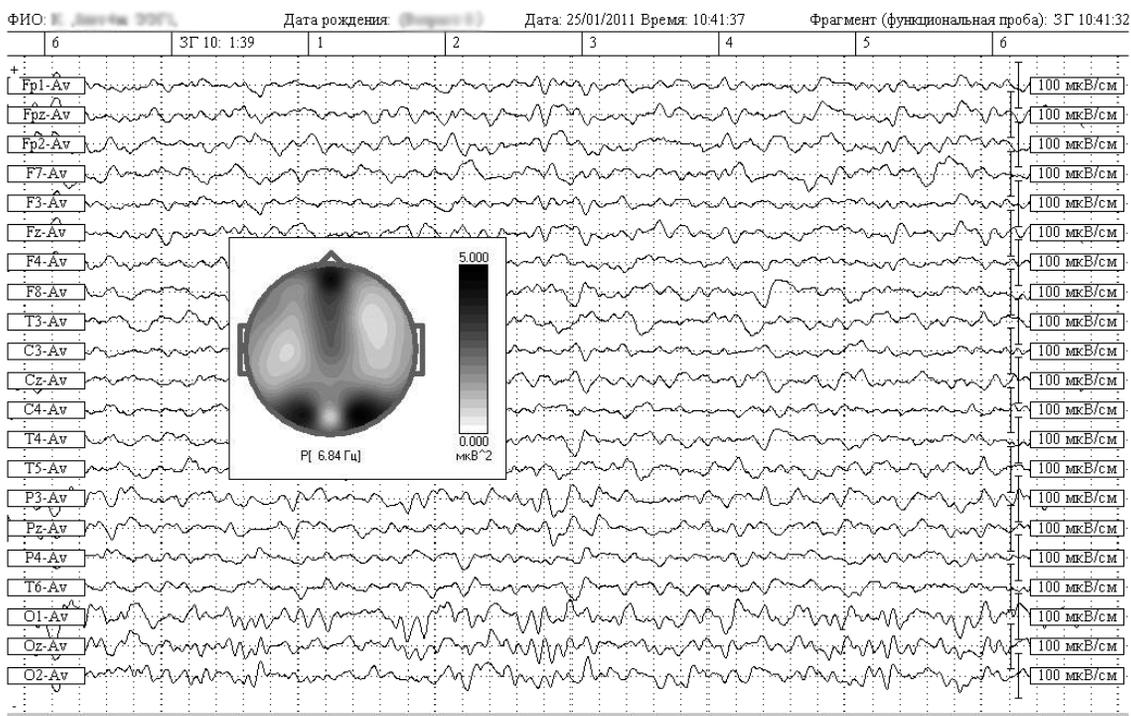


Рис. 3. ЭЭГ (фрагмент фоновой записи) и топограмма тета-ритма, доминирующего на частоте 6,84 Гц, ребенка 8 лет до проведения сеансов ТКМП с косвенными признаками нарушения гемодинамики головного мозга ( $K_{г}=1,73$ ). Альфа-ритм практически отсутствует.

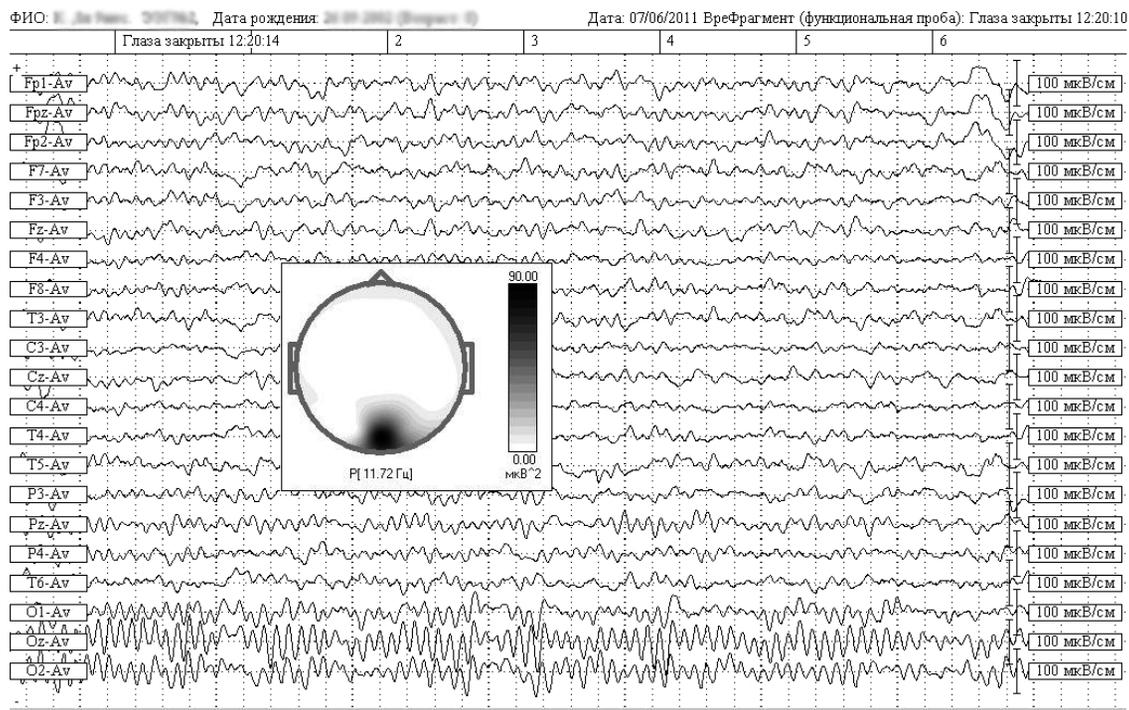


Рис. 4. ЭЭГ (фрагмент фоновой записи) и топограмма альфа-ритма, доминирующего на частоте 11,72 Гц, того же ребенка 8 лет после проведения сеансов ТКМП.

В целом по всем группам из 82 обследованных детей положительная динамика после сеансов ТКМП наблюдалась у 62 детей (76%). Гемодинамика нормализовалась у 27 (61%) детей из 44 — тех, у которых было выявлено нарушение гемодинамики до сеансов ТКМП. Средний коэффициент гемодинамики после сеансов ТКМП составил  $K_{г}=1,15 \pm 0,14$ .

Из 20 (24%) детей с отсутствием положительной динамики у 9 регистрировалась ЭЭГ, соответствующая возрасту. У 11 — продолжали регистрироваться патологические паттерны либо ЭЭГ можно было охарактеризовать как «незрелую» — не соответствующую возрасту. Такой факт можно объяснить индивидуальными особенностями либо не совсем точно подобранными точками на объекте воздействия ТКМП. Ухудшений в ЭЭГ нами не было зафиксировано.

В целом полученные данные свидетельствуют о том, что ТКМП оказывает стимулирующее воздействие на процессы морфофункционального созревания структур и межструктурных связей головного мозга детей независимо от их возраста. Эти положительные изменения влияют и на формирование нормальных корково-подкорковых взаимоотношений,

что проявляется в ЭЭГ снижением доминирования медленных ритмов (дельта- и тета-), становлением альфа-ритма, общей нормализацией биоэлектрической активности у значительной части детей (76%). Нарушение гемодинамики головного мозга, которое было выявлено более чем у половины всех обследованных детей, может приводить к гипоксии мозга, а следовательно, и к проблемам неврологического характера. Как показали проведенные исследования, воздействие ТКМП на головной и спинной мозг способствует нормализации регуляторных механизмов гемодинамики головного мозга, что, несомненно, оказывает положительное воздействие на восстановление функций ЦНС. Улучшение физиологических показателей функционального состояния центральной нервной системы детей, прошедших процедуры ТКМП, клинически проявлялось и положительными изменениями психических функций: наблюдалось становление речи и коммуникативных навыков, нормализовались эмоциональные и поведенческие реакции, когнитивные способности в соответствии с возрастом ребенка.

### Литература

1. Кожушко Н. Ю. Возрастные особенности формирования биоэлектрической активности мозга у детей с отдаленными последствиями перинатального поражения ЦНС // Физиология человека. — 2005. — Т. 31, № 1. — С. 5–14.

2. Лукашевич И. П., Мачинская Р. И., Фишман М. Н. Динамика функционального состояния мозга детей младшего школьного возраста с трудностями обучения // Физиология человека. — 1994. — Т. 20, № 5. — С. 34.
3. Святогор И. А., Гусева Н. Л., Софронов Г. А., Сирбиладзе К. Т. Оценка фоновых и реактивных паттернов ЭЭГ у детей с минимальными дисфункциями мозга // Медицинский академический журнал СЗО РАМН. — 2013. — Т. 13, № 2. — С. 51–58.
4. Святогор И. А., Гусева Н. Л. Оценка энцефалографических паттернов у детей с СНВГ, ЗПРР по визуальным и спектральным характеристикам // Мат-лы IX международного конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». — Судак, 2013. — С. 284–228.
5. Вартамян Г. А., Лохов М. И., Попова Л. А. Физиологический анализ микрополяризационного воздействия на следовые процессы // Журн. высшей нервной деятельности. — 1978. — Вып. 3. — С. 589–597.
6. Гальдинов Г. В., Шандурина А. М., Илюхина В. И. Микрополяризация мозговых структур как метод управления долгосрочной памятью при лечении хронических заболеваний нервной системы // Механизмы управления памятью. — 1979. — С. 144–147.
7. Пинчук Д. Ю. Транскраниальные микрополяризации головного мозга: клиника, физиология. — СПб.: Человек, 2008. — 496 с.
8. Nitsche M. A. Transcranial direct current stimulation: a new treatment for depression? // Bipolar. Disord. 2002. — Vol. 4, № 1. — P. 98–99.
9. Nitsche M. A., Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation // J. Physiol. — 2000. — Vol. 527, № 3. — P. 633–639.
10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. — М.: Медицина, 2003. — 2432 с.
11. Святогор И. А. Классификация ЭЭГ-паттернов и их нейрофизиологическая интерпретация при дезадаптивных расстройствах // Биологическая обратная связь. — 2000. — Т. II, № 3. — С. 10–19.
12. Гусева Н. Л., Святогор И. А. «Способ выявления нарушения гемодинамики головного мозга». Патент на изобретение №2436503 от 20.12.2011, дата приоритета 24.05.2010.
13. Гусева Н. Л., Святогор И. А., Софронов Г. А., Одинак М. М. Электроэнцефалографические корреляты нарушения гемодинамики при различных поражениях головного мозга // Мед. акад. журнал. — 2010. — Т. 10, № 3. — С. 80–88.

Поступила в редакцию: 15.02.2015 г.

Контакт: Гусева Надежда Леонидовна. guseva\_nad@mail.ru

#### Сведения об авторах:

Гусева Надежда Леонидовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12. Тел. 234–09–25;

Святогор Ирина Александровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории общей физиологии рецепции Института физиологии им. И.П.Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6. Тел. 656–29–39;

Софронов Генрих Александрович — академик РАН, директор Института экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12. Тел. 234–68–68;

Сирбиладзе Константин Темурханович — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики Городского Центра восстановительного лечения детей с психоневрологическими нарушениями ГУЗ.

**Российская академия наук**  
**Институт экспериментальной медицины**  
**СПб Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями**  
**Балтийский медицинский образовательный центр**  
**Научно-практический симпозиум**  
**«Центральная нервная система и ВИЧ-инфекция»**  
**25 июня 2015 года**

**Председатель симпозиума:** академик РАН Н.А.Беляков

**Организационный комитет:** профессор Н.Г.Незванов, д.м.н. В.В.Рассохин (председатель), д.м.н. А.В.Самарина, д.м.н. Н.В.Сизова, профессор Е.В.Степанова, профессор Т.Н.Трофимова, к.пс.н. А.В.Шаболтас

**Место проведения:** Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., д. 69–71, Институт экспериментальной медицины

**Информация о мероприятии размещена на сайте:** [www.hiv-spb.ru](http://www.hiv-spb.ru)

Дополнительную информацию Вы можете получить в оргкомитете конференции:

8 (812) 407 83 51 — Вощева Мария Сергеевна, [voschieva@gmail.com](mailto:voschieva@gmail.com)

8 (812) 403 83 43 — Бобрешова Алина Сергеевна, [alina\\_8308@mail.ru](mailto:alina_8308@mail.ru)

UDC 616.43

## FOOD INTAKE TAEES FACILIATES BRAIN PLASTICITY

*Yutaka Oomura*

Department of Integrated Physiology Faculty of Medicine, Kyushu University Fukuoka, Japan

## ПРИЕМ ПИЩИ СПОСОБСТВУЕТ ПЛАСТИЧНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Ютака Оомура*

Отдел общей физиологии медицинского факультета, Университет Киушу, Фукуока, Япония

© Yutakao Oomura, 2015

To define how extracellular glucose levels affect synaptic efficacy and long-term potentiation (LTP), we evaluated electrophysiological and neurochemical properties in hippocampal CA1 region following alterations in glucose levels in the ACSF with 3,5 mM glucose, fEPSPs generated by Schaffer collateral/commissural stimulation markedly increased when ACSF glucose levels were increased from 3,5 to 7,0 mM. The paired-pulse facilitation reflecting presynaptic transmitter release efficacy was significantly suppressed by elevation of 7,0 mM glucose indicating the increase of the presynaptic transmitter release. Single pulse stimulation of presynaptic terminals also shows the increase of fEPSP amplitudes. Prolonged potentiation of fEPSPs by elevation of 7 mM glucose coincided with increased autophosphorylation both Ca ions/calmodulin dependent protein kinase II (CaMKII) and protein kinase C (PKC  $\alpha$ ). The increased I/O relationship of fEPSPs was also associated with markedly increased synapsin I phosphorylation by CaMKII. Transmitter-evoked postsynaptic currents were also measured in CA1 neurons by electrophoretic application of NMDA and AMPA by elevation to 7,0 mM. Notably high frequency stimulation of the Schaffer collateral/commissural pathway failed to induce LTP in the CA1 region at 3,5 mM glucose but LTP was restored dose dependently by increasing glucose levels to 7,0 mM and 10 mM. LTP induction in the presence of 7,0 mM glucose was closely associated with further increase in CaMKII autophosphorylation without changes in PKC  $\alpha$  autophosphorylation. Taken together, CaMKII and PKC activation likely mediate potentiation of fEPSPs by elevated glucose levels, and CaMKII activity is also associated with LTP induction in the hippocampal CA1 region.

**Key words:** Glucose concentration in the brain before and after eating, NMDA, CaMKII, LTP (Long-term potentiation), Plastic cognitive function.

С целью определить как уровень внеклеточной глюкозы влияет на эффективность синаптической передачи и ее долговременное потенцирование (ДВП) мы исследовали электрофизиологические и нейрохимические свойства области CA1 гиппокампа после изменения уровня глюкозы в искусственной цереброспинальной жидкости (ИЦСЖ) с концентрацией глюкозы 3,5 mM. Возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП) при стимуляции коллатерали Шаффера/комиссурального пути значительно усиливались повышением уровня глюкозы с 3,5 до 7,0 mM. Облегчение синаптической передачи спаренными импульсами, отражающее эффективность пресинаптического высвобождения транмиттеров существенно подавлялось повышением уровня глюкозы до 7,0 mM, что указывает на усиление пресинаптического высвобождения транмиттеров. Стимуляция пресинаптических терминалей единичными импульсами продемонстрировало увеличение амплитуды ВПСП. Длительное потенцирование ВПСП повышением глюкозы до 7,0 mM совпадало с повышением аутофосфорилирования как зависимой от ионов для Ca и от кальмодулина протеинкиназы II (CaMKII), так и протеинкиназы C (PKC $\alpha$ ). Увеличение соотношения сигнал/ответ (С/О) у ВПСП также было связано со значительным повышением фосфорилирования синапсина I под действием CaMKII. Вызываемые транмиттером постсинаптические токи в нейронах CA1 при электрофоретическом нанесении N-метил-D-аспартата (NMDA) и 2-амино-3-(5-метил-3-оксо-1,2-оксазол-4-ил) пропановой кислоты (AMPA) также усиливались при повышении глюкозы до 7,0 mM. Примечательно, что высокочастотная стимуляция коллатерали Шаффера/комиссурального пути не приводила к индукции ДВП в области CA1 при 3,5 mM глюкозы, но индукция восстанавливалась в зависимости от уровня глюкозы при повышении до 7,0 и 10,0 mM. Индукция ДВП в присутствии 7,0 mM глюкозы было тесно связано с дальнейшим увеличением аутофосфорилирования без изменений в аутофосфорилировании PKC $\alpha$ . По совокупности полученных результатов, вероятно, что активация CaMKII и PKC $\alpha$  опосредует потенцирование ВПСП повышенными уровнями глюкозы и что активность CaMKII также связана и индукцией ДВП в области CA1 гиппокампа.

**Ключевые слова:** концентрация глюкозы в головном мозге до и после приема пищи, NMDA, CaMKII, долговременное потенцирование, пластичность когнитивных функций.

**Introduction.** It is widely recognized that glutamate acting via the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) and AMPAR accounts for excitatory j synaptic transmission in the mammalian brain. NMDAR is involved in various physiological processes including synaptic plasticity, learning, and memory [1, 2]. LTP induction is a state of increasing synaptic transmission following high frequency stimulation and is known to be a model for neuronal events underlying learning and memory [1, 3]. Long-term synaptic plasticity is regulated by NMDAR function in the CA1 region of the hippocampus [1, 4]. A critical role for activation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in LTP induction has been established [5–10]. CaMKII is highly enriched in postsynaptic densities of excitatory synapses and becomes constitutively active through autophosphorylation, thereby increasing synaptic efficacy [7, 10–14, Lledo et al., 1995; Wang and Kelly, 1995; Barria et al., 1997; Giese et al.] Facilitating synaptic efficacy by CaMKII requires up-regulation of postsynaptic AMPAR function by direct phosphorylation [13, 15] and trafficking of AMPAR into postsynaptic membranes [16–18].

Like CaMKII, protein kinase C (PKC) is also essential for hippocampal LTP induction [19]. Phosphorylation of NR1 mediated by PKC accounts for up-regulation of NMDAR function and is likely required for CaMKII-dependent LTP enhancement [20]. Although extracellular glucose is essential for synaptic transmission to supply energy through ATP, there is little known regarding levels of glucose required for LTP induction.

### Experimental methods

**Animals.** All animals were male Wistar rats obtained from Japan SLC, Inc. They were housed in controlled air and light conditions at a room temperature of  $28 \pm 1^\circ \text{C}$ . Lights were on from 7:00 to 19:00, and food and water were administered ad libitum. Animals and procedures used were approved by the Animal Care and Committees of Tohoku and Kyushu Universities.

**Electrophysiology.** Brains were rapidly removed from ether-anesthetized male Wistar rats (7–8 weeks old) and hippocampi were dissected out. Transverse hippocampal slices (400  $\mu\text{m}$  thick) prepared using a vibratome (microslicer DTK-1000) were incubated for 2 h in continuously oxygenated (95%  $\text{O}_2$ , 5%  $\text{CO}_2$ ) artificial cerebrospinal fluid (ACSF) containing 126 mM NaCl, 5 mM KCl, 26 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 1,3 mM  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 1,26 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 2,4 mM  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  and 3,5 mM glucose at room temperature. After a 2h recovery period, a slice was transferred to an interface recording chamber and perfused at a flow rate of 2 ml/min with ACSF warmed to  $34^\circ \text{C}$ . Field

EPSPs were evoked by a 0,05 Hz test stimulus through a bipolar stimulating electrode placed on the Schaffer collateral/commissural pathway and recorded from the stratum radiatum of CA1 using a glass electrode filled with 3 M NaCl. Recording was performed using a single-electrode amplifier (CEZ-3100, Nihon Kohden, Tokyo, Japan), and the maximal value of the initial fEPSP slope was collected and averaged every 1 min (3 traces) using an A/D converter (PowerLab 200; AD Instruments, Castle Hill, Australia) and a personal computer. After a stable baseline was obtained, high frequency stimulation (HFS) of 100 Hz with a 1-s duration was applied twice with a 10-s interval, and test stimuli were continued for the indicated periods. Postsynaptic potentials recorded intracellularly from hippocampal CA1 neurons using a glass pipette electrode of 0,1  $\mu\text{m}$  tip diameter (DC resistance, 150 M $\Omega$ ) filled with 1 M potassium acetate were evoked by separate microelectrode applications of quisqualic acid (AMPA) (10 mM in 150 mM NaCl, pH 7,5) and NMDA (10 mM in 150 mM NaCl, pH 7,4) through a multi-barrel array to the distal apical dendrites of the same neuron. Slices were then transferred to a plastic plate on ice to dissect out the CA1 region under a microscope. CA1 regions were frozen in liquid nitrogen and stored at  $-80^\circ \text{C}$  until analysis.

**Immunoblotting analysis.** Hippocampal CA1 samples were homogenized in 70  $\mu\text{l}$  of homogenizing buffer containing 50 mM Tris-HCl (pH 7,4), 0,5% Triton X-100, 4 mM EGTA, 10 mM EDTA 1 mM  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 40 mM sodium pyrophosphate, 50 mM NaF, 100 nM calyculin A, 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  leupeptin, 25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  pepstatin A, 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  trypsin inhibitor and 1 mM dithiothreitol (DTT). Insoluble material was removed by a 10-min centrifugation at 15 000 rpm. After determining protein concentration in supernatants using Bradford's solution, samples were boiled 3 min in Laemmli's sample buffer (Laemmli, 1970). Samples containing equivalent amounts of protein were subjected to SDS-polyacrylamide gel electrophoresis. Proteins were transferred to an Immobilon PVDF membrane for 2 h at 70 V. After blocking with TTBS solution (50 mM Tris-HCl, pH 7,5, 150 mM NaCl, and 0,1% Tween 20) containing 2,5% bovine serum albumin for 1 h at room temperature, membranes were incubated overnight at  $4^\circ \text{C}$  with anti-phospho CaMKII, (1:5000, Fukunaga et al., 1988), anti-CaMKII, (1:5000, 6) anti-phospho-synapsin I (Ser-603) (1:2000, Chemicon, Temecula, CA, USA), anti-synapsin 1 (1:2000, Fukunaga et al., 1992), anti-phospho-GluRI (Ser-831) (1:1000, Upstate, Lake Placid, MA, USA), anti-GluRI (1:1000, Chemicon), anti-phospho-PKC $\alpha$  (1:2000, Upstate),

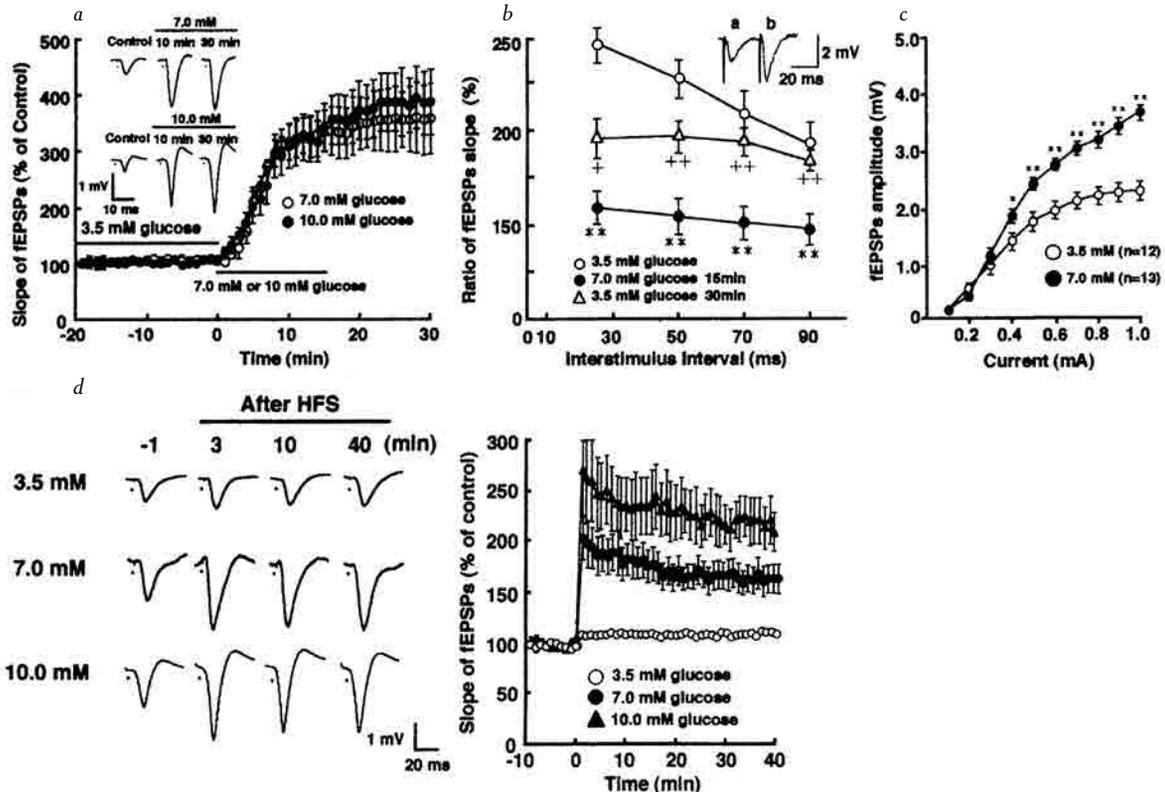
anti-phospho-MARCKS (Ser-152/156) (1:2000, Chemicon), anti-MARCKS (1:2000, Ohmitsu et al., 1999), anti-phospho-NR1 (Ser-896) (1:2000, Upstate), anti-NR1 (1:2000, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA), anti-phospho-DARPP-32 (Thr-34) (1:2000, IMGEX, San Diego, CA, USA), or anti- $\beta$ -tubulin (1:2000, Sigma). Antibody signals were visualized using the enhanced chemiluminescence detection system (Amersham Life Science, Buckinghamshire, UK) and analyzed semi-quantitatively using the National Institutes of Health Image program.

## Results

**Increased extracellular glucose enhances fEPSPs and presynaptic transmitter release in the hippocampal CA1 region.** Hippocampal slices were prepared in the presence of 3,5 mM glucose and perfused in ACSF with 3,5 mM. When hippocampal slices were exposed to 7,0 or 10 mM glucose for 15 min, the slope of evoked fEPSPs in the CA1 region gradually increased and remained elevated (30 min:  $367,4 \pm 62,8\%$  of baseline at 7,0 mM; 60 min:  $379,4 \pm 58,8\%$  of baseline at 10 mM,  $n=4$  from 4 rats) (Fig. 1a). This augmentation was maintained for more than 30 min, even after returning to 3,5 mM glu-

cose in the perfusion medium. We next examined a potential presynaptic effect of increased extracellular glucose using a paired-pulse facilitation method in hippocampal CA1 region [22, 23]. As shown in Fig. 1b, the ratios of fEPSPs with various interpulse intervals (b/a in the figure) significantly decreased when slices were exposed to 7,0 mM glucose and were then partly restored after a return to 3,5 mM glucose at 30 min (Fig. 1b). Reduction in the ratio fEPSPs by glucose elevation is likely due to an increase in evoked fEPSP by the first stimulation. Thus, the ratio of the second to first fEPSPs was slightly decreased by 7,0 mM glucose exposure. To confirm changes in presynaptic parameters, the input-output relationship (I/O relationship) was assessed at 3,5 and 7,0 mM glucose. The amplitude of fEPSPs at 3,5 mM glucose was saturated by a stimulus intensity of more than 0,6 mA, whereas at 7,0 mM glucose the I/O ratio showed a linear increase up to 1,0 mA (Fig. 1c).

**Increased extracellular glucose dose-dependently enhances LTP at Schaffer collateral CA1 synapses.** We next examined the effect of extracellular glucose on hippocampal LTP induction. High frequency stimulation (HFS) of Schaffer collateral/commissural pathways in the presence of 3,5 mM glucose failed to



**Fig. 1.** Enhancement of fEPSPs in the hippocampal CA1 region by a two-fold increase in extracellular glucose and changes in the ratio of fEPSP slope following HFS. **a** Changes in slope of fEPSPs by increasing extracellular glucose from 3,5 to 7 or 10 mM. **b** — presynaptic effect of extracellular glucose alterations evaluated by paired-pulse experiment. **c** The I/O relationship in the 7,0 or 10,0 mM extracellular glucose and analysis of extracellular glucose level from 3,5 to 7 or 10,0 mM just prior to HFS for 15 min. **d** p 30,05, p 50,01 versus 3,5 mM glucose, +, p < 0,05, ++, p < 0,01 versus 7,0 mM glucose.

induce LTP (at 40 min after stimulation:  $110,0 \pm 1,6\%$  of baseline,  $n=4$  from 4 rats) (Fig. 1d). By contrast, after exposure to 7,0 or 10 mM glucose, HFS dose-dependently induced stable LTP in the hippocampal CA1 region, which lasted more than 40 min ( $162,9 \pm 14,7\%$  of baseline by 7,0 mM and  $208,3 \pm 19,3\%$  of baseline by 10 mM,  $n=4$  from 4 rats) (Fig. 1d).

Increased extracellular glucose alters postsynaptic responses to NMDA and AMPA in hippocampal CA1 neurons. We next employed a whole-cell recording technique to determine which receptor-ion channels were affected by changing from 3,5 to 7,0 mM glucose. When NMDA and AMPA were applied to the apical dendrites of the same neuron in CA1, the NMDA ( $n=4$  from 4 rats) and AMPA ( $n=4$  from 4 rats) responses were clearly enhanced concomitant with increases in the repetitive firing rate after exposure to 7,0 mM glucose (NMDA:  $131,7 \pm 5,6\%$  of baseline by 7,0 mM;

and cyclic AMP-regulated phosphoprotein with molecular weight 32 kDa (DARPP-32) (Thr-34) by immunoblot analyses using phospho-specific antibodies. We found that when extracellular glucose was increased from 3,5 mM to 7,0 or 10,0 mM, autophosphorylation of CaMKII and PKC $\alpha$  significantly increased (CaMKII:  $144,5 \pm 8,6\%$ ,  $n=8$  from 4 rats (7,0 mM);  $150,4 \pm 9,1\%$ ,  $n=8$  from 4 rats (10,0 mM)) (PKC $\alpha$ :  $153,1 \pm 15,1\%$ ,  $n=8$  from 4 rats (7,0 mM);  $169,8 \pm 7,8\%$ ,  $n=8$  from 4 rats (10,0 mM)) (Figs. 3a and b), whereas DARPP-32 (Thr-34) phosphorylation remained unchanged. On the other hand, when extracellular glucose was decreased from 3,5 mM to 2,0 mM, CaMKII and PKC $\alpha$  autophosphorylation still increased (CaMKII:  $123,2 \pm 8,9\%$ ,  $n=8$  from 4 rats; PKC $\alpha$ :  $119,6 \pm 7,2\%$ ,  $n=8$  from 4 rats) (Figs. 3a and b) without changes in DARPP-32 (Thr-34) phosphorylation. Increased CaMKII and PKC $\alpha$  phosphorylation following exposu-

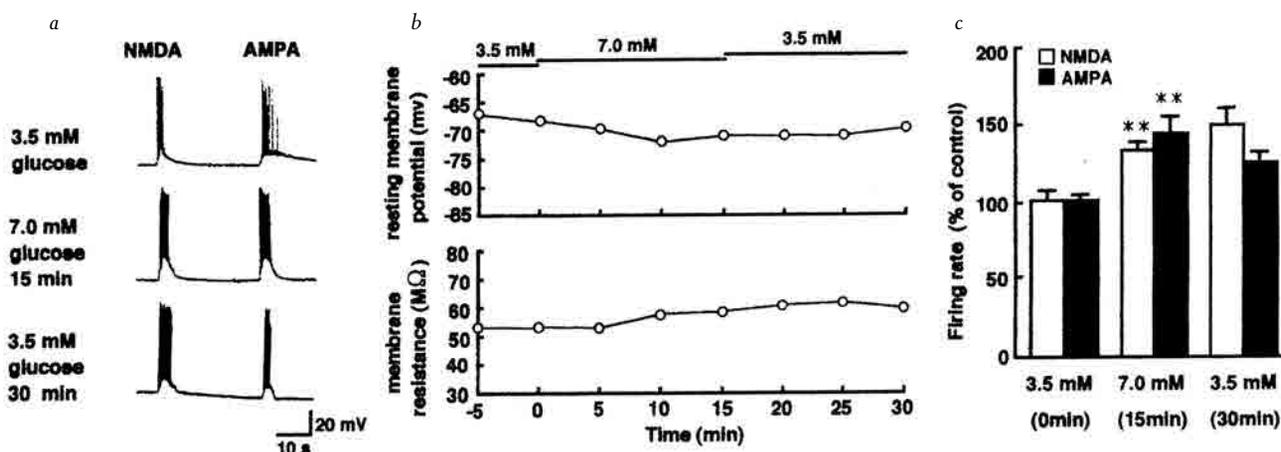


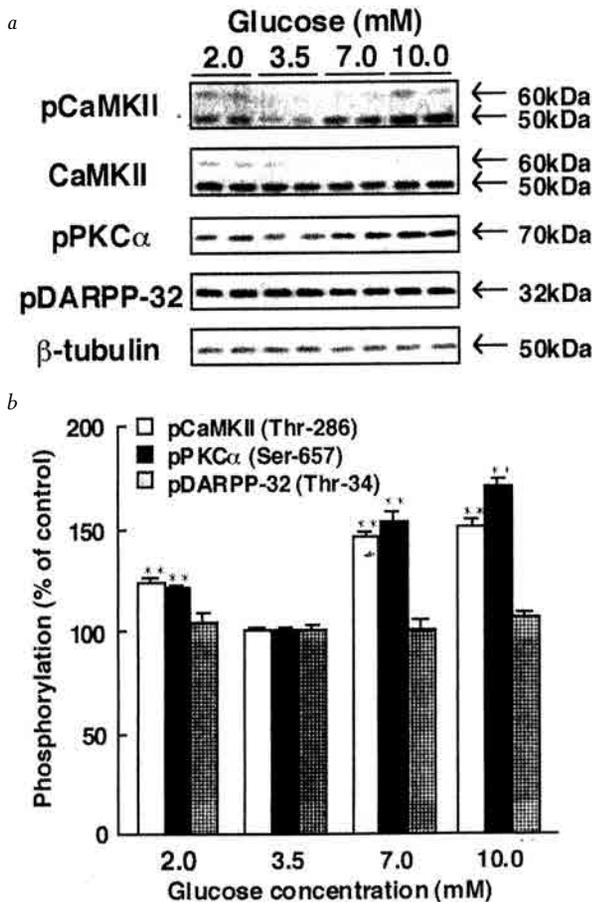
Fig. 2. Enhanced NMDA response evoked by a two-fold increase in extracellular glucose. *a* — typical postsynaptic responses to electrophoretic application of neurotransmitters to apical dendrites of hippocampal CA1 neurons. Shown are responses to applied NMDA (10 nM, for 1 s) and AMPA (20 nM, for 1 s) in the presence of differing extracellular glucose levels and measured as postsynaptic response in the same neuron. *b* — recording of membrane potential (mean  $-67,8 \pm 5,0$  mV,  $n=10$ ) and membrane resistance (mean  $\pm 57,8 \pm 8,0$  MΩ,  $n=10$ ) at various glucose levels in CA1 neurons. *c* — quantitative analyses of firing rate responses to applied NMDA (10 nM, for 1 s) and AMPA (20 nM, for 1 s) in the presence of altered glucose levels and measured as postsynaptic responses in the same neuron ( $n=4$ ), measured postsynaptic responses in the same neuron ( $n=4$ ),  $^{**} p < 0,01$  versus 3,5 mM glucose.

AMPA  $142,6 \pm 10,9\%$  of baseline by 7,0 mM) (Figs. 2a and c). The firing rate did not return to basal levels after re-exposure to 3,5 mM glucose (Figs. 2a and c). At the same time, both resting membrane potentials and resistance were not affected by increased glucose (Fig. 2b).

**Autophosphorylation of CaMKII and PKC $\alpha$  in the hippocampal CA1 region is modulated by extracellular glucose levels.** To test effects of extracellular glucose levels on protein kinase activities, hippocampal slices prepared in 3,5 mM glucose were exposed to 2,0, 7,0, or 10,0 mM glucose for 15 min. Lysates from slices were then prepared and evaluated for autophosphorylation of CaMKII or PKC $\alpha$  and phosphory-

lation of dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein with molecular weight 32 kDa (DARPP-32) (Thr-34) by immunoblot analyses using phospho-specific antibodies. We found that when extracellular glucose was increased from 3,5 mM to 7,0 or 10,0 mM, autophosphorylation of CaMKII and PKC $\alpha$  significantly increased (CaMKII:  $144,5 \pm 8,6\%$ ,  $n=8$  from 4 rats (7,0 mM);  $150,4 \pm 9,1\%$ ,  $n=8$  from 4 rats (10,0 mM)) (PKC $\alpha$ :  $153,1 \pm 15,1\%$ ,  $n=8$  from 4 rats (7,0 mM);  $169,8 \pm 7,8\%$ ,  $n=8$  from 4 rats (10,0 mM)) (Figs. 3a and b), whereas DARPP-32 (Thr-34) phosphorylation remained unchanged. On the other hand, when extracellular glucose was decreased from 3,5 mM to 2,0 mM, CaMKII and PKC $\alpha$  autophosphorylation still increased (CaMKII:  $123,2 \pm 8,9\%$ ,  $n=8$  from 4 rats; PKC $\alpha$ :  $119,6 \pm 7,2\%$ ,  $n=8$  from 4 rats) (Figs. 3a and b) without changes in DARPP-32 (Thr-34) phosphorylation. Increased CaMKII and PKC $\alpha$  phosphorylation following exposu-

re to 2 mM glucose is likely due to elevation of intracellular calcium promoted by hypoglycemia. However, stable fEPSPs could not be induced under conditions of 2,0 mM glucose because of ATP depletion. **Increased CaMKII but not PKC $\alpha$  autophosphorylation is associated with LTP induction in hippocampal CA1 at 7,0 mM glucose.** Since CaMKII and PKC activities are essential for LTP induction (Fukunaga et al., 1993; Collingridge et al., 2004) and PKC $\alpha$  is the major PKC isoform expressed in hippocampus [24] we assessed CaMKII and PKC $\alpha$  autophosphorylations before or after LTP induction in 3,5 and 7,0 mM glucose. Under basal conditions at



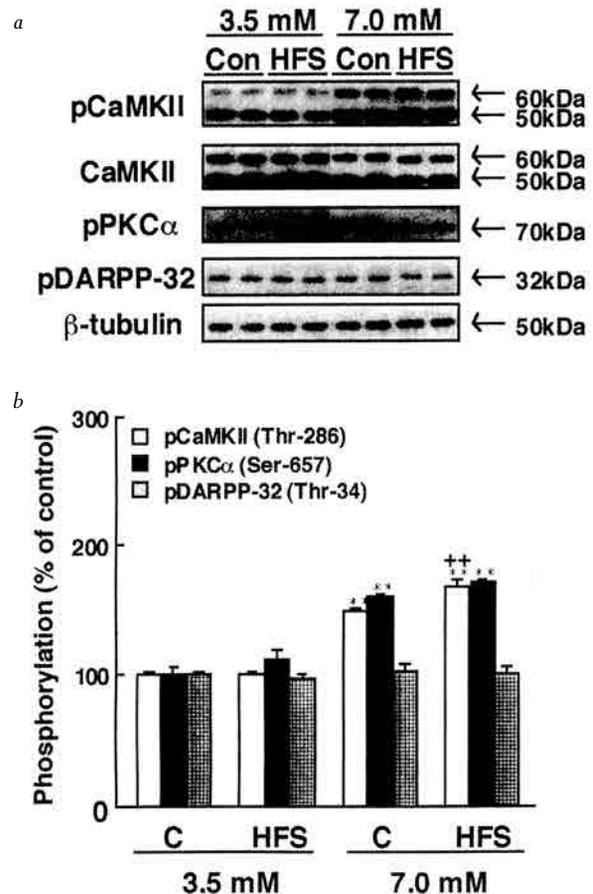
**Fig. 3.** Increased or decreased extracellular glucose significantly augments CaMKII and PKC activities. *a* – CA1 slices were prepared in 3,5 mM glucose (control) and exposed to either 2,0, 7,0 or 10mM glucose and then analyzed by immunoblotting with various antibodies. Representative immunoreactive signals are shown. CaMKII antibodies detected both  $\alpha$  and  $\beta$  isoforms. *b* – summary of signals densities normalized for each antibody using values from CA1 slices. Data were obtained from eight slices and represent means  $\pm$  SEM. \*\*  $p < 0,01$  in controls versus 3,5 mM glucose.

3,5 mM glucose, HFS failed to increase CaMKII and PKC $\alpha$  autophosphorylations, in agreement with the lack of LTP induction. After exposure to 7,0 mM glucose, CaMKII autophosphorylation significantly increased without changes in total CaMKII protein level ( $147,3 \pm 8,5\%$  of baseline,  $n=9$  from 4 rats) as shown in Fig. 3. LTP induction further enhanced CaMKII autophosphorylation ( $166,9 \pm 12,0\%$  of the control,  $n=9$  from 4 rats) at 7,0 mM glucose (Figs. 4*a* and *b*).

On the other hand, PKC $\alpha$  autophosphorylation significantly increased following exposure to 7,0 mM glucose ( $158,1 \pm 7,4\%$  of baseline,  $n=9$  from 4 rats) (Figs. 4*a* and *b*). However, a further increase in PKC $\alpha$  autophosphorylation was not apparent after HFS at 7,0 mM glucose.

Since protein kinase A (PKA) activity contributes to LTP induction [25], we examined phosphorylation of the PKA substrate DARPP-32. As shown in Figs. 4*a*

and *b*, DARPP-32 phosphorylation at 3,5 mM glucose was unchanged at 7,0 mM glucose and remained unchanged after HFS in either condition. Taken together, these findings indicate that PKA does not mediate glucose-induced synaptic potentiation and LTP enhancement and that PKC likely mediates glucose-induced synaptic potentiation but not LTP enhancement, whereas CaMKII is required both for glucose-induced synaptic potentiation and LTP enhancement.



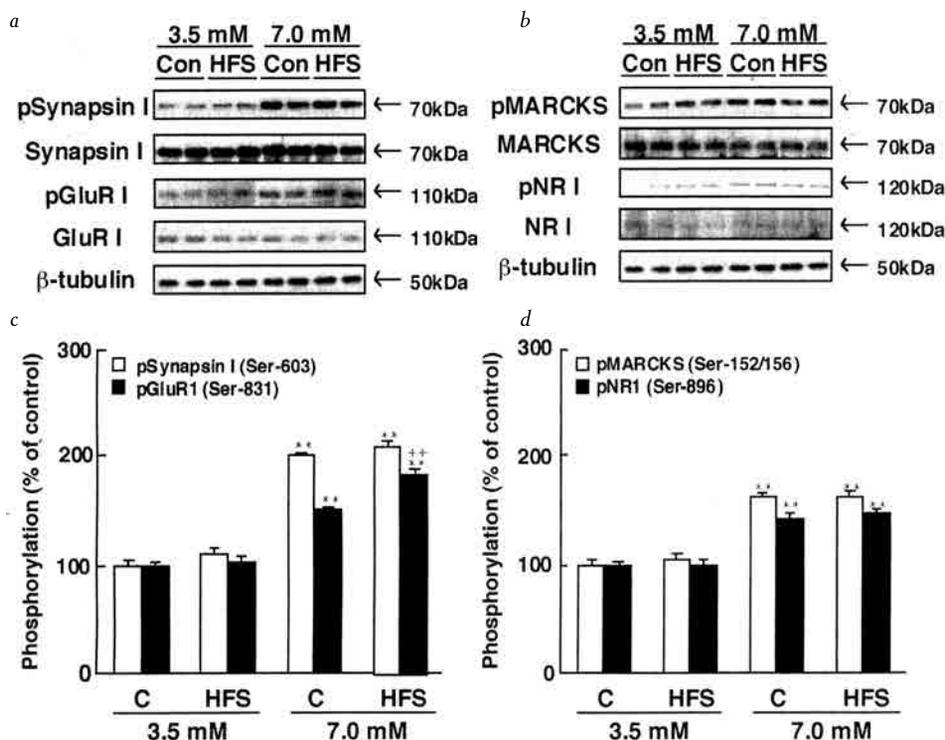
**Fig. 4.** Analysis of phosphoproteins in hippocampal CA1 slices at 3,5 and 7 mM glucose. *a* – CA1 slices were prepared before HFS (control) or 50 min after HFS and analyzed by immunoblotting of lysates. Representative immunoreactive signals are shown. CaMKII antibodies detected both  $\alpha$  and  $\beta$  isoforms. *b* – summary of signal densities normalized for each antibody using values from CA1 slices at 3,5 mM glucose without HFS treatment. Data were obtained from at least four slices and represent means  $\pm$  SEM.

**Increased CaMKII-regulated AMPAR phosphorylation is associated with LTP induction in hippocampal CA1 at 7,0 mM glucose.** To analyze enhanced synaptic efficacy and LTP by 7,0 mM glucose exposure in the hippocampal CA1 region, we assessed phosphorylation of CaMKII and PKC substrates using phospho-specific antibodies. Consistent with the failure of LTP induction under these conditions, HFS did not sti-

multate GluR1 (Ser-831) or synapsin I (Ser-603) phosphorylation at 3,5 mM glucose. However, GluR1 (Ser-831) and synapsin I (Ser-603) phosphorylations were increased by 7,0 mM glucose exposure (GluR1:  $149,8 \pm 11,4\%$  of the control; synapsin I:  $200,0 \pm 12,3\%$  of the control,  $n=9$  from 4 rats; synapsin I (Ser-603),  $n=9$  from 4 rats) (Figs. 5a and b). Importantly, GluR1 phosphorylation was further enhanced by HFS ( $182,3 \pm 20,4\%$  of the control,  $n=9$  from 4 rats) with concomitant LTP enhancement (Figs. 5a and b), whereas synapsin I (Ser-603) phosphorylation showed no further increase following HFS at 7,0 mM glucose ( $209,7 \pm 12,6\%$  of the control,  $n=9$  from 4 rats).

and NR1 (Ser-896) at 7,0 mM glucose (Figs. 4a, b, 5c and d). Thus, increased GluR1 (Ser-831) phosphorylation is relevant for LTP induction at 7,0 mM glucose, while PKC $\alpha$  but not PKA activity likely mediates enhanced synaptic efficacy seen in the presence of elevated glucose levels.

**Effects of CaMKII, PKC and PKA inhibitors on glucose-induced enhancement of fEPSPs and LTP induction in the hippocampal CA1 region.** To confirm a causal relationship between increased CaMKII and PKC $\alpha$  phosphorylations and enhancement of fEPSPs or LTP, we tested the effects of CaMKII, PKC or PKA inhibitors. Treatment of hippo-



**Fig. 5.** Analysis of downstream targets of phosphoproteins in hippocampal CA1 slices at 3,5 and 7,0 mM glucose. *a* – CA1 slices were prepared before HFS (control) or 50 min after HFS and analyzed as described above. Representative immunoblots are shown. *b* – KN-93 complimentary of signal densities normalized for each antibody using values from CA1 slices at 3,5 mM glucose without HFS treatment. *c* – CA1 slices were prepared before HFS (control) or 50 min after HFS and analyzed as described. *d* – summary of signal densities normalized as described. Data were obtained from at least four slices and represent mean  $\pm$  SEM. \*\*  $p < 0,01$  in controls versus 3,5 mM glucose without HFS treatment; ++  $p < 0,01$  versus 7,0 mM glucose without HFS treatment.

We next examined phosphorylation of MARCKS (Ser-152/156) and NR1 (Ser-896), which are PKC-regulated phosphoproteins, following 7,0 mM glucose exposure and HFS. Phosphorylation of both increased after exposure to 7,0 mM glucose without changes in respective protein levels, as shown in Figs. 5c and d (MARCKS,  $161,5 \pm 11,2\%$  of the control,  $n=9$  from 4 rats; NR1,  $142,5 \pm 12,4\%$  of baseline,  $n=9$  from 4 rats). However, HFS sufficient to induce LTP failed to further increase PKC $\alpha$  autophosphorylation and phosphorylation of MARCKS (Ser-152/156)

campal slices with a combination of KN-93 (1 pM), a CaMKII inhibitor, and chelerythrine (3 pM), a PKC inhibitor, totally abolished 7,0 mM glucose-induced fEPSP enhancement (30 min:  $97,6 \pm 3,6\%$  of baseline,  $n=4$  from 4 rats), whereas treatment with Rp-cAMPs (100 pM), a pp/V inhibitor, failed to block enhancement of fEPSPs in the hippocampal CA1 region (30 min:  $344,7 \pm 40,9\%$  of baseline,  $n=4$  from 4 rats) (Fig. 6a). Likewise, pretreatment of hippocampal slices with KN-93 (1 pM) 10 min before HFS completely blocked LTP induction in the presence of 10 mM glucose in

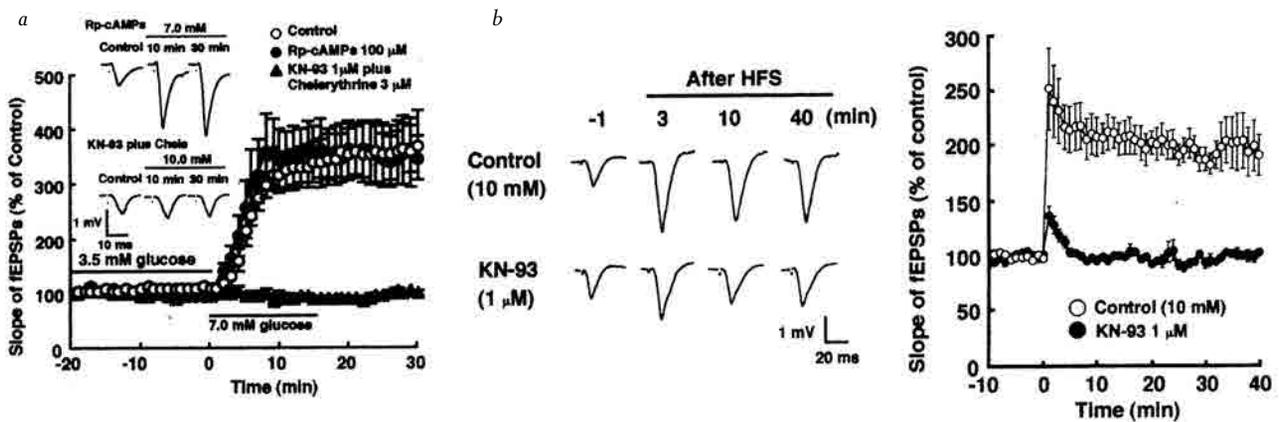
CA1 (at 40 min after stimulation:  $103,4 \pm 4,7\%$  of the baseline,  $n=4$  from 4 rats) (Fig. 6b).

### Discussion

Experiments in humans and rodents [26–29] demonstrate that brain glucose levels play a critical role in memory function. Although neuronal intracellular glucose levels are tightly controlled by glucose transport through surrounding astrocytes, extracellular glucose levels fluctuate with blood levels. In human subjects undergoing surgery, extracellular glucose levels fluctuate from 0,8 mmol/l at normal blood glucose (5,5 mmol/l), to 1,6 mmol/l at high blood glucose (11,5 mmol/l) and 0,3 mmol/l at low blood glucose (3,0 mmol/l) [30]. More dramatic changes in extracellular glucose levels from 2,1 to 8,7 mmol/l occur in the brains of Sprague-Dawley rats in conditions ranging from normal to hyperglycemic [31]. Interestingly, in Sprague-Dawley rats, investigators have observed a rapid, 30% reduction in hippocampal extracellular glucose

release from presynaptic terminals through enhanced phosphorylation of synapsin I (Ser-603), a presynaptic CaMKII substrate [33]). This observation is consistent with a decrease in tetanic on-pair-pulse facilitation in the hippocampal CA1 region. As described previously, the decrease in the ratio of paired-pulse facilitation was due to increased fEPSPs induced by first triggered stimulation [34]. Thus, increased CaMKII-induced synapsin I phosphorylation possibly mediates increased transmitter release from CA1 presynaptic terminals [22]. Kamal et al. [34] also reported dose-dependent facilitation of fEPSPs by increased extracellular glucose. In this context, facilitation of transmitter release is positively correlated with improved learning and memory processes [22, 23].

We previously reported that increased CaMKII auto-phosphorylation and synapsin I phosphorylation are closely associated with LTP induction and maintenance in



**Fig. 6.** Inhibition of CaMKII and PKC, but not PKA, block enhanced fEPSPs in CA1 seen following increased extracellular glucose, and CaMKII inhibitors block LTP in the presence of elevated glucose. *a* — KN-93, a CaMKII inhibitor, at 1  $\mu$ M, combined with chelerythrine, a PKC inhibitor, at 3  $\mu$ M, completely block fEPSPs seen following increasing extracellular glucose from 3,5 to 7,0 mM in the CA1. Treatment with Rp- cAMPs, a PKA inhibitor, at 100  $\mu$ M, had no effect. *b* — typical example of effect of 1  $\mu$ M KN-93 on fEPSPs in the CA1 region following HFS at 3,5 and 10,0 mM extracellular glucose. KN-93 completely blocks LTP in the CA1 region following HFS when extracellular glucose is increased from 3,5 to 10,0 mM.

within 5 min of the start of an alternation task in a four-arm maze, and glucose levels rapidly return to the basal values at the end of behavioral task [32]. However, the pathophysiological relevance of such glucose level fluctuations has not been documented. In addition, neuronal mechanisms underlying cognitive enhancement by elevated brain glucose remain unclear. Therefore, we closely analyzed the effects of increased glucose on synaptic plasticity-related protein kinase activity and LTP induction in the hippocampal CA1 region.

Our findings demonstrate that enhanced synaptic efficacy occurs in the presence of increased extracellular glucose and that glucose-induced synaptic potentiation is associated with CaMKII and PKC activation in the rat hippocampal CA1 region. Furthermore, we found that enhanced CaMKII activity likely promotes transmitter

release from presynaptic terminals through enhanced phosphorylation of synapsin I (Ser-603), a presynaptic CaMKII substrate [33]). This observation is consistent with a decrease in tetanic on-pair-pulse facilitation in the hippocampal CA1 region. As described previously, the decrease in the ratio of paired-pulse facilitation was due to increased fEPSPs induced by first triggered stimulation [34]. Thus, increased CaMKII-induced synapsin I phosphorylation possibly mediates increased transmitter release from CA1 presynaptic terminals [22]. Kamal et al. [34] also reported dose-dependent facilitation of fEPSPs by increased extracellular glucose. In this context, facilitation of transmitter release is positively correlated with improved learning and memory processes [22, 23].

We also found increased NMDA and AMPA responses following 7,0 mM glucose exposure. The magnitudes of the membrane potential and resistance remained unchanged in CA1 neurons between 3,5 and 7,0 mM

glucose exposure. Since NMDA receptor activity is required for LTP induction [1, 4, 36] the increased NMDA response seen following 7,0 mM glucose exposure likely mediates enhanced LTP induction. Thus, both presynaptic and postsynaptic activation through CaMKII induced by increased glucose levels could enhance LTP induction. However, further studies are needed to define mechanisms underlying the increased NMDA response observed following glucose elevation.

In addition to CaMKII, PKC is also essential for Hippocampal LTP induction (Collingridge et al., 2004). When extracellular glucose levels were increased from 3,5 to 7,0 mM, PKC $\alpha$  autophosphorylation significantly increased in the CA1 region. Since NR1 phosphorylation by PKC up-regulates NMDA receptor function [20, 21], that activity likely accounts for LTP enhancement. However, PKC $\alpha$  activity was not further increased by HFS capable of inducing LTP. Thus

PKC $\alpha$  activation by 7,0 mM glucose exposure is likely sufficient to produce LTP in the hippocampal CA1 region. We assessed DARPP-32 phosphorylation as a downstream PKA target (Edwards et al., 2002). DARPP-32 phosphorylation was unchanged by high glucose levels, suggesting that PKA is not required for enhancement of synaptic activity in CA1 by elevated glucose. In support of this idea, Rp-cAMPs, a specific PKA inhibitor, had no effect on enhancement of fEPSPs by elevating extracellular glucose from 3,5 to 7,0 mM in CA1 (Fig. 6a).

In summary, we conclude that increased brain glucose levels directly modulate both presynaptic and postsynaptic activities through activation of CaMKII and PKC but not PKA in the hippocampal CA1 region. Our findings support the idea that CaMKII but not PKC is essential for LTP induction in the hippocampal CA1 region.

## References

1. Bliss T. V., Collingridge G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus // *Nature*.— 1993.— Vol. 361.— P. 31–39.
2. Danysz W., Zajackowski W., Parsons C. G. Modulation of learning processes by ionotropic glutamate receptor ligands // *Behav. Pharmacol.*— 1995.— Vol. 6.— P. 455–474.
3. Malenka R. C. Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD // *Cell*.— 1994.— Vol. 78.— P. 535–538.
4. Harris E. W., Ganong A. H., Cotman C. W. Long term potentiation in the hippocampus involves activation of N-methyl-D-aspartate receptors // *Brain Res.*— 1984.— Vol. 323.— P. 132–137.
5. Fukunaga K., Goto S., Miyamoto E. Immunohistochemical localization of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II in rat brain and various tissues // *J. Neurochem.*— 1988.— Vol. 51.— P. 1070–1078.
6. Fukunaga K., Soderling T. R., Miyamoto E. Activation of Ca/calmodulin-dependent protein kinase II and protein kinase C by glutamate in cultured hippocampal neurons // *J. Biol. Chem.*— 1992.— Vol. 267.— P. 22527–22533.
7. Fukunaga K., Stoppini L., Miyamoto E., Muller D. Long-term potentiation is associated with an increased activity of Ca/calmodulin-dependent protein kinase II // *J. Biol. Chem.*— 1993.— Vol. 268.— P. 7863–7867.
8. Fukunaga K., Muller D., Miyamoto E. Increased phosphorylation of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II and its endogenous substrates in the induction of long term potentiation // *J. Biol. Chem.*— 1995.— Vol. 270.— P. 6119–6124.
9. Hudman A., Schulman H. Neuronal Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II: the role of structure and autoregulation in cellular function // *Ann. Rev. Biochem.*— 2002.— Vol. 71.— P. 473–510.
10. Lisman J., Schulman H., Cline H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioral memory // *Nat. Rev. Neurosci.*— 2002.— Vol. 3.— P. 175–190.
11. Lledo P. M., Hjelmstad G. O., Mukherji S., Soderling T. R., Malenka R. C., Nicoll R. A. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*— 1995.— Vol. 92.— P. 11176–11179.
12. Wang J. H., Kelly P. T. Postsynaptic injection of Ca<sup>2+</sup>/CaM induces synaptic potentiation requiring CaMKII and PKC activity // *Neuron*.— 1995.— Vol. 15.— P. 443–452.
13. Barria A., Muller D., Derkach V., Griffith L. C., Soderling T. R. Regulatory phosphorylation of AMPA-type glutamate receptor by CaMKII during long-term potentiation // *Science*.— 1997.— Vol. 276.— P. 2042–2045.
14. Giese R. V., Fedorov N. B., Filipkowski R. K., Silva A. J. Autophosphorylation of Thr286 of the  $\alpha$  calcium/calmodulin kinase II in LTP and learning // *Science*.— 1998.— Vol. 279.— P. 370–373.
15. McGlade-McCullon E., Yamamoto H., Tan S. E., Brickey D. A., Soderling T. R. Phosphorylation and regulation of glutamate receptors by calcium/calmodulin dependent protein kinase II // *Nature*.— 1993.— Vol. 362.— P. 640–642.
16. Shi S. H., Hayashi Y., Petralia R. S., Zaman S. H., Wenthold R. J., Svoboda K., Malinow R. Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation // *Science*.— 1999.— Vol. 284.— P. 1811–1826.
17. Poncer J. C., Esteban J. A., Malinow R. Multiple mechanism for the potentiation of AMPA receptor-mediated transmission by  $\alpha$ -Ca<sup>2+</sup>/calmodulin dependent protein kinase II // *J. Neurosci.*— Vol. 22.— P. 4406–4411.

18. Song I., Huganir R. L. Regulation of AMPA receptor during synaptic plasticity // Trends Neurosci. — 2002. — Vol. 25. — P. 578–588.
19. Collingridge G. L., Isaac J. T., Wang Y. T. Receptor trafficking and synaptic plasticity // Nat. Rev. Neurosci. — 2004. — Vol. 5. — P. 952–962.
20. Tingley W. G., Roche K. W., Thompson A. K., Huganir R. L. Regulation of NMDA receptor phosphorylation by alternative splicing of the C-terminal domain // Nature. — 1993. — Vol. 364. — P. 70–73.
21. Tingley W. G., Ehlers M. D., Kameyama K., Doherty C., Ptak J. B., Riley C. T., Huganir R. L. Characterization of protein kinase A and protein kinase C phosphorylation of the N-methyl-D aspartate receptor NR1 subunit using phosphorylation site-specific antibodies // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 5157–5166.
22. Manabe T., Wyllie D. J., Perlcel D. J., Nicoll R. A. Modulation of synaptic transmission and long-term potentiation: effects on paired-pulse facilitation and EPSC variance in the CA1 region of the hippocampus // J. Neurophysiol. — 1993. — Vol. 70. — P. 1451–1459.
23. Manabe T., Noda Y., Mamiya T., Katagiri H., Houtani T., Nishi M., Noda T., Takahashi T., Sugimoto T., Nabeshima T., Takeshima H. Facilitation of long-term potentiation and memory in mice lacking nociceptin receptors // Nature. — 1998. — Vol. 394. — P. 577–581.
24. Sieber F. E., Traystman R. J., Brown P. R., Martin L. J. Protein kinase C expression and activity after global incomplete cerebral ischemia in dogs // Stroke. — 1998. — Vol. 29. — P. 1445–1452.
25. Frey U., Huang Y. Y., Kandel E. R. Effects of camp stimulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons. Science. — 1993. — Vol. 260. — P. 1661–1664.
26. Gold P. E. Glucose modulation of memory storage processing // Behav. Neural. Biol. — 1986. — Vol. 45. — P. 342–349.
27. Messier C., Write N. M. Memory impairment by glucose, fructose, and two glucose analogs: a possible effect on peripheral glucose transport // Behav. Neural. Biol. — 1987. — Vol. 48. — P. 104–127.
28. Hall J. L., Gonder-Frederick L. A., Chewing W. W., Silveira J., Gold P. E. Glucose enhancement of performance on memory tests: you and aged humans // Neuropsychologia. — 1989. — Vol. 27. — P. 1129–1138.
29. Manning C. A., Ragozzino M. E., Gold P. E. Glucose enhancement of memory in patients with Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. — 1993. — Vol. 14. — P. 523–528.
30. Abi-saab W. M., Maggs D. G., Jones T., Jacob R., Srihara V., Thompson J., Kerr D., Leone P., Krystal J. H., Spencer D. D., Doring M. J., Sherwin R. S. Striking differences in glucose and lactate levels between brain extracellular fluid and plasma in conscious human subjects: effects of hyperglycemia and hypoglycemia // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2002. — Vol. 22. — P. 271–279.
31. Jacob R. J., Fan X., Evans M. L., Dziura J., Shewin R. S. Brain glucose levels are elevated in chronically hyperglycemic diabetic rats: no evidence for protective adaptation by the blood brain barrier // Metabolism. — 2002. — Vol. 51. — P. 1522–1524.
32. McNay E. C., Fries T. M., Gold P. E. Decreases in rat extracellular hippocampal glucose concentration associated with cognitive demand during spatial task // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97. — P. 2881–2885.
33. Yamagata Y. New aspects of neurotransmitter release and exocytosis: dynamic and differential regulation of synapsin I phosphorylation by acute neuronal excitation in vivo // J. Pharmacol. Sci. — 2003. — Vol. 93. — P. 22–29.
34. Kamal A., Spoelstra K., Biessels G. J., Urban I. J., Gispen W. H. Effects of changes in glucose concentration on synaptic plasticity in hippocampal slices // Brain Res. — 1999. — Vol. 84. — P. 238–242.
35. Derkach V., Barria A., Soderling T. R. Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-kinase II enhances channel conductance of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate type glutamate receptors // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 3269–3274.
36. Mulkey R. M., Malenka R. C. Mechanisms underlying induction of homosynaptic long-term depression in area CA1 of the hippocampus // Neuron. — 1992. — Vol. 9. — P. 967–975.
37. Edwards S., Simmons D. L., Galindo D. G., Doherty J. M., Scott A. M., Hugnes P. H., Wilcox R. E. Antagonistic effects of dopaminergic signaling and haloperidol on protein kinase A-mediated phosphorylation of DARPP-32 and the NR1 subunit of the NMDA receptors // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2002. — Vol. 26. — P. 173–180.

Поступила в редакцию: 02.02.2015 г.

Контакт: Yutaka Oomura, y\_oomura25@hotmail.com

#### Author:

Yutaka Oomura — professor, Department of Integrated Physiology Faculty of Medicine, Kyushu University Fukuoka, Japan.

**Наши подписные индексы:**

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616.27-006.48(075.4)

## НЕЙРОНАЛЬНЫЙ ЯДЕРНЫЙ АНТИГЕН NeuN — ПОКАЗАТЕЛЬ СОХРАННОСТИ НЕРВНОЙ ТКАНИ И ПРИГОДНОСТИ ЕЕ ДЛЯ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

*Е. Г. Сухорукова, О. В. Кирик, Н. М. Зеленкова, Д. Э. Коржевский*  
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

## NEURONAL NUCLEAR ANTIGEN NeuN AS AN INDICATOR OF THE NERVOUS TISSUE PRESERVATION AND SUITABILITY FOR IMMUNOCYTOCHEMICAL STUDY

*E. G. Sukhorukova, O. V. Kirik, N. M. Zelenkova, D. E. Korzhevskii*  
Institute of Experimental Medicine, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

При проведении гистологического исследования органов нервной системы нередко изучению подвергается материал, полученный при аутопсии, архивный материал или материал из тканевых банков. Данный материал не стандартизирован и существенно отличается от материала, получаемого от лабораторных животных. Для определения возможности иммуноцитохимического исследования такого материала необходимо выработать критерии его пригодности. Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности использования иммуноцитохимической реакции на белок ядер нервных клеток — NeuN — в качестве внутреннего критерия, позволяющего оценить сохранность антигенов нервной ткани и определить пригодность материала для дальнейшего исследования. На основании проведенной работы сделан вывод о том, что иммуноцитохимическая реакция на нейрональный ядерный антиген NeuN может быть использована в качестве индикатора сохранности быстроразрушающихся антигенов и определения пригодности нейрогистологического материала для диагностического исследования с использованием методов иммуногистохимии.

**Ключевые слова:** нейрогистология, человек, иммуногистохимическая диагностика, NeuN.

The material obtained in necropsy as well as archival specimens and those obtained from tissue banks is often used in histological studies of the nervous system organs. This material is not standardized and differed essentially from that obtained from the laboratory animals. Criteria of suitability are needed to determine the fitness of this material for immunohistochemical investigation. The present study is aimed to evaluate probable application of immunocytochemical marker of the nerve cell nuclear protein NeuN as an interior criterion of preservation of the nervous system antigens and to assess availability of the material for further investigation. The study suggests that the immunocytochemical reaction to neuronal nuclear antigen NeuN can be used as an indicator of preservation of rapidly decomposing antigens and suitability of the neurohistological material for diagnostic studies using immunohistochemical techniques

**Key words:** neurohistology, human, diagnostical immunohistochemistry, NeuN.

**Введение.** В мировой практике при проведении гистологического исследования органов нервной системы человека изучению нередко подвергается материал, полученный при аутопсии, архивный материал (парафиновые блоки) и материал, длительное время хранящийся в специальных хранилищах (тканевых банках) [1–8]. Материал для гистологического исследования, полученный из перечисленных источников, не является строго стандартизированным, поэтому его качество может существенно отличаться от образцов нервной ткани, получаемых от лабораторных животных с соблюдением требований оптимального проведения фиксации и заливки в парафиновую среду. Отказаться от использования в научных исследованиях нестан-

дартного материала невозможно, поскольку большинство случаев, сохраняемых в архивах, являются уникальными, а доступность для научного исследования органов и тканей человека ограничена.

При проведении нейрогистологического исследования всегда большое внимание уделялось сохранности биологического материала, для чего рекомендовалась ранняя фиксация (до 12 ч после констатации смерти [9]). Однако иммуноцитохимическое исследование может быть выполнено и в более поздние сроки посмертной фиксации [10]. Широкое внедрение иммуноцитохимических подходов в практику судебно-медицинского гистологического исследования [11–14] свидетельствует о возможности успеш-

ного использования иммуногистохимического анализа нестандартизированного (в плане сроков фиксации) посмертного материала. Однако нерешенным остается вопрос о возможности неверной трактовки нераспознанных артефактов, что при недостаточном опыте в применении новых диагностических технологий представляется актуальным. Тем более что внутренние критерии пригодности материала для иммуноцитохимического исследования четко не определены.

Цель настоящего исследования состояла в изучении возможности использования иммуноцитохимической реакции на белок ядер нервных клеток — NeuN — в качестве внутреннего контроля, позволяющего оценить сохранность антигенов нервной ткани и определить пригодность материала для дальнейшего исследования. Однако при интерпретации результатов использования этого маркера следует помнить, что существуют типы нейронов, в ядрах которых белок NeuN отсутствует. Так, к нейронам, в норме не синтезирующим NeuN, относятся клетки Кахаля–Ретциуса в неокортексе, некоторые клетки мозжечка (клетки Пуркинье, корзинчатые и звездчатые клетки, клетки Гольджи, униполярные щетинковые нейроны, клетки Лугаро, нейроны зубчатого ядра), нейроны нижних оливок, митральные клетки обонятельных луковиц, клетки внутреннего ядерного слоя сетчатки, клетки ганглиев симпатического ствола, гамма-мотонейроны в спинном мозге [15].

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования служили фрагменты коры мозжечка человека ( $n=10$ , мужчины и женщины; возраст от 23 до 73 лет) из архива отдела общей и частной морфологии ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН.

Исследованный материал был фиксирован в различных фиксирующих средах: формалине, этаноле и цинк-этанол-формальдегиде, который является наиболее предпочтительным фиксатором для иммуногистохимических исследований [16]. Затем он был обезвожен и залит в парафин по общепринятой методике. Из архивных блоков готовили срезы толщиной 5 мкм. Выявление ядерного белка NeuN и кальций-связывающего белка кальбиндина осуществляли при помощи моноклональных (клон А60) мышинных антител (Chemicon, США; разведение 1:400) и моноклональных (клон СВ-955) мышинных антител (Sigma, США; разведение 1:900) соответственно. В качестве вторичных антител использовали набор MACH2 Universal HRP Polymer Kit (Biocare medical, США). Для визуализации продукта иммуноцитохимической реакции использовали хромоген DAB+ (Dako, Дания).

Контрольные препараты окрашивали с использованием классических нейрогистохимических методов Ниссля и Клувера–Баррера [17].

После проведения иммуногистохимических реакций часть срезов подкрашивали астровым синим (Merck, Германия) или квасцовым гематоксилином. Анализ полученных препаратов и фотосъемку выполняли, используя микроскоп Leica DM750 и цифровую фотокамеру ICC50 (Leica, Германия). Сканирование гистологических препаратов проводили с использованием сканера Epson perfection V500 PHOTO (Seiko Epson Corporation, Япония).

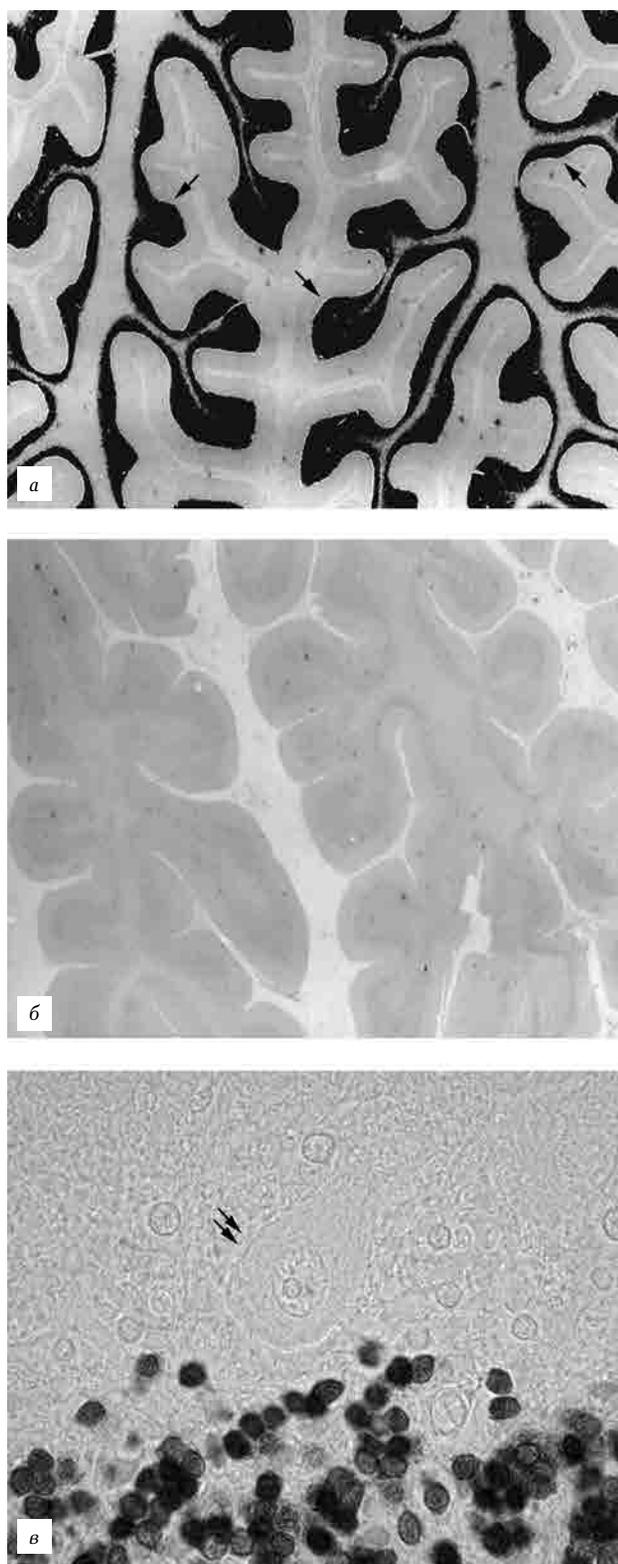
**Результаты и их обсуждение.** В результате окраски препаратов коры мозжечка по Ниссля и Клуверу–Баррера во всех случаях обнаружено, что цитоархитектоника, характерная для интактной коры мозжечка, была сохранена. Окраска клеток Пуркинье во всех случаях свидетельствовала о приемлемом для гистологического исследования качестве препаратов. В большинстве клеток Пуркинье отчетливо выявлялась хроматофильная субстанция. Четко определялись сморщенные нейроны и нейроны с проявлениями хроматолиза. В девяти из исследованных случаев ядра клеток-зерен были окрашены четко и не имели признаков распада, который характерен для поврежденных и аутолитически измененных структур. В одном из случаев зарегистрировано разрушение части клеток-зерен. У многих из сохранившихся нейронов зернистого слоя наблюдались признаки деформации клеточного ядра и кариопикноз. В нейропиле зернистого слоя коры мозжечка присутствовали мелкие базофильные тельца.

При проведении иммуноцитохимической реакции на белок NeuN было обнаружено, что в большей части препаратов (семь случаев) интенсивно окрашивались ядра клеток-зерен и единичные ядра клеток, сходные по размерам с ядрами нейронов зернистого слоя, но расположенные в молекулярном слое коры и в белом веществе. При этом слой клеток-зерен отчетливо контурировался на неподкрашенных препаратах, сканированных с малым увеличением (рис. 1). Реакция в клетках Пуркинье отсутствовала (см. рис. 1, в и рис. 2). Неспецифическая фоновая реакция не определялась.

В одном случае окраска ядер зернистых нейронов была неравномерной. Встречались нейроны как с интенсивной реакцией ядра клетки на NeuN, так и со слабой. Имелся слабый неспецифический фон.

В двух случаях специфическая окраска клеток-зерен и клеток молекулярного слоя отсутствовала (существенно не отличалась от фоновой реакции). Один из последних случаев был именно тот, в котором наблюдались признаки деструкции клеток-зерен, выявленные при обзорных нейрогистохимических окрасках.

Проведение контрольной иммуногистохимической реакции на кальбиндин, который в коре мозжечка служит селективным маркером клеток Пуркинье [1], пока-

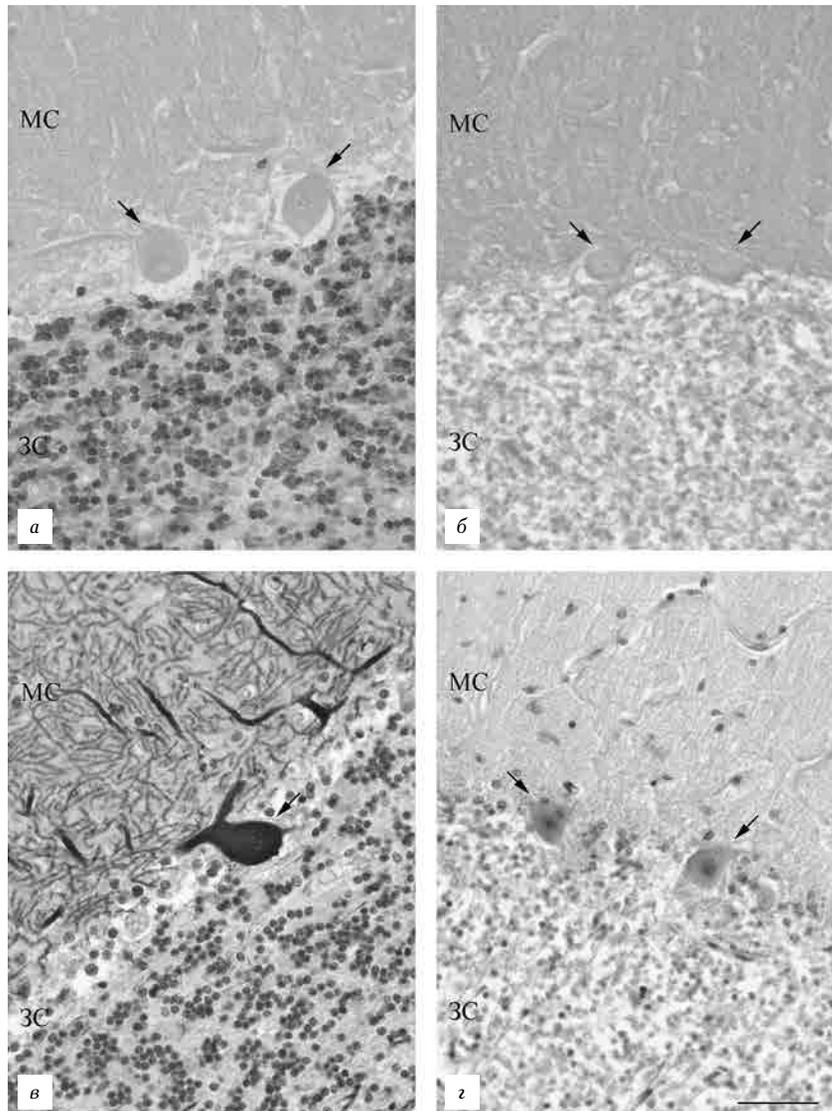


**Рис. 1.** Фрагменты коры мозжечка человека: *а* — хорошая сохранность реакции на NeuN; *б* — полное отсутствие реакции на NeuN; *в* — участок коры мозжечка при большом увеличении. Единичными стрелками отмечен иммунопозитивный слой ядер клеток-зерен. Двойной стрелкой отмечена иммунонегативная клетка Пуркинье, в ядре которой не содержится белок NeuN. Иммуноцитохимическая реакция на белок NeuN без подкраски. Изображение получено путем сканирования исходных препаратов, ув. 8 (*а, б*). Ув. 1000 (*в*).

зало, что в случаях с ослабленной или отсутствующей реакцией на NeuN, реакция на кальбиндин в подавляющем большинстве клеток Пуркинье отсутствует (см. рис. 1, *в* и рис. 2). В случаях с четкой равномерной и интенсивной реакцией нейронов зернистого слоя на NeuN клетки Пуркинье и их отростки проявляют интенсивную и селективную реакцию на кальбиндин.

Известно, что ядерный белок NeuN является общенейрональным дифференцировочным маркером [15, 18] и, несмотря на высокую чувствительность к перефиксации [19] и аутолизу [20], широко используется в исследованиях органов нервной системы человека [21–24]. Именно высокая чувствительность антигенных детерминант NeuN к аутолизу и явилась основанием для проверки реакции на NeuN в качестве индикатора сохранности нестандартизированного материала и пригодности его для иммуноцитохимического исследования. В качестве альтернативного теста была использована реакция на кальбиндин — конститутивный белок клеток Пуркинье мозжечка млекопитающих и человека [1].

Результаты исследования показали, что в части случаев, которые по морфологическим критериям могут казаться пригодными для иммуноцитохимического исследования, реакция на белок NeuN исчезает. В этих же случаях наблюдается и исчезновение реакции на кальбиндин в клетках Пуркинье. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования тест-реакции на ядерный антиген нервных клеток NeuN при первичной селекции материала для проведения развернутого иммуногистохимического исследования с использованием других маркеров. Возможна также и ретроспективная оценка адекватности результатов иммуногистохимических реакций при проведении проверки сохранности антигенных детерминант белка NeuN в архивном материале. Предложенный метод представляет особую актуальность в том случае, когда результаты реакции на изучаемые антигены могут трактоваться двояко и существует гипотетическая возможность того, что не совсем адекватная реакция связана с начальными посмертными изменениями в антигенных характеристиках нервной ткани. Отсутствие в этом случае реакции на белок NeuN в нейронах, для которых она обычно положительная, будет однозначно свидетельствовать о необходимости исключения данного материала из анализа. В практическом отношении, с учетом возрастающего числа работ по иммуногистохимическому исследованию материала судебно-медицинских вскрытий, такой контроль поможет исключить ошибки гистологической диагностики (особенно в случаях, когда точно не известно время наступления смерти). Удобство предлагаемого способа состоит в том, что при использова-



**Рис. 2.** Кора мозжечка человека. Хорошая сохранность реакции на NeuN (а) и на кальбиндин (в); полное отсутствие реакции на NeuN (б) и на кальбиндин (г). МС — молекулярный слой коры мозжечка, ЗС — зернистый слой коры мозжечка. Стрелками отмечены клетки Пуркинью. Иммуноцитохимическая реакция на белок NeuN с подкраской астровым синим (а, б) и на кальбиндин с подкраской гематоксилином (в, г). Масштабный отрезок равен 50 мкм.

нии срезов мозжечка можно оценить результаты теста без применения микроскопа и при отсутствии специальных нейростологических навыков. Высокая плотность распределения окрашенных нейронов зернистого слоя коры дает возможность определения присутствия или отсутствия реакции невооруженным глазом.

Таким образом, реакция на нейрональный ядерный антиген NeuN может быть использована при

решении вопроса о пригодности нейростологического материала для иммуноцитохимического исследования в случае необходимости изучения нестандартно фиксированных и полученных из архива объектов.

\* \* \*

*Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект 14-15-00014).*

### Литература

1. Коржевский Д. Э., Гусельникова В. В., Гилерович Е. Г. и др. Применение иммуноцитохимической реакции на кальбиндин для изучения структурной организации дендритов клеток Пуркинью мозжечка человека // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 3. — С. 33–37.
2. Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Сухорукова Е. Г., Сырцова М. А. Микроглия черного вещества головного мозга человека // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 4. — С. 68–72.
3. Сырцова М. А., Колос Е. А., Снегова В. А., Гусельникова В. В. Применение различных флуоресцентных красителей для окраски ядер клеток в фиксированном биологическом материале // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 2. — С. 34–39.

4. Гилерович Е. Г., Григорьев И. П., Кирик О. В. и др. Распределение нейроглобина в коре мозжечка человека (иммуногистохимическое исследование) // Морфология. — 2014. — Т. 146, № 4. — С. 75–77.
5. Ravid R., Ferrer I. Brain banks as key part of biochemical and molecular studies on cerebral cortex involvement in Parkinson's disease // FEBS J. — 2012. — Vol. 279, № 7. — P. 1167–1176.
6. Samarasekera N., Al-Shahi Salman R., Huitinga I. et al. Brain banking for neurological disorders // Lancet Neurol. — 2013. — Vol. 12, № 11. — P. 1096–10105.
7. Rosoklija G. B., Petrushevski V. M., Stankov A. et al. Reliable and durable Golgi staining of brain tissue from human autopsies and experimental animals // J. Neurosci. Methods. — 2014. — Vol. 230. — P. 20–29.
8. Sutherland G. T., Sheedy D., Kril J. J. Using autopsy brain tissue to study alcohol-related brain damage in the genomic age // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2014. — Vol. 38, № 1. — P. 1–8.
9. Белецкий В. К. Методика микроскопического исследования нервной системы. — М.: Крестьянская газета, 1939. — 112 с.
10. Lyck L., Dalmau I., Chemnitz J., Finsen B., Schröder H. D. Immunohistochemical markers for quantitative studies of neurons and glia in human neocortex // J. Histochem. Cytochem. — 2008. — Vol. 56, № 3 — P. 201–221.
11. Сухорукова Е. Г., Коржевский Д. Э., Кирик О. В., Коржевская В. Ф. Иммуногистохимическое выявление астроцитов головного мозга при черепно-мозговой травме // Судебно-медицинская экспертиза. — 2010. — Т. 53, № 1. — С. 14–16.
12. Сухорукова Е. Г., Бекоева С. А., Коржевская В. Ф. и др. Диагностические возможности методов иммуногистохимии при гистологическом исследовании сердца // Судебно-медицинская экспертиза. — 2013. — Т. 56, № 4. — С. 38–40.
13. Orihara Y., Ikematsu K., Tsuda R., Nakasono I. Induction of nitric oxide synthase by traumatic brain injury // Forensic Sci. Int. — 2001. — Vol. 123, № 2–3. — P. 142–149.
14. Oehmichen M., Meissner C., von Wurmb-Schwark N., Schwark T. Methodical approach to brain hypoxia/ischemia as a fundamental problem in forensic neuropathology // Leg Med (Tokyo). — 2003. — Vol. 5, № 4. — P. 190–201.
15. Mullen R. J., Buck C. R., Smith A. M. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates // Development. — 1992. — Vol. 116, № 1. — P. 201–211.
16. Коржевский Д. Э., Сухорукова Е. Г., Гилерович Е. Г. и др. Преимущества и недостатки цинк-этанол-формальдегида как фиксатора для иммуноцитохимических исследований и конфокальной лазерной микроскопии // Морфология. — 2013. — Т. 143, № 2. — С. 81–85.
17. Коржевский Д. Э., Гилерович Е. Г., Кирик О. В. и др. Морфологическая диагностика: подготовка материала для морфологического исследования и электронной микроскопии. — СПб: СпецЛит, 2013. — 127 с.
18. Коржевский Д. Э., Петрова Е. С., Кирик О. В. и др. Нейральные маркеры используемые при изучении дифференцировки стволовых клеток // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2010. — Т. 5, № 3. — С. 57–63.
19. Коржевский Д. Э., Гилерович Е. Г., Зинькова Н. Н. и др. Иммуноцитохимическое выявление нейронов головного мозга с помощью селективного маркера NeuN // Морфология. — 2005 — Т. 128, № 5. — С. 76–78.
20. Коржевский Д. Э., Гиляров А. В. Ядерный белок NeuN в амилоидных тельцах головного мозга человека // Морфология. — 2007. — Т. 131, № 2. — С. 75–76.
21. Yang S., Donner L. R. Detection of ganglion cells in the colonic plexuses by immunostaining for neuron-specific marker NeuN: an aid for the diagnosis of Hirschsprung disease // Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. — 2002. — Vol. 10, № 3. — P. 218–220.
22. Gittins R., Harrison P. J. Neuronal density, size and shape in the human anterior cingulate cortex: a comparison of Nissl and NeuN staining // Brain Res. Bull. — 2004. — Vol. 63, № 2. — P. 155–160.
23. Andres M., Andre V. M., Nguyen S. et al. Human cortical dysplasia and epilepsy: an ontogenetic hypothesis based on volumetric MRI and NeuN neuronal density and size measurements // Cereb. Cortex. — 2005. — Vol. 15, № 2. — P. 194–210.
24. Mathern G. W., Andres M., Salamon N. et al. A hypothesis regarding the pathogenesis and epileptogenesis of pediatric cortical dysplasia and hemimegalencephaly based on MRI cerebral volumes and NeuN cortical cell densities // Epilepsia. — 2007. — Vol. 48, Suppl 5. — P. 74–78.

Поступила в редакцию: 03.02.2015 г.

Контакт: Сухорукова Елена Геннадьевна, len48@inbox.ru

#### Сведения об авторах:

Коржевский Дмитрий Эдуардович — д. м. н., заведующий Лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия, dek2@yandex.ru, iemmorphol@yandex.ru, тел.: (812) 234-24-38;

Сухорукова Елена Геннадьевна — к. м. н., старший научный сотрудник Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия, len48@inbox.ru, тел.: (812) 234-24-38;

Кирик Ольга Викторовна — к. б. н., старший научный сотрудник Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия, olga\_kirik@mail.ru, тел.: (812) 234-24-38;

Зеленкова Нина Михайловна — инженер Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия, iemmorphol@yandex.ru, тел.: (812) 234-24-38.

УДК 616.314.2-002

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ ПРОЦЕССА ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ГЕНДЕРНОМ АСПЕКТЕ

*Н. В. Гасюк, Г. А. Ерошенко*

Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Тернополь, Украина  
Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава, Украина

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE COURSE OF BUCCAL EPITHELIUM DIFFERENTIATION AS RELATED TO GENDER

*N. V. Gasyuk, G. A. Yeroshenko*

Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine  
Ukrainian Medical Dental Academy, Poltava, Ukraine

© Н. В. Гасюк, Г. А. Ерошенко, 2015 г.

Слизистая оболочка полости рта является отражением патологических процессов пищеварительного канала, иммунного статуса организма, общего уровня активности и пролиферации клеточных систем. Целью данного исследования стало определение особенностей течения процессов дифференциации буккального эпителия в гендерном аспекте. Материалом для исследования служил буккальный эпителий, забранный у 50 лиц обоих полов, молодого возраста. Буккальный эпителий забирали шпательом с последующим переносом на предметное стекло и высушиванием при открытом доступе воздуха в течение 3–5 минут. Окраску материала проводили по Гимзе–Романовскому и нитросиним тетразолам, с последующим микроскопическим и морфологическим анализом с учетом процентного соотношения различных форм эпителиоцитов в норме и в гендерном аспекте. Достоверность различий полученных результатов для различных групп определяли с помощью t-критерия Стьюдента. В случаях, когда закон распределения статистически достоверно отличался от нормального, рассчитывали непараметрический критерий (U) Манна–Уитни как непараметрический аналог t-критерия Стьюдента. Определенные различия качественного и количественного состава цитогам, у лиц обоих полов, обусловлены влиянием эстроген-прогестеронового взаимодействия. Главным отличием является наличие единичных парабазальных эпителиоцитов в клеточном составе цитогам лиц женского пола. Соотношение поверхностных эпителиоцитов достоверно больше у женщин, с параллельным уменьшением количества роговых чешуек, что указывает на преобладание в путях ороговения буккального эпителия лиц женского пола механизмов апоптоза — генетически детерминированной гибели клеток.

**Ключевые слова:** клетки эпителия, ядро, ороговение.

Oral mucosa reflects the conditions of the digestive tract and immune system and the general levels of activity and proliferation of body cell populations. The objective of the present study was to assess the processes of cell differentiation in the buccal epithelium as they relate to gender. Buccal epithelium from 50 young male and female subjects were taken with spatulas, transferred to microscope slides, dried in open air for 3 to 5 minutes, stained using Giemsa-Romanowsky method or with nitroblue tetrazolium, and then subjected to morphologic and microscopic examinations to define the ratios of different forms of epithelial cells as they depend of donor's gender and condition. The significance of differences between the groups of study subjects was estimated using Student's t-test. In cases where the distributions of parameters were significantly different from normal, the nonparametric Mann-Whitney U-test was used instead of t-test. Some of intersex differences found in the qualitative and quantitative composition of cell populations are attributable to estrogen-progestin interactions. The main specific feature of females is the presence of rare parabasal epithelial cells in cell populations. The proportion of surface epithelial cells in females is significantly increased in parallel with decreased squamous scales suggesting the predominance of apoptosis, the genetically determined cell death, in buccal epithelium keratinization pathways in females.

**Key words:** epithelial cells, nucleus, keratinization.

**Введение.** Слизистая оболочка полости рта является индикатором оценки патологических процессов пищеварительного канала, иммунного статуса

организма, общего уровня активности и пролиферации клеточных систем [1].

Изменения слизистой оболочки, диагностированные на стоматологическом приеме могут носить

общий или специфический характер. Однако в большинстве случаев диагностика первичных и вторичных поражений слизистой оболочки полости рта осложняется, поскольку клиническая картина неспецифична и часто нивелируется дополнительными неблагоприятными местными — недостаточная гигиена, травма, вторичная инфекция и общими — гиповитаминозы, соматическая патология факторами [2, 3].

Для постановки правильного диагноза необходим комплекс дополнительных методов исследования [4].

Актуальным является цитологический метод, позволяющий при минимальных времени и инвазивности установить достоверно точный диагноз путем определения нарушения процесса дифференциации эпителия и цитоспецифичности при воспалительных, дистрофических предопухолевых и опухолевых процессах [5–7].

Вызывает клинический и научный интерес характеристика течения процесса дифференциации эпителиальных клеток у мужчин и женщин молодого возраста в норме.

**Целью исследования** стало определение особенностей течения процесса дифференциации буккального эпителия у лиц молодого возраста в гендерном аспекте в условиях нормы.

**Материалы и методы исследования.** Материалом для исследования служил буккальный эпителий, забранный у 50 лиц обоих полов молодого возраста. Критериями отбора для обследования служили: отсутствие патологического процесса слизистой оболочки полости рта и тканей пародонта, вредных привычек и сопутствующей соматической патологии. Эпителий забирался шпателем с последующим переносом на предметное стекло и высушиванием при открытом доступе воздуха в течение 3–5 минут. Окраску материала проводили по Гимзе–Романовскому, с последующим микроскопическим и морфологическим анализом, клеточного состава в пяти полях зрения, с учетом процентного соотношения различных форм эпителиоцитов в норме.

С целью детализации особенностей процесса ороговения, обуславливающий клеточный состав данных цитограмм нами параллельно проведено исследование цитохимической организации и соотношения промежуточных и поверхностных клеток буккального эпителия с помощью реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ).

НСТ-тест характеризует активность ферментов, а именно оксидаз фагосом, дегидрогеназ митохондрий, гликолиза и пентозофосфатного цикла, отражает функциональное состояние клеток. Примененный тест дает информацию о функционировании одного из ключевых ферментов системы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования — никотина-

мид-флавин-аденин-нуклеотидфосфат-оксидазы, отражающей энергетический потенциал клетки.

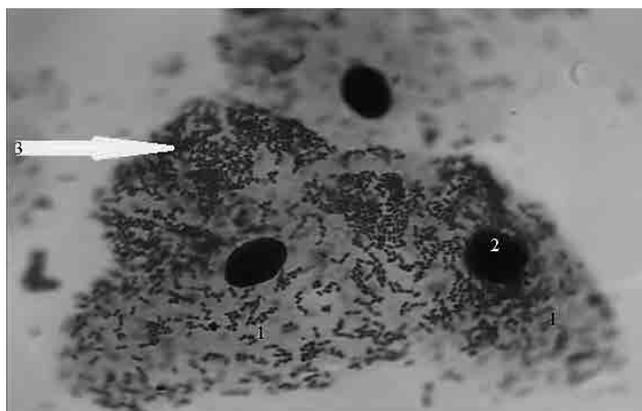
Обычно субстратом для НСТ-теста являются нейтрофильные гранулоциты, но мы применяли данную методику на разных классах эпителиальных клеток. Последние, в случае взаимодействия с цитоплазматическими органеллами буккальных эпителиоцитов, а именно митохондриями, где непосредственным субстратом являются ферменты, которые окрашиваются в синий цвет благодаря восстановительно-окислительным реакциям, что дает возможность оценки, классовой принадлежности клеток и их энергетического потенциала [8].

Статистические методы исследования выполнены в отделе статистических исследований ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МОЗ Украины». Параметрические методы применяли для показателей, распределение которых отвечало требованиям нормальности. Для оценки характера распределения определялись коэффициент асимметрии и эксцесс. Проверку нормальности проводили по тесту асимметрии Шапиро–Уилка. Достоверность различий полученных результатов для различных групп определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при общепринятой в медико-биологических исследованиях вероятности ошибки  $p < 0,05$ . Вероятность ошибки оценивали по таблицам Стьюдента с учетом размера экспериментальных групп. В случаях, когда закон распределения статистически достоверно отличался от нормального, рассчитывали непараметрический критерий (U) Манна–Уитни как непараметрический аналог t-критерия Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.**

Клеточный состав цитограмм щеки у мужчин при окраске по Гимзе–Романовскому представлен промежуточными ( $92,0 \pm 2,18$ ) и поверхностными клетками ( $4,7 \pm 0,19$ ), а также роговыми чешуйками ( $3,3 \pm 0,14$ ). Несколько другими количественными показателями характеризуется клеточный состав цитограмм у женщин: количество промежуточных клеток составляет  $92,50 \pm 1,01$ , поверхностных —  $4,70 \pm 0,19$ , а роговых чешуек —  $1,0 \pm 0,26$  (рис. 1).

Следует отметить низкий уровень контаминации микроорганизмов на промежуточных и поверхностных эпителиоцитах, в сравнении с цитограммами лиц женского пола, а в ряде цитограмм полное отсутствие адгезии микроорганизмов на поверхности клеток данных классов. Промежуточные клетки, у обоих полов характеризуются сравнительно большими размерами, ядрами округлой или овальной формы с везикулами и хорошо выраженными комоч-



**Рис. 1.** Цитограмма щеки женщины. Окраска по Гимзе-Романовскому. Увеличение  $\times 1000$ . 1 — промежуточные эпителиоциты; 2 — центрически размещенные ядра; 3 — адгезия промежуточными эпителиоцитами кокковой микрофлоры.

ками хроматина. Форма клеток полигональная, цитоплазма слабо-базофильная. Расположение клеток преимущественно скупенное (рис. 2).



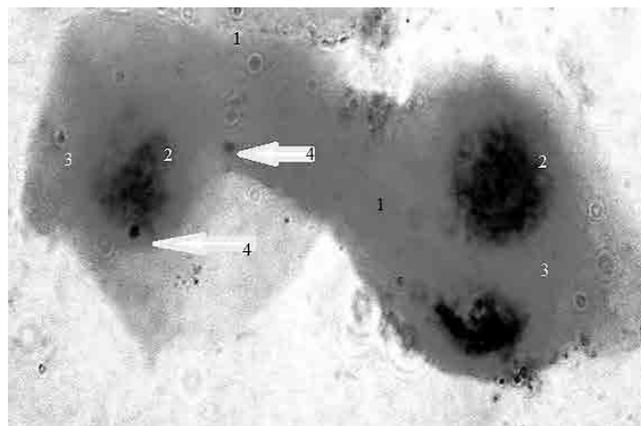
**Рис. 2.** Цитограмма щеки мужчины. Окраска по Гимзе-Романовскому. Увеличение  $\times 1000$ . 1 — промежуточная клетка (слабо-базофильная); 2 — ядро промежуточной клетки; 3 — поверхностные клетки; 4 — пикнотическое ядро поверхностной клетки.

Следует заметить, что промежуточные эпителиоциты составляют абсолютное большинство клеточных элементов в цитологических препаратах обследованных обоих полов.

Определение наличия зерен гликогена в цитоплазме промежуточных эпителиоцитов щеки обследованного контингента лиц, подтверждает результаты исследования предшественников [9] относительно способности многослойного плоского эпителия человека к синтезу и накоплению большого количества данного метаболита.

Обычно, зерна гликогена в виде азу-положительных гранул накапливаются в цитоплазме клеток промежуточного слоя, однако иногда гранулы визуализируются и в поверхностных эпителиоцитах. При этом

то, что цитоплазма характеризуется ШИК-положительной реакцией, указывает на наличие в ней гликогена, в то время как ядра отличаются рассеянной конденсацией хроматина. НСТ-гранулы в виде голубых скоплений, сохраняются в небольшом количестве (рис. 3).

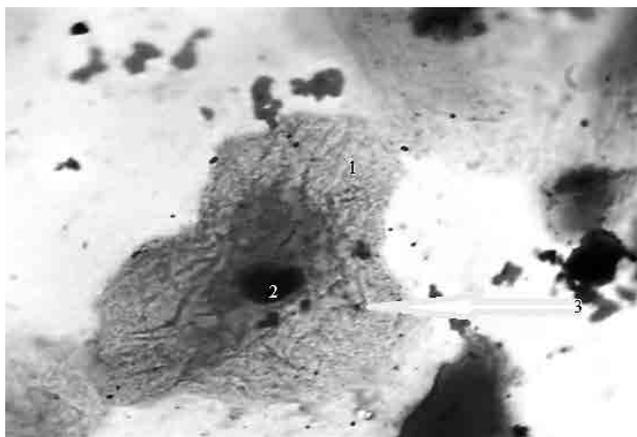


**Рис. 3.** Цитограмма щеки. Окраска: НСТ + реактив Шиффа — йодная кислота. Увеличение  $\times 1000$ . 1 — промежуточные эпителиоциты; 2 — рассеянный хроматин ядер; 3 — ШИК-положительная гомогенная цитоплазма; 4 — НСТ-гранулы.

Поверхностные эпителиоциты имеют большие размеры, чем промежуточные. Форма клеток полигональная, в цитоплазме визуализируются мелкие гранулы кератогиалина, ядра небольших размеров, в основном четко округлые, иногда овальные темные — пикнотические. Цитоплазма данных клеток слабо-базофильная, однако встречаются эпителиоциты с эозинофилией цитоплазмы. В ядрах часто визуализируются мелкие неокрашенные вакуоли, отмечается кариолизис, кариопикноз и кариорексис. В результате фрагменты ядра полностью элиминируются из цитоплазмы. Расположение поверхностных клеток преимущественно разрозненное. В цитоплазме визуализируются единичные эозинофильные гранулы, что указывает на слабую тенденцию к ороговения данного типа эпителиоцитов и характеризует процесс кератинизации данного вида эпителиоцитов как апоптоз — генетически детерминированную гибель клетки (рис. 4).

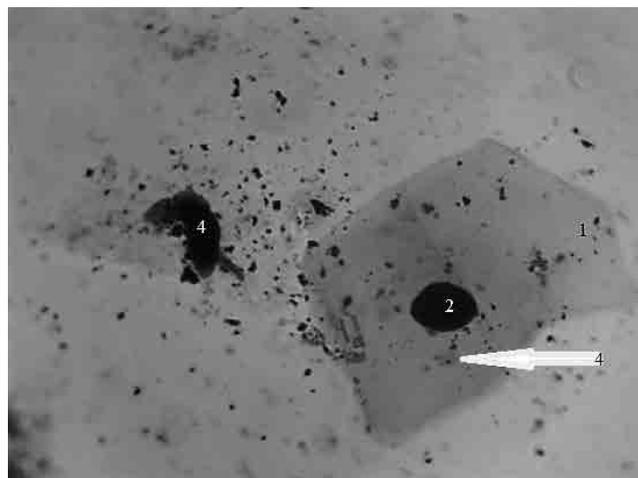
С целью идентификации механизма ороговения эпителия щеки лиц молодого возраста нами проведены цитохимические исследования с применением НСТ-теста. Результаты подтверждают механизмы ороговения эпителия, незавершенным путем, поскольку НСТ-гранулы сохраняются, что свидетельствует о явлениях их физиологического некроза — апоптоза.

В части поверхностных клеток ядра теряют четкость формы и контуров и приобретают вид ядерной тени. В цитоплазме визуализируется единичные азу-положительные гранулы, наличие которых



**Рис. 4.** Цитограмма щеки женщины. Окраска по Гимзе-Романовскому. Увеличение  $\times 1000$ . 1 — поверхностный эозинофильный эпителиоцит; 2 — кариопикноз; 3 — единичные эозинофильные гранулы.

обеспечивается накоплением в них высокоэнергетического углевода гликогена. Интенсивность накопления последнего в буккальных эпителиоцитах значительно ниже у лиц мужского пола по сравнению с идентичными клетками в гендерном аспекте. Однако в цитоплазме хранятся гранулы кератогиа-



**Рис. 5.** Цитограмма щеки мужчины. Окраска по Гимзе-Романовскому. Увеличение  $\times 1000$ . 1 — поверхностный эпителиоцит (эозинофильный); 2 — пикнотическое ядро; 3 — эозинофильные гранулы; 4 — элиминированный фрагмент ядра.

ген-прогестеронового взаимодействия. Достоверным отличием является наличие единичных парабазальных эпителиоцитов в клеточном составе цитограмм лиц женского пола, что определяется фазностью менструального цикла (таблица).

Таблица

**Сравнительная характеристика средних значений процентного соотношения различных классов клеток многослойного плоского эпителия щеки в гендерном аспекте**

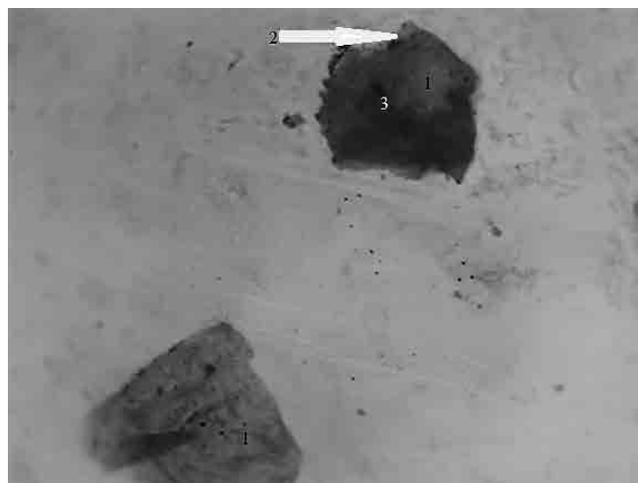
Данные	Клеточный состав цитограмм			
	парабазальные	промежуточные	поверхностные	роговые чешуйки
Данные В.Л. Быкова	0	96	2,5	1,5
Мужчины	0	92,0 $\pm$ 2,18	4,70 $\pm$ 0,19	3,30 $\pm$ 0,14
Женщины	0,99 $\pm$ 0,12	92,50 $\pm$ 1,01	6,70 $\pm$ 0,98*	1,0 $\pm$ 0,26*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

лина и тонофиламентозные сетчатые комплексы, что свидетельствует о поэтапном процессе ороговения данного типа клеток (рис. 5).

Особенностью цитограмм буккального эпителия лиц мужского пола является отсутствие парабазальных клеток, в то время как в цитограммах лиц женского пола единичные визуализируются. Следует отметить наличие в цитограммах незначительного количества роговых чешуек, которые представлены безъядерными структурами, в процессе дифференциации потерявшими ядро. Цитоплазма чешуек буккального эпителия лиц обоего пола характеризуется эозинофилией. При этом количество чешуек у женщин достоверно меньше в сравнении с идентичными у мужчин (рис. 6).

Анализируя качественный и количественный состав цитограмм лиц обоего пола, можно сделать вывод о различиях, обусловленных влиянием эстро-



**Рис. 6.** Цитограмма щеки женщины. Окраска по Гимзе-Романовскому. Увеличение  $\times 1000$ . 1 — роговые чешуйки; 2 — узурированная поверхность плазмолеммы; 3 — «ядерная тень».

**Заключение.** Процентное соотношение промежуточных клеток в гендерном аспекте характеризует норму течения процесса дифференциации эпителия щеки в молодом возрасте. При этом соотношение поверхностных эпителиоцитов достоверно увеличивается у женщин так как ( $p < 0,05$ ), с параллельным уменьшением количества роговых чешуек. Вышеприведенные различия указывают на преимущество

в путях ороговения буккального эпителия лиц женского пола механизмов апоптоза — генетически детерминированной гибели клетки. Достоверное различие в количественных показателях роговых чешуек отображает активность барьерной функции, которая более выражена у лиц мужского пола, за счет дальнейшего процесса десквамации эпителия.

### Литература

1. Заверная А. М., Воловцев А. С., Андрусно Т. Н. Методы оценки и коррекции иммунных нарушений у больных с дистрофически-воспалительными и воспалительно-деструктивными заболеваниями пародонта и слизистой оболочки полости рта // Дентальные технологии. — 2005. — № 5. — С. 13–15.
2. Власова Л. Ф., Непомнящих Л. М., Резникова Е. О. Цитологический анализ поверхностных слоев эпителия слизистой оболочки рта // Бюл. экп. биол. — 2000. — № 1. — С. 113–116.
3. Почтарь В. Н., Левицкий А. П., Завадский В. Е. Клеточный состав мазков со слизистой оболочки полости рта при стоматите // Висник стоматологии. — 2006. — № 3. — С. 19–22.
4. Гасюк Н. В., Бойченко О. Н., Герасименко С. Б. Эпителиоциты ротовой полости как маркеры молекулярно-генетических исследований: [электронный ресурс] // Математическая морфология. Электронный математический медико-биологический журнал. — Т. 12, № 2. — Режим доступа: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-38-html/cont.htm>.
5. Satohisa S., Chiba H., Osanai M. Behavior of tight-junction, adherens-junction and cell polarity proteins during HNF-4alpha-induced epithelial polarization // Exp. Cell. Res. — 2005. — № 310 (1). — P. 66–78.
6. Schmalz G., Schweiki H., Hiller K. A. Release of prostaglandin E2, IL-6 and IL-8 from human oral epithelial culture models after exposure to compounds of dental materials // Eur. J. Oral. Sci. — 2000. — № 108. — P. 442–448.
7. Eriksen H., Dimitrov V., Rohlin M. The oral ecosystem: implications for education // J. Dent. Educ. — 2006. — Т. 10, № 4. — P. 192–196.
8. Пирс Э. Гистохимия. — М., 1962. — 780 с.
9. Быков В. Л. Функциональная морфология эпителиального барьера слизистой оболочки полости рта // Стоматология. — 1997. — № 3. — С. 12–17.

Поступила в редакцию: 28.02.2015 г.

Контакт: Гасюк Наталья Владимировна: [gasyuk.natasha@mail.ru](mailto:gasyuk.natasha@mail.ru)

### Сведения об авторах:

Гасюк Наталья Владимировна — к. м. н., доцент кафедры терапевтической стоматологии Тернопольского государственного медицинского университета им. И. Я. Горбачевского, Тернополь, Украина;

Ерошенко Галина Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии Украинской медицинской стоматологической академии, Полтава, Украина. E-mail: [gala-umsa@mail.ru](mailto:gala-umsa@mail.ru).

**Наши подписные индексы:**

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

## ХРОНИКА СОБЫТИЙ

К 125-летию ИЭМ

УДК 61.091+61.092

### 45 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ СОТРУДНИКОВ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ В АНТАРКТИДЕ

Ю. П. Голиков, А. П. Дыбовский

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

### 45 YEARS OF INVESTIGATIONS OF EMPLOYEES IEM IN ANTARCTICA

Y. P. Golikov, A. P. Dybovsky

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Ю. П. Голиков, А. П. Дыбовский, 2015 г.

Представлена первая часть краткого исторического обзора участия сотрудников Института экспериментальной медицины в советских и российских антарктических экспедициях за минувшие 45 лет. Отмечается последовательность и преемственность работ людей разных поколений, объединенных научным знаком качества — «сделано в ИЭМ».

**Ключевые слова:** Антарктида, история полярной медицины, Институт экспериментальной медицины.

Presented the first part of a brief historical review of the participation of members of the Institute of Experimental Medicine in the Soviet and Russian Antarctic Expedition for the past 45 years. Noted the consistency and continuity of work of people of different generations united scientific seal of quality — «Made in IEM».

**Key words:** Antarctica, history of the polar medicine, Institute of Experimental Medicine.

С момента основания в 1890 г. бывший Императорский Институт экспериментальной медицины — ИЭМ был ориентирован на решение важнейших практических медицинских задач комплексными и даже фундаментальными методами исследования. Зачастую для решения таких задач, организовывались экспедиционные работы в отдаленных районах не только России. Это видно из многочисленных публикаций и отчетов сотрудников, работавших на Кавказе, в Средней Азии, в Монголии, в Персии и т. д.

Во второй половине XX века началась новая волна экспедиций — на ледовый континент. В нынешнем году исполняется 195 лет с момента открытия Антарктиды нашими великими соотечественниками — Фаддеем Фаддеевичем Беллинсгаузеном (1778–1852), и Михаилом Петровичем Лазаревым (1788–1851).

Новый континент долго ждал своего открытия, и еще дольше — освоения. Отечественная медицинская наука в Антарктиде в начальный период (1957–1965) опиралась на опыт советских медиков, полученный в ходе освоения Арктики в 1920–1930 гг. Однако шестой континент предъ-

явил свои собственные требования к человеку, которые не были ранее изучены в Северном полушарии [1]. И поэтому на помощь полярным врачам, по инициативе основателя экологической физиологии в России, действительного члена АМН СССР профессора Дмитрия Андреевича Бирюкова (рис. 1), для изучения особенностей воздействия Антарктиды на человека, и для разработки методов преодоления вредного воздействия геофизических и климатических факторов, в Советскую Антарктическую Экспедицию (САЭ), были направлены исследователи из ИЭМ.

Личность Д. А. Бирюкова — ученого и организатора науки, выдающегося физиолога и прозорливого директора крупнейшего НИИ, широко известна и многократно описана. Здесь мы упомянем лишь то, что он обладал редким даром научного предвидения и востребованности научных направлений. Одним из таких талантливых решений и было решение Д. А. Бирюкова взяться за фундаментальные медицинские исследования в Антарктиде [2].

Судьба не дала Д. А. Бирюкову увидеть зрелые плоды его научной прозорливости, но его смерть в 1969 году не оборвала исследования в Антарктике.



Рис. 1. Директор НИИЭМ АМН СССР, академик АМН СССР, профессор Д. А. Бирюков, 1967 г.

К этому моменту первый «ИЭМовский десант» уже вернулся в Ленинград и приступил к обработке данных, а общее руководство работами и руководство отделом экологической физиологии ИЭМ продолжил его ученик, профессор, член-корреспондент РАМН Николай Николаевич Василевский (рис. 2).



Рис. 2. Профессор Н. Н. Василевский, 1969 г.

Н. Н. Василевский продолжил линию исследовательских работ своего учителя и успешно осуществлял научное руководство антарктическими исследованиями ИЭМ практически весь «советский» период. Обработка научных данных и оформление научных отчетов завершились через 5 лет после последней САЭ, в которой работали сотрудники ИЭМ — в 1994 г. Однако эти исследования, возобновились в 2012 г. уже в Российской Антарктической Экспедиции (РАЭ), о чем будет сказано ниже.

Всего за 45 лет в Антарктиде трудились 14 сотрудников института, из них некоторые побывали в одной экспедиции, и их научная работа никогда больше не была связана с ледовым континентом,

а кто-то посвятил Антарктиде несколько лет жизни. В данной статье будет сделан весьма скромный по объему обзор их деятельности, но мы вспомним всех ИЭМовцев, шагавших по антарктическим ледникам и покорявших Южный полюс.

В январе 1967 г. в Антарктиду на станцию Новолазаревская отправился первый из ИЭМовцев [3] — кандидат медицинских наук Павел Владимирович Бундзен, 1937 г. р. (рис. 3). Оформление его в экспедицию было связано со многими трудностями организационного порядка. Поскольку на тот момент НИИЭМ АМН СССР не получил финансирования для оплаты полярных командировок, П. В. Бундзен отправился (юридически) не как исследователь, а как врач-терапевт Арктического и Антарктического научно-исследовательского института (АНИИ). В его функциональные обязанности входили, прежде всего, обязанности врача станции, что не помешало ему выполнить солидный объем научной работы, отраженной в последующих публикациях [4, 5]. Работа Павла Владимировича была признана успешной, отзывы полярников, отраженные в служебной характеристике АНИИ, носили исключительно положительный характер, и сотрудничество Советской Антарктической Экспедиции (САЭ) и НИИЭМ АМН СССР продолжилось.

В 14-ю САЭ в 1968 г. из ИЭМ в Антарктиду отправились сразу три человека.

В качестве младшего научного сотрудника-биолога станции Мирный едет аспирант Отдела физиологии им. И. П. Павлова Михаил Михайлович Богословский, 1939 г. р. [6].

М. М. Богословский стал первым нашим специалистом в Антарктиде, кто преимущественно занимался именно медицинской наукой [7], а уже в свободное от экспериментов время, как и положено в экспедициях, он участвовал в общих работах, которых у полярников всегда с избытком, невзирая на основную специальность: будь ты доктор или радист, геолог или штурман — приходится и перемещать грузы, и ремонтировать жилище, и пилить снег для превращения его в питьевую воду, и заниматься множеством других дел, о которых на «большой земле» люди даже не подозревают.

Тогда же, в качестве старшего врача станции и физиолога-исследователя, едет опытный доктор, младший научный сотрудник Отдела экологической физиологии, Александр Георгиевич Катрушенко, 1929 г. р. [8]. На плечи А. Г. Катрушенко возлагалась главным образом работа старшего врача станции (на советских станциях круглогодично работают два врача: хирург и терапевт (анестезиолог)). Старший врач несет особую юридическую ответственность, и поэтому

сочетать эту работу с научными исследованиями особенно сложно. Тем не менее, А. Г. Катрушенко успешно справился с поставленной задачей.

В том же 1968 г. в составе 14-й САЭ отправился в Антарктику заниматься лечебным делом и, параллельно с врачебной работой — нейрокибернетикой, Борис Григорьевич Будашевский (отдел экологической физиологии) [9]. Работа Б. Г. Будашевского получила положительную оценку и имела дальнейшее развитие в исследованиях адаптации человека к антарктическим условиям.

В следующем, 1969 году в 15-ю САЭ в качестве врача-физиолога отправился Михаил Викторович Полосатов [10]. Он осуществлял попытку совместить работу врача с изучением физиологической регуляции висцеральных систем у человека в экстремальных условиях. В 1970 году он вернулся в Ленинград и с работой в Антарктике далее связан не был.

Пожалуй, именно с этого времени намечается новое направление в медицинских научных антарктических работах, кардинально отличавший работы ИЭМовцев от остальных исследователей [11]. Начинается длительный и весьма продуктивный (в научном плане) период работ сотрудников ИЭМ на станции Молодежная. Целая плеяда молодых ученых из Отдела экологической физиологии прошла там начальные этапы своей карьеры. Проводился нейрофизиологический анализ индиви-



Рис. 3. С. И. Сороко, 1971 г.

дуальной пластичности центральной и вегетативной систем регуляции при воздействии на человека экстремальных факторов внешней среды.

В антарктических экспедициях продолжил свою научную карьеру ученик Д. А. Бирюкова, а ныне — один из ведущих физиологов страны — Святослав Иосифович Сороко, 1945 г. р. (рис. 3) [12].

В 1971–1973 гг. он работал в составе 17-й САЭ. В свою первую экспедицию он отправился младшим

научным сотрудником — физиологом, имеющим опыт микрофизиологических нейронных исследований [13]. С. И. Сороко впервые провел комплексные исследования с изучением адаптационных перестроек основных анализаторных систем, биоэлектрических процессов мозга, состояния сердечно-сосудистой и мышечной систем, умственной и физической работоспособности, дизадаптационных нарушений, возникающих у полярников в процессе зимовки. Им впервые было показано, что в условиях длительной сенсорной депривации и социальной изоляции чувствительность сенсорных систем не снижается, как предполагали ранее, а наоборот — увеличивается [14]. Кроме этого, снижение порогов температурной чувствительности способствует лучшей защите от обморожений, так как раньше запускаются механизмы защиты и сохранения тепла внутри организма. Проведя в Антарктиде первую экспедицию, С. И. Сороко понял, что эпизодическим изучением проблемы адаптации не решить. Нужны комплексные регулярные исследования. По его инициативе впервые была создана Проблемная комиссия «Адаптация человека в Антарктиде» в рамках Научного совета АН СССР и АМН СССР по физиологии человека. С этого времени Отдел экологической физиологии НИИЭМ АМН СССР становится координатором всех научных медико-физиологических исследований по адаптации человека в Антарктиде [15].

Спустя 7 лет С. И. Сороко в составе 24-й САЭ уже старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук и руководитель научной группы (В. Б. Кутуев, Ю. А. Сидоров, В. В. Веников, А. Л. Аванесов), а в 1984–1985 гг. в 30-ю САЭ отправился уже доктор медицинских наук С. И. Сороко. К этому времени проблемы экологической физиологии уже становятся достоянием широких масс, что находит отражение в многочисленных обсуждениях на радио, телевидении и в печати [16]. Далеко не последнюю роль в этом процессе сыграли работы полярников — исследователей из ИЭМ.

В 1975–1977 гг. на станции Молодежная в составе 21-й САЭ работает младшим научным сотрудником-физиологом Юрий Абросимович Сидоров, 1943 г. р. [17] (отдел экологической физиологии). Он пришел в Антарктиду уже сложившимся исследователем — в 1975 г. стал кандидатом медицинских наук [18], а впоследствии еще трижды возвращался на ледовый континент — в составах 24-й, 27-й и 30-й САЭ, становясь рекордсменом по числу таких экспедиций среди сотрудников ИЭМ. После 27-й САЭ было установлено, что адаптационная пластичность механизмов регуляции мозга имеет индивидуально-типологическую зависимость, которую исследователи

разделили на три уровня адаптационных возможностей — высокую, среднюю и низкую. Полярники подразделялись ими на аналогичные группы, которые определялись комплексным исследованием с помощью ЭЭГ, ЭКГ, пневмографии, реографии в ходе биоуправляемого эксперимента с обратной связью и математической обработкой данных аппаратуры [19].

Параллельно с Ю. А. Сидоровым (и из того же отдела ИЭМ) в 1978–1979 гг. на станции Молодежная в составе 24-й САЭ работает младший научный сотрудник — физиолог Владимир Борисович Кутуев, 1945 г. р. Его работу признали успешной, и в 1982–1983 гг. он снова работал на Молодежной в том же качестве в составе 28-й САЭ [20].

В 1981–1982 гг. на станции «Молодежная» младшим научным сотрудником работал Валерий Владимирович Веников [21], 1942 г. р. (Отдел экологической физиологии). В 1982 г. научную вахту на Молодежной вновь принимает В. Б. Кутуев. Владимир Борисович вместе с Николаем Юрьевичем Волковым, 1954 г. р. [22], осуществляет на станции непрерывный научный мониторинг в составе 28-й САЭ.

Впоследствии физиолог Н. Ю. Волков продолжил эту работу в составе 32-й САЭ в 1986–1987 гг., и в этой работе в той же экспедиции ему помогал инженер отдела экологической физиологии Александр Леонидович Аванесов 1955 г. р. [23]. Решение отправить в научную группу инженера было обусловлено тем, что наша научная команда на станции Молодежная к этому времени создала сложный и мощный аппаратный комплекс из приборов, разработанных и произведенных, главным образом, в экспериментальных производственных мастерских ИЭМ. Без квалифицированной инженерной поддержки научная продуктивность комплекса становилась малоэффективной, а внедрение кибернетики в научные исследования продвигалось быстрыми темпами [24].

С 1988 по 1990 г. в составе зимовщиков 34-й САЭ на станции Молодежная успешно трудится биолог-физиолог Геннадий Васильевич Сидоренко 1951 г. р. [25] (отдел экологической физиологии).

Цикл работ, завершенных к концу 1980-х гг., по изучению и моделированию процессов направленной саморегуляции функционального состояния головного мозга и адаптации человека в биотехнических системах управления и в экстремальных условиях Антарктиды, привел к доказательству существования в мозге человека специальных механизмов адаптации, действие которых выражалось во взаимодействии альфа- бета- тета- и дельта ритмов ЭЭГ, и приводило к поддержанию оптимальной средней частоты ЭЭГ при отрицательном влиянии внешней среды. При нарушениях этих механизмов отмечалось

резкое увеличение числа ошибок в деятельности человека-оператора и общее ухудшение состояния здоровья полярника. Это позволило разработать практические рекомендации для профотбора сотрудников в состав полярных экспедиций, и рекомендации для морской и авиационно-космической медицины [26].

В 1986–1987 гг. на станции Молодежная проводил свою вторую зимовку в Антарктике сотрудник отдела экологической физиологии Владимир Николаевич Шеповальников [27] (рис. 4).



Рис. 4. В. Н. Шеповальников, 1976 г.

Впервые в антарктической экспедиции В. Н. Шеповальников принимал участие в 1976–1977 гг. в 22-й САЭ, где им был собран первый материал для кандидатской диссертации [28]. Он тесно сотрудничает со всей научной группой физиологов и закладывает основы будущего собственного научного направления в полярной медицине. Это направление (здоровье народов северных регионов), он окончательно оформил после участия в 52-й Российской Антарктической экспедиции (РАЭ) в 2006 г. [29]. Последние годы советской власти в нашей стране общественная научная мысль не оставляла без внимания экологические и физиологические исследования в Антарктике — общество уже осознавало, что именно исследования далекого континента могут пролить свет на глобальные угрозы планетарного масштаба и найти реальные способы адаптации к изменяющимся условиям жизни [30, 31].

В связи с политическими переменами в нашей стране финансирование фундаментальных исследований стало носить неустойчивый и непредсказуемый характер. В антарктических экспедициях медицинская наука фактически перешла в замершее состояние. Полярникам лишь оказывалась посильная медицинская помощь, а исследовательские процессы, направленные на изучение патогенных процессов и на разработку методов адаптации к усло-

виям Антарктики и, особенно её материковой части, в течение 24 лет не велось.

Некоторый сдвиг произошел в апреле 2012 г., когда, при активном участии заместителя директора ИЭМ по научной работе, доктора биологических наук А. В. Дмитриева, было подписано Соглашение о совместной научной деятельности между ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН и ФГБУ «ААНИИ» Росгидромета. В этот период (как и в случае с поездкой в экспедицию П. В. Бундзена, в 1967 г.), в ИЭМ отсутствовала возможность финансового участия в исследованиях Антарктиды. В рамках этого Соглашения старший научный сотрудник научно-организационного отдела, кандидат медицинских наук Андрей Петрович Дыбовский [32], прошедший аспирантуру в Отделе физиологии им. И. П. Павлова в 1980–1983 гг. отправился в Антарктиду в составе 58-й РАЭ (2012–2013 гг.) в качестве врача санно-гусеничного похода. Поход 7 вездеходов-тягачей проходил от побережья Антарктиды (станция Прогресс), на станцию Восток, расположенную на Южном геомагнитном полюсе, у самого полюса холода нашей планеты, на высоте 3850 м над уровнем моря.

В отличие от предыдущих экспедиций, когда план научных исследований создавался в стенах ИЭМ,

и тогда он не имел целью непосредственное воздействие на здоровье полярников, на этот раз, сверх обычной (лечебной), работы, была запланирована исследовательская работа «по заказу» самих полярников. Была поставлена задача разработать патогенетически обоснованные способы преодоления горной болезни и методы адаптации людей к высокогорным районам, пригодные для применения в Антарктиде. Задача была выполнена и получила хорошую оценку руководства ААНИИ [33], в результате чего сотрудники двух последующих экспедиций (59-й и 60-й РАЭ — 2013–2014 гг.), проходили специальную подготовку на базе ААНИИ и успешно использовали те практические рекомендации, которые были выработаны и проверены по результатам 58-й РАЭ при прямом участии сотрудника ИЭМ [34].

Данная статья не затрагивает глубоко сущность научных разработок сотрудников ИЭМ в разные годы, ибо этот анализ еще впереди. Задача состояла в том, чтобы осуществить одновременный обзор всех сотрудников ИЭМ, которые смогли поддержать изначальную традицию института — работать там, где это необходимо, в самых суровых условиях. Следует знать и помнить всех — и тех, кто живет и сейчас, и тех, кто уже ушел из жизни.

### Источники

1. Деряпа Н. Р. Природа Антарктики и акклиматизация человека. — М.-Л.: Наука, 1965. — 47 с.
2. Голиков Ю. П. Д. А. Бирюков — страницы биографии // Дмитрий Андреевич Бирюков в ИЭМ 1950–1969 гг. — СПб.: Изд-во ИЭМ, 2001. — С. 3–13.
3. Бундзен П. В. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
4. Бундзен П. В. Самоорганизация Информационно-управляемых функций головного мозга человека: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Л., 1974.
5. Бехтерева Н. П., Бундзен П. В., Гоголицын Ю. Л. Мозговые коды психической деятельности. — Л., 1977.
6. Богословский М. М. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
7. Богословский М. М. Анализ нейрогенных нарушений сна у человека и животных: автореф. дис. д-ра биол. наук. — Л., 1981.
8. Катрушенко А. Г. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
9. Будашевский Б. Г. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
10. Полосатов М. В. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
11. Гаршинин В. Ф. О гигиенических исследованиях на советских антарктических станциях // Антарктика. Доклады комиссии 1969 г. — М.: Наука, 1971. — С. 171.
12. Сороко С. И. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
13. Сороко С. И. Анализ реакции корковых нейронов проекционной зоны кожного анализатора на прерывистое механическое (вибрация), раздражение периферийных рецептивных полей: автореф. дис. канд. мед. наук. — Л., 1970. — 20 с.
14. Сороко С. И. Состояние анализаторных функций человека в условиях Антарктиды // Адаптации организмов к природным условиям: мат-лы VI Всесоюзной конференции по экологической физиологии. — Сыктывкар, 1982. — Т. 3. — С. 59.
15. Григорьев А. И., Ноздрачев А. Д., Ушаков И. Б. Вклад члена-корреспондента РАН Сороко Святослава Иосифовича в развитие экологической физиологии // Физиология человека. — 2012. — Т. 38, № 2. — С. 113–118.
16. Земля людей: Книга для чтения, вып. 5, Круглый стол по проблеме «Человек и природа». — М.: Знание, 1983. — С. 223.
17. Сидоров Ю. А. Личное дело, Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
18. Сидоров Ю. А. Инструментальная выработка адаптивных изменений в системном артериальном давлении и динамика импульсной активности гипоталамических нейронов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1975. — 26 с.

19. Сидоров Ю. А. Характерологическая оценка индивидуально-типологических свойств нервной деятельности по тесту Айзенка // Адаптации организмов к природным условиям: мат-лы VI Всесоюзной конференции по экологической физиологии.— Сыктывкар, 1982.— Т. 3.— С. 243.
20. Кутуев В. Б. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
21. Веников В. В. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
22. Волков Н. Ю. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
23. Аванесов А. Л. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
24. Резников В. М. и др. Об использовании критерия Пирсона при анализе популяционных данных // Адаптация человека к климато-географическим условиям и первичная профилактика нарушений высшей нервной деятельности: тезисы докладов IV Всесоюзной конференции.— Новосибирск, 1986.— Т. 2.— С. 52.
25. Сидоренко Г. В. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
26. Сидоренко Г. В. Особенности и диагностическое значение центральной организации структуры взаимодействия компонентов ЭЭГ у больных с различной формой психопатологии: автореф. на соиск. уч. ст. канд. биол. наук (НИИЭМ).— Л., 1987.— 24 с.
27. Шеповальников В. Н. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника САЭ, архив ААНИИ.
28. Шеповальников В. Н. Изменения вегето-сосудистого тонуса у полярников антарктической станции // Адаптации организмов к природным условиям: мат-лы VI Всесоюзной конференции по экологической физиологии.— Сыктывкар, 1982.— Т. 3.— С. 68.
29. Матусов А. Л., Рябинин И. Ф., Горбоносова Н. Б., Бизюк А. П., Ташебаев Ш. Б., Шеповальников В. Н. Влияние снежного покрова и льда на жизнедеятельность человека в полярных и высокогорных районах // География и природные ресурсы.— Новосибирск, СО АМН СССР.— 1985.— № 3.— С. 42-43.
30. Лукашев К. И. Тревоги и надежды: Изменяющаяся биосфера.— Минск: Наука и техника, 1987.— 111 с.
31. Новиков Р. А., Жорицкий А. К., Маркушина В. И., Перелет Р. А. Глобальная экологическая проблема. АН СССР, Ин-т мир.экон. и межд. отн.— М.: Мысль, 1988.— С. 206.
32. Дыбовский А. П. Личное дело. Архив ИЭМ, карточка полярника РАЭ, архив ААНИИ.
33. Дыбовский А. П. Научный отчет по теме: Профилактика и лечение горной болезни в условиях внутриматериковой Антарктиды в ходе 58-й Российской Антарктической экспедиции.— ААНИИ, 2013.— 11 с.— на правах рукописи.
34. Дыбовский А. П. Новая медицинская технология. Метод лечения и профилактики горной болезни в условиях Антарктиды: Заявка ФГБУ «НИИЭМ» СЗО РАМН № 2014/03.— на правах рукописи.
35. Личные воспоминания сотрудников ИЭМ и участников САЭ и РАЭ. Материалы музея истории ИЭМ.

Поступила в редакцию: 26.02.2015 г.

Контакт: Голиков Юрий Павлович. golikovyp@mail.ru

#### Сведения об авторах:

Голиков Юрий Павлович — кандидат биологических наук, в.н.с., руководитель музея истории Института экспериментальной медицины ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Адрес: Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел. (812) 234-29-00;  
Дыбовский Андрей Петрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник музея истории ФГБНУ «Институт Экспериментальной Медицины».

## СИМПОЗИУМ «ВИЧ-МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЭКОНОМИКА»

### SYMPOSIUM «HIV-MEDICINE AND PHARMACOECONOMICS»

19 февраля 2015 года был проведен 3-й Межрегиональный научно-практический симпозиум «ВИЧ-медицина и фармакоэкономика». Организаторами симпозиума явились: Российская академия наук, Институт экспериментальной медицины, Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербургский Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Балтийский медицинский образовательный центр.

Сопредседатели симпозиума: академик РАН Г. А. Софронов, академик РАН С. Ф. Багненко, академик РАН Н. А. Беляков.

На симпозиуме были рассмотрены и обсуждены наиболее актуальные вопросы: методология фармакоэкономики; затраты на диагностику и лечение больных с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами, их клиническая эффективность; современные рекомендации и выбор препаратов для противовирусной терапии; использование дженериков сегодня и в перспективе; планирование затрат на ВААРТ с учетом миграционных процессов.

Также был проведен Круглый стол: «Что делать в условиях недостающего финансирования ВААРТ в 2015 году?».

В работе симпозиума приняли участие более 200 человек, в том числе ведущие специалисты в области ВИЧ-медицины из Санкт-Петербурга и различных регионов России, эксперты по фармакоэкономическим вопросам, представители общественных и правозащитных организаций. Уже традиционно были представлены многие регионы РФ: Калининградская, Мурманская, Ленинградская, Новгородская области, Республика Коми, Республика Карелия, Ямало-Ненецкий автономный округ, Алтайский край, Тверь, Челябинск, Тольятти, Иркутск, Кемерово, Кострома, Н. Новгород, Волгоград, Калуга, Республика Калмыкия, Магаданская область, Свердловская область, Ханты-мансийский автономный округ и др.

Все выступления, представленные в рамках программы симпозиума, содержали актуальную научную и практическую информацию, и были приняты участниками симпозиума с большим вниманием и интересом.

В докладе Н. А. Белякова с соавторами оценены потребности и возможности по финансированию про-

грамм по ВИЧ-медицине. Отмечено, что настоящий этап характеризуется несколькими особенностями: закупка АРВП передана в регионы; имеется дефицит финансов и, соответственно, недостаток в лекарствах; появились новые отечественные дженерики, которые не прошли клинической идентификации. Закупка АРВП является основным направлением финансирования и составляет для РФ более 14 млрд. рублей.



Она дополняется финансированием из регионов. Федеральное финансирование на АРВП представлено в виде трансфертов на лабораторную диагностику — в виде субсидий. Покупка АРВП является сложным процессом для лечебных учреждений и зависит одновременно от ряда сторон: производителей АРВП, дилеров продаж, состояния региона и др. В этой связи основные поставки препаратов реализуются лишь в четвертом квартале текущего года. В течение 2013–2015 гг. объем федерального и регионального финансирования на АРВП практически не меняется, в то время как число пациентов выросло на 15–20%, что истощает резервный фонд дефицита в 2015 году. Назначение АРВТ в Российской Федерации осуществляется в основном пациентам с выраженной иммуносупрессией в продвинутых стадиях заболевания, что определяет необходимость применения всех, в том числе современных и дорогостоящих препаратов, часть из которых не входит в список ЖНВЛП МЗ РФ. Появление отечественных дженериков пока не спасает ситуацию, т.к. отечественные производители претендуют на цены оригинальных препаратов, что не характерно для стран западной Европы, Америки, США и Канады, где стоимость дженериков может составлять половину от оригинальных препаратов, а по некоторым препаратам и меньше. Докладчик подчеркнул, что требуется

взвешенная и целенаправленная политика со стороны всех государственных и негосударственных институтов страны для оптимизации ВААРТ в РФ.



*Виней Салган* — директор ЮНЕЙДС по Восточной Европе и Центральной Азии, осветил опыт многих стран и организаций ООН в борьбе с эпидемией, обратив внимание на стабилизацию эпидемии во многих странах и рост в обозначенном регионе. Расширение финансирования в большинстве стран на диагностику и лечение ВИЧ способствуют снижению смертности и ограничению эпидемии. Затраты на ВААРТ составляют в большинстве стран около половины бюджетов. Отмечается стойкая тенденция к увеличению финансирования во всех регионах мира и сохраняющийся дефицит ресурсов. До настоящего времени к ключевым группам риска относятся: РКС, ПИН, МСМ, которые по-разному представлены в эпидемии Западной и Восточной Европы. В Восточной Европе отмечается недостаточный охват на диагностику ВИЧ и ВААРТ. ООН призывает к глобальной солидарности и коллективной ответственности, в том числе экономической, в борьбе со СПИДом. Введение отдельных программ для ключевых групп позволит существенно снизить заболеваемость и смертность. Предложены инвестиционные сценарии противодействию распространения на эпидемию в зависимости от политического и экономического состояния страны. Фактическая стоимость лечения препаратами первого ряда наиболее высокая в России, на втором и третьем местах — Казахстан и Бразилия. Подготовка оптимального инвестиционного сценария по существу является политическим процессом, который требует принятия сложных решений, связанных с распределением ресурсов.

*Профессор Л. Д. Попович* — директор института экономики здравоохранения Высшей школы экономики, затронула вопросы динамики финансирования здравоохранения из различных источников (регионального и федерального бюджетов, территориаль-

ных фондов ОМС и др.), отметив растущий дефицит, который может через несколько лет достичь 30%. Бюджет страны и его составляющая на здраво-



охранению существенно снижается. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией наиболее значима в России, Украине, Молдавии, Балтии и начинает резко возрастать в Центральной Азии. Эпидемия может существенно повлиять на снижение ВВП, в стране ощущается дефицит средств на закупку АРВП, что не находит должного освещения в СМИ и властных структурах. Производственные потери от ВИЧ в виде временной нетрудоспособности, инвалидизации, смертности усугубляются тем, что в категорию пострадавших входят люди трудоспособного и репродуктивного возраста. Смертность от ВИЧ в молодом возрасте пропорциональна заболеваемости по странам, где лидируют страны Восточной Европы и Центральной Азии. Рассматриваются несколько сценариев развития эпидемии и распределения финансовых ресурсов на ближайшие годы.



*Профессор Ф. Н. Кадыров*, заместитель директора Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения, оценил общие тенденции в финансировании здравоохранения в 2015 году, отметив перераспределение финансовых потоков в сторону ОМС. В ближайшее время ожидается диспропорция между потребностью и возможностью

оказания высокотехнологичных видов помощи, а так же закупкой АРВП. В 2015 г., по-видимому, потребуется пересмотр дорожных карт по заработной плате медицинских работников. Вместе с тем, российским гражданам должен быть гарантирован набор бесплатных медицинских услуг, но это не означает полное закрытие платной медицины и право выбора пациентов.



*Д.м.н. В. В. Рассохин* — заместитель руководителя СПб Центра СПИД, в своем сообщении акцентировал внимание на необходимости создания региональной комплексной программы по обследованию и лечению пациентов с наличием двух хронических социально-значимых вирусных заболеваний — ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты. Актуальность срочного решения этого вопроса заключается, по сути, в наличии двух эпидемий (ВИЧ-инфекция и вирусный гепатит С), неуклонном увеличении количества пациентов, роли этих заболеваний в высокой ранней смертности больных и необходимости широкого охвата пациентов противовирусной терапией, что до сих пор не происходит по ряду причин. Ресурс Центра СПИД, многоканальное финансирование, в первую очередь, направлены на реализацию комплекса диагностических и лечебных программ, связанных с ВИЧ-инфекцией, вместе с тем, растет дефицит средств для оказания помощи по поводу вирусных гепатитов. В связи с этим необходимо создать систему комплексного ведения пациентов, назначения противовирусной терапии при коинфекции ВИЧ/ХВГС, что позволит эффективно планировать ресурсы. Своевременное назначение противовирусной терапии позволит снизить риск и скорость прогрессирования фиброза печени, риск развития тяжелых осложнений и ранней смертности при коинфекции. Обязательное раннее назначение ВААРТ нацелено на сдерживание нарастания иммуносупрессии, прогрессирование ВИЧ-инфекции, скорость развития терминальных форм ХВГ. Актуально формировать лист ожидания ПВТ, основанный

на реальных критериях. Докладчик подчеркнул, что высокая частота коинфицирования ВИЧ/ХВГС определяет необходимость оптимизации реестра пациентов, привлечения к ведению пациентов широкого круга подготовленных специалистов.



*Профессор А. В. Рудакова* с соавторами в докладе рассматривала вирусные гепатиты по уровню заболеваемости, тяжести течения, частоте развития хронических форм и экономическому ущербу, занимающих в России одно из ведущих мест в инфекционной патологии человека. При этом необходимо учитывать, что заболеваемость гепатитом С максимальна у лиц трудоспособного возраста, вследствие чего в общей величине бремени заболевания достаточно высока доля непрямых затрат.

В РФ, как и в Европе наиболее распространенным субтипом вируса гепатита С является субтип 1b (50%). Особую проблему составляет коинфекция ВИЧ+гепатит С, которая наиболее часто отмечается у лиц, употребляющих инъекционные наркотики. Данное сочетание увеличивает смертность вследствие декомпенсации цирроза печени, развития гепатоклеточной карциномы, тяжелых соматических заболеваний. Кроме того, отсутствие эффективной терапии и достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) приводит к росту трансмиссии вируса и увеличению заболеваемости. Было показано, что целесообразно применять все существующие режимы противовирусной терапии для достижения УВО и снижения общей смертности. Докладчик также отметила, что следует учитывать увеличение стоимости терапии, включающей препараты прямого действия, по сравнению с двойной терапией ПЭГ-ИФН+РБВ.

Тем не менее, суммарные прямые медицинские затраты в РФ, связанные с терапией гепатита С и его осложнений, в 2010 г. составили 17,1 млрд. руб., из которых 20,9% пришлось на противовирусную терапию. Общие бюджетные затраты, включающие прямые медицинские затраты и выплаты по инвалидности, составили 22,41 млрд. руб.

Исследования эффективности затрат на терапию ХГС, проведенные в РФ, показали, что современные препараты характеризуются приемлемой для российского бюджетного здравоохранения эффективностью дополнительных затрат при назначении как в первой линии, так и пациентам, ранее получавшим терапию. Необходимо принимать меры для повышения ее доступности, учитывать популяционный эффект терапии, т.е. снижение вероятности распространения инфекции. Кроме того, важно принять во внимание, что из-за возможных межлекарственных взаимодействий терапия коинфекции может потребовать модификации антиретровирусной терапии, вследствие чего затраты на лечение могут возрасти.

В настоящее время эффективность терапии ХГС в РФ является высокой и может обеспечить достижение УВО у 90–100% пациентов. Однако высокая стоимость терапии и большое количество пациентов приводят к низкой доступности терапии и, вследствие этого, незначительной доле пациентов с УВО в популяции. Таким образом, фармакоэкономический анализ, призванный обеспечить рациональный выбор лекарственных средств и оптимальное расходование бюджетных средств, — необходимое условие разработки федеральных и региональных программ по терапии ХГС, в том числе, у пациентов с ВИЧ.



Профессор А. С. Колбин в своем докладе на примере применения терапевтических белков, которые в настоящее время являются важнейшим элементом лечения различных заболеваний, рассмотрел проблему нежелательных явлений. По сравнению с традиционными химически-синтезированными малыми молекулами, биологические средства имеют особые характеристики, которые влияют на их профиль безопасности. Так, для данных белков лучше всего изучены их иммунологические реакции и инфекции, потенциальная канцерогенность изучена недостаточно, что связано, скорее всего, с тем, что канцерогенность крайне сложно проследить и диагностировать

с помощью причинно-следственных позиций. Существует несколько путей для решения этой проблемы: от изменения классификационных подходов нежелательных явлений, основанных на клинических, иммунных, цитокиновых и др. изменениях, до стратегического подхода, ведущего к изменению традиционных мер регистрации и мониторинга безопасности терапевтических белков. Особую роль большинство экспертов отводят так называемому управлению рисками (risk management plan (RMP)) — совокупности деятельности и мероприятий в области фармаконадзора, направленных на выявление, предотвращение и уменьшение рисков, связанных с лекарствами.

В настоящее время в Российской Федерации нет системного подхода (адекватного фармаконадзора) к новым реалиям в современной медицине, нежелательным явлениям биопрепаратов, и эту систему необходимо развивать на всех уровнях планирования и управления здравоохранением.



В своем докладе д.м.н. Сизова Н. В. с соавторами затронула вопрос согласования необходимости назначения антиретровирусных препаратов нового поколения с реалиями фармакоэкономики. Целью АРВТ является увеличение продолжительности и сохранение качества жизни пациентов, а так же снижение контагиозности пациентов и предотвращение распространения ВИЧ-инфекции. Представлены результаты международных исследований, которые показали, что АРВТ снижает риск передачи ВИЧ при половых контактах на 96%, значительно снижает количество новых случаев ВИЧ-инфекции среди наркопотребителей. Таким образом, АРВТ может использоваться в качестве профилактической меры для прекращения эпидемии ВИЧ-инфекции. Для реализации этой цели необходимо шире охватывать пациентов АРВТ при выявлении ВИЧ-инфекции. К сожалению, по данным Федерального Центра СПИД в РФ выявлено лишь 60% ВИЧ-инфицированных людей, 46% из них состоит на диспансерном

учете, 22% получает антиретровирусную терапию и лишь у 17% из них зафиксирована подавленная вирусемия, продолжает увеличиваться смертность среди людей, живущих с ВИЧ. В РФ более 50% пациентов начинают АРВТ слишком поздно, когда CD4 лимфоциты менее 200 кл/мкл, а у 12% — ниже 50 кл/мкл. Кроме того, популяция ЛЖВС стареет, многие из этой категории больных имеют различные заболевания и получают сопутствующую терапию, что требует назначения метаболически нейтральных современных более дорогих препаратов. Побочные эффекты остаются основной причиной изменения режима АРВТ первой линии. Для продолжения лечения при появлении побочных эффектов необходимо назначение новых менее токсичных препаратов. При формировании резистентного штамма ВИЧ в процессе лечения так же необходимо выбор схемы лечения с учетом вирусологического профиля.

Для увеличения охвата АРВТ необходимы более доступные препараты, такими препаратами могут стать дженерики, производимые на территории РФ. К сожалению, данные препараты лишь ненамного дешевле оригинальных. Для удержания пациента на терапии схема должна оставаться эффективной и безопасной в течение длительного времени, для этого необходимо использовать современные менее токсичные препараты.



*Д.м.н. А. В. Самарина и соавторы* в своем докладе указала на увеличение числа ВИЧ-инфицированных женщин, знающих о своем заболевании, принявших решение в пользу рождения ребенка, что вызвано лучшей информированностью о возможностях профилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции. К сожалению, в 2014 году в Санкт-Петербурге в структуре материнской смертности половина пациенток, погибших при беременности, в родах и послеродовом периоде имели ВИЧ-инфекцию.

Разработка и внедрение комплексных междисциплинарных программ по снижению частоты перинатального инфицирования, просветительская деятельность

среди населения и медицинского персонала позволяют ежегодно снижать долю детей, с перинатальным заражением ВИЧ. В 2014 г. частота перинатального инфицирования ВИЧ в Санкт-Петербурге в 3 раза ниже, чем в среднем по РФ. Тем не менее, растущее число родов у ВИЧ-инфицированных женщин на фоне высокой доли мигрантов и потребителей инъекционных наркотиков, сохраняет данный показатель более высоким, чем в странах Восточной Европы. В связи с этим, совершенствование системы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку во время беременности и родов имеет приоритетное значение, а улучшение качества оказываемой медико-социальной помощи требует дальнейшего развития. Этому будет способствовать выявление ВИЧ-инфекции у женщин до наступления беременности и планирование беременности у пациенток, знающих о своем ВИЧ-инфицировании.

А. В. Самарина особенно отметила, что в Целевой программе по Санкт-Петербургу на 2013–2015 годы определены следующие разделы: диагностика заболевания, проведение химиопрофилактики в период беременности, родов и новорожденным, выделение средств на обеспечение всех детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями заменителями грудного молока. Особое место в Программе занимает финансирование раздела планирования семьи для пациенток с ВИЧ-инфекцией за счет городского бюджета.

Раздел Программы по планированию семьи был включен в перечень профилактических мероприятий на основании проведенного фармакоэкономического обоснования, показавшего его высокую экономическую эффективность даже по сравнению с мероприятиями в период беременности, родов и послеродового периода. Экономическая выгода при реализации программы планирования семьи составила дополнительно около 5 рублей на рубль бюджетных инвестиций. В качестве критерия фармакоэкономической оценки была использована экономическая выгода в расчете на рубль бюджетных инвестиций. Анализ был осуществлен с позиции государственной бюджетной системы здравоохранения с учетом частоты перинатального инфицирования ВИЧ в РФ в 2011 г. при применении трехэтапной, трехкомпонентной перинатальной профилактики ВИЧ в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, Распоряжениями Комитета по Здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

Также, важно обеспечить гарантированную доступность современных и высокоэффективных средств для планирования семьи, что существенно улучшит качество жизни пациенток, и является важ-

ной экономически обоснованной мерой противодействия перинатальной передаче ВИЧ. Результатом внедрения данных профилактических программ стало снижение частоты перинатальной передачи ВИЧ в Санкт-Петербурге до 2,0% в 2013 году и 1,2% в 2014 году.

Таким образом, для снижения частоты перинатального инфицирования ВИЧ важно комплексно использовать все возможные ресурсы, включая выявление ВИЧ-инфекции у женщин до наступления беременности, интеграцию услуг по планированию семьи в систему ВИЧ-медицины, диспансеризацию ВИЧ-инфицированных беременных, своевременную трехэтапную профилактику, проведение расширенной ХП новорожденным, предоставление заменителей грудного молока, проведение обследования партнеров всех беременных женщин.



Группа авторов из Екатеринбургского Центра СПИД (В. В. Жуков, А. С. Подымова, А. Д. Гусев) поделились опытом применения автоматизированной электронной системы выдачи АРВТ. Было отмечено, что при значительном количестве пациентов, живущих с ВИЧ (более 60%) и пациентов, получающих ВААРТ (18 тысяч) автоматизация позволяет добиться более четкого учета выдачи и использования этих препаратов. Программа хорошо адаптирована к другим госпитальным программам. Существуют определенные сложности по внедрению этой программы, обусловленные не только техническими вопросами, но психологией медицинских работников. Электронный учет АРВП позволяет повысить финансовую эффективность затрат на содержание персонала. Программное средство позволило оценить потребность АРВП по Свердловской области и обеспечить их рациональный расход.

В сообщении профессора Д. А. Лиознова, С. В. Огурцовой и Н. В. Коноваловой была представлена информация об эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Северо-Западном федеральном округе в 2014 г. Отмечен рост заболеваемости



по сравнению с 2013 г. Преимущественным путем передачи ВИЧ в течение последних нескольких лет является половой путь. В тоже время, в ряде регионов Округа сохраняет свое значение заражение при инъекционном употреблении ПАВ. Было отмечено изменение возрастной структуры больных ВИЧ-инфекцией, все большее число вновь выявленных пациентов относятся к возрастной группе старше 30 лет.

Авторы представили прогностические неблагоприятные факторы, влияющие на развитие эпидемии в ближайшие годы и приоритетные направления противодействия росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией. Среди ряда мер, направленных на улучшение ситуации, также были предложены: укрепление материально-технической базы и кадрового состава Центров по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; привлечение средств массовой информации и использование ресурсов социальной рекламы для проведения разъяснительной работы по профилактике ВИЧ-инфекции и формирования толерантного отношения к больным; поддержка органами государственной власти регионов общественных объединений и неправительственных организаций, работающих в сфере профилактики ВИЧ-инфекции и оказания помощи людям, живущим с ВИЧ.



Ю. К. Плотникова, главный врач Иркутского областного центра СПИД, представила материалы

экономической эффективности различных схем АРВТ. Иркутская область имеет большую протяженность территории, на которой проживает около двух с половиной миллионов человек. При этом область входит в число неблагополучных по ВИЧ-инфекции и половина территории имеет показатели по заболеваемости выше РФ. В течение последних 5 лет увеличиваются объемы закупок АРВП всех групп, в том числе отечественных дженериков. Для оценки экономической эффективности предложен коэффициент ЗИП, который вычисляется как отношение доли трансферта, потраченного на препарат, к числу больных, получающих препарат в течение года. По показателям ЗИП более привлекательны препараты, у которых рост доли трансферта на их приобретение сочетается со снижением указанного трансферта. В последние годы снижение финансирования сопровождается приростом числа больных на АРВТ. Единственным выходом в настоящей ситуации является импортозамещение со снижением стоимости отечественных дженериков.



*О. В. Агафонова и А. В. Спирин* из Самарского областного Центра СПИД поделились опытом расходования бюджетных средств на развитие службы ВИЧ-медицины и борьбу с ВИЧ-инфекцией. Основное внимание было уделено развитию материальной базы и усилению кадрового потенциала центра. Отмечен рост количества пациентов, нуждающихся в АРВТ, при наличии низкой приверженности к диспансерному наблюдению и лечению. Рост количества вторичных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции обуславливает дополнительные расходы. Отмечается настороженность по поводу миграционных процессов, которые наряду с потребителями инъекционных наркотиков поддерживают эпидемию. Приведены данные по организации работы центра по взаимодействию с ЛПУ города и области.

В докладе *Т. Н. Виноградова* с соавторами оставалась на вопросах миграции населения и ВИЧ. Согласно данным ФМС РФ, в страну ежегодно



въезжают 13–14 млн. иностранных граждан, более 70% из них являются гражданами стран СНГ, а число иностранных граждан, нелегально осуществляющих трудовую деятельность в нашей стране, составляет от 3 до 5 млн. человек. Интересно распределение мигрантов с ВИЧ по странам: на первом месте — выявленные ВИЧ-инфицированные граждане, прибывшие из Узбекистана, на втором месте — из Украины, на третьем — из Таджикистана.

В 2013 году в РФ выявляемость ВИЧ составила 1,6 на 1000 обследованных, в среднем по Санкт-Петербургу — 5,0, среди постоянных жителей города — 4,0 на 1000 обследованных. Пути передачи выяснены только в 10,5% случаях, а в 90% путь инфицирования не установлен, что связано с отсутствием условий для проведения необходимого эпидемиологического расследования, незнанием русского языка, путей инфицирования по месту основного проживания, страха разглашать информацию любого типа.

По данным СПб Центра СПИД преобладают люди в возрасте 20–39 лет (70,7%). 43,7% всех мигрантов выявлены в Санкт-Петербурге в 2013 году в возрасте от 30 до 39 лет, 29,7% — в возрасте 20–29 лет, 20,7% — 40–49 лет, 5,0% составляют мигранты в возрасте 50–59 лет, 0,9% — в возрасте 18–19 лет.

Преобладают мужчины (77%), что отражает характер миграции по гендерной принадлежности и преобладание в странах основного проживания парентерального пути заражения у мужчин. Часть выявленных иностранных граждан (162 человека) после получения положительного результата при тестировании на ВИЧ прошли дополнительное обследование (CD4-лимфоциты и ПЦР ВИЧ) для определения стадии заболевания: около половины пациентов могли быть отнесены к 3-ей стадии ВИЧ-инфекции (82 человека) и стадии 4а (74 человека). Острой фазы ВИЧ-инфекции зарегистрировано не было. Это указывает на то, что инфици-

цирование этих пациентов, скорее всего, произошло несколько лет назад, а не в период их последнего приезда в Санкт-Петербург. Таким образом, что около 43% мигрантов с ВИЧ нуждаются в назначении ВААРТ. Но, на сегодняшний день иностранным гражданам бесплатная медицинская помощь оказывается только при внезапных острых заболеваниях, состояниях, представляющих угрозу их жизни.

Пребывание иностранных граждан в РФ определяется Федеральным законом от 25 июля 2002 г. № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации», в соответствии с которым иностранный гражданин, страдающий ВИЧ-инфекцией, в течение 120 суток (90 суток до момента получения разрешения на работу и 30 суток после его получения) может «на законном основании», не нарушая законодательство, находиться на территории РФ, не попадая в поле зрения государственной и муниципальной систем здравоохранения. При превышении этого срока иностранный гражданин должен быть депортирован. Однако в Законе нет точных алгоритмов депортации. Таким образом, при отсутствии желания репатриации или страха возвращения на родину ВИЧ-инфицированные люди остаются в городе, составляя опасную в эпидемиологическом плане группу. Эта субпопуляция общества будет постоянно пополняться, и служить источником нового инфицирования инъекционным или половым путем первоначально для членов диаспор, а далее представителей общей популяции жителей города.

Необходимо в ближайшее время оптимизировать действующие нормы законодательства для обеспечения баланса между требованиями миграционного законодательства по выявлению лиц, незаконно находящихся на территории России, и обязательствами по оказанию медицинской помощи иностранным ВИЧ-инфицированным лицам. Необходимо также учитывать, что на определенном этапе потребуются назначение пожизненного лечения, что является существенным экономическим бременем. Отсутствие диспансерного наблюдения и невозможности получения лечения у мигрантов без юридически оформленного статуса в РФ приведет к тому, что через несколько лет большинство пациентов перейдут в стадию выраженных клинических проявлений с повышенной контагиозностью для окружающих, что усилит распространение ВИЧ-инфекции и, вероятнее всего, в общегосударственном масштабе.

*И. С. Крысанов* — заведующий кафедрой фармации МИУФ осветил наработки по автоматизированному выбору АРВТ, которые были выполнены совместно с Федеральным Центром СПИД при



научном консультировании *О. Г. Юрина, А. В. Кравченко, Н. В. Козыриной*. Возможности системы включают: подбор терапии по протоколам, возможные затраты на терапию; сохранение материалов в памяти. При назначении терапии учитываются клинические данные, состояние иммунитета, вирусологическую активность, пол, возраст, массу тела, беременность и др. Кроме того, учитываются вторичные заболевания: сердечно-сосудистой системы, гепатиты, туберкулез, остеопороз, употребление ПАВ и др. Программа учитывает финансовые возможности учреждения, которые могут повлиять на стоимость первой линии терапии. Доклад вызвал интерес аудитории, академик РАН *Н. А. Беляков* предложил продолжить апробацию программы на базе СПб Центра СПИД.



*Ю. Н. Линькова и Д. Г. Толкачева* в докладе о фармакоэкономике пегелированных интерферонов в терапии хронических вирусных гепатитов основное внимание уделили оригинальному цепэгинтерферону альфа-2b, разработанному ЗАО «Биокад». Даны результаты сравнительного исследования при сопоставлении с ранее выпускаемым препаратом. Исследование проводилось в различных специализированных клиниках РФ в режиме рандомизированного открытого с оценкой эффективности и безопасности. Эффективность препарата продемонстрирова-

ли высокие показатели РВО (90%), сопоставимые с ПЭГ-ИФНа2b (81,4%). Количество нежелательных реакций и осложнений у нового препарата в сравнении не превышало таковые при лечении больных с моноинфекцией — вирусный гепатит С.



В своем докладе С. Э. Торопов представил каталог, посвященный актуальным вопросам лечения

ВИЧ-инфекции. В нем изложены вирусологические аспекты современного представления о строении и жизненном цикле ВИЧ. Освещены клинические подходы к назначению ВААРТ при ВИЧ-инфекции и основные механизмы действия антиретровирусных препаратов (АРВП). Представлен перечень АРВП, в том числе генерических форм, постоянно используемых в клинической практике, химические формулы, формы выпуска, информация о производителях, даты государственной регистрации и стоимость лечения препаратами на год. Указаны условия приема АРВП, основные неблагоприятные побочные реакции (НПР), в том числе для больных, имеющих трудности при глотании. Рассмотрены некоторые особенности фармакокинетики и фармакодинамики АРВП. Отдельно приведены данные о возможных взаимодействиях АРВП с психоактивными, в том числе психотропными лекарственными средствами, а также психоневрологические нежелательные побочные реакции.



Президиум симпозиума в процессе обсуждения проблем.



Ведущий научный сотрудник, д.м.н., В. В. Рассохин и профессор Е. В. Степанова в подготовке резолюции.



Профессор А. Г. Рахманова.



Н. Н. Черкес, главный врач Калининградского областного центра СПИД.



О. А. Козырев, главный врач  
Волгоградского центра СПИД.



Л. Ю. Волова, главный врач  
Ямало-Ненецкого центра  
СПИД.



Д.м.н. Н.Г.Захарова — Санкт-Петербургский центр СПИД  
и Н. А. Холина, главный врач Петрозаводского центра СПИД.

### Резолюция

#### 3-го Межрегионального научно-практического симпозиума «ВИЧ-медицина и фармакоэкономика»

В Санкт-Петербурге 19 февраля 2015 г. был проведен симпозиум, который собрал более 180 специалистов в области ВИЧ-медицины из разных субъектов Российской Федерации.

В общей сложности было сделано 19 докладов, в дискуссии в рамках «Круглого стола» выступило 17 участников на тему: «Что делать в условиях недостаточного финансирования для проведения высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов?»

В процессе освещения эпидемиологической обстановки в России, обсуждения объема финансирования и потребностей в противовирусной терапии от имени оргкомитета симпозиума подготовлено обращение в Министерство здравоохранения РФ, в администрации субъектов федерации РФ, профильные институты и медицинские вузы.

### Оценка ситуации

В Российской Федерации продолжается эпидемия ВИЧ-инфекции, которая охватывает большинство регионов страны, в том числе те, где ранее отмечалась низкая заболеваемость.

Помимо выявления новых случаев ВИЧ-инфекции большое количество людей не знает о своем диагнозе вплоть до клинических проявлений ВИЧ-инфекции.

С 2006 года в стране повсеместно начата и проводится антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции. Однако в 2014 г. лишь 30% пациентов, состоящих на диспансерном учете, и от 17% до 30% от выявленных случаев получают это лечение, что связано с рядом факторов, в том числе ограниченным финансированием из федеральных и региональных источников. Терапия представлена в основном препаратами старого поколения с недостаточной эффективностью и выраженными негативными реакциями и осложнениями у больных с ВИЧ-инфекцией.

Применение современных препаратов ограничено из-за их высокой цены, отсутствия регистрации в Министерстве здравоохранения РФ, не включением в списки жизненно важных лекарственных препаратов, отсутствия дженерических препаратов нового поколения отечественного производства.

Низкая приверженность к лечению обусловлена наличием значительной части пациентов, принимающих психоактивные вещества, в том числе инъекционные наркотики, отклонением от режима применения антиретровирусных препаратов, значительным количеством негативных реакций и осложнений. Прерывание больными терапии приводит к нарастанию тяжести и прогрессированию заболевания, увеличению процента летальных исходов, дальнейшему масштабному распространению эпидемии.

Рекомендуемый регламент лабораторного обследования не учитывает финансовых возможностей Центров СПИД, которые формируются из региональных бюджетов и федеральных субсидий.

Предлагаемые препараты для высокоактивной антиретровирусной терапии в Российской Федерации имеют высокую стоимость, включая дженерические препараты, выпускаемые в стране.

### Предложения

1. С целью большего охвата людей на выявление ВИЧ-инфекции необходимо введение уведомительного принципа проведения скрининга на ВИЧ, что может быть реализованной путем внесения изменений в законодательную и нормативную базы, определяющие принципы диагностики, взаимодействия врача и пациента.

2. Для повышения охвата пациентов высокоактивной антиретровирусной терапией (ВААРТ) необходимо увеличение финансирования субъектов РФ, активное внедрение комбинированных препаратов нового поколения, более раннее начало лечения, в том числе с момента выявления у пациента ВИЧ-инфекции.

3. Следует осуществлять контроль за ценами на лекарственные препараты, выпускаемые или реализуемые на территории РФ, необходимо предусмотреть значительное снижение и стабилизацию стоимости генерических препаратов.

4. Необходимо разработать национальный регламент диагностики и лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, который бы учитывал финансовые возможности здравоохранения, а также субсидирование регионов на закупку реагентов и оборудования для лабораторных исследований.

5. Целесообразно продолжить работу по разработке Российских (региональных) рекомендаций по лечению пациентов с коинфекцией ВИЧ/ХВГС, что позволит эффективно планировать ресурсы. В перспективе требуется создание и внедрение Целевых программ на региональном или федеральном уровне.

6. Своевременное назначение противовирусной терапии снизит риск и скорость прогрессирования фиброза печени, риск развития тяжелых осложнений и ранней смертности при коинфекции. Актуальным является обязательное включение в состав комплексной терапии ХВГС современных препаратов прямого действия.

7. Широкий охват и обязательное раннее назначение ВААРТ больным позволит сдерживать нарастание иммуносупрессии, прогрессирование ВИЧ-инфекции, скорость развития терминальных форм ХВГ, понизить контагиозность и ограничить развитие эпидемии.

8. Высокая частота коинфицирования ВИЧ/ХВГС в России определяет необходимость создания реестра пациентов, формирования листа ожидания комплексной противовирусной терапии, основанного на реальных критериях привлечения к ведению пациентов. К ведению пациентов с коинфекцией следует шире привлекать подготовленных специалистов, использовать современные отечественные и зарубежные рекомендации.

9. При разработке отечественных рекомендаций по ведению пациентов с коинфекцией ВИЧ/туберкулез необходимо учитывать инновационные методы ранней диагностики микобактериозов, возможности современной специфической терапии.

10. Учитывая возрастающую роль общественных и пациентских организаций, средств массовой информации, возможности интернет-ресурсов актуальным остается ведущая роль специализированных центров и лечебных учреждений федерального и регионального уровней, занимающихся вопросами ВИЧ-медицины, не только как лечебно-диагностических учреждений, но и как основных информационно-просветительских и образовательных баз.

11. Распространить на лекарственные препараты, применяемые при лечении ВИЧ, действие п. 58 «Перечня первоочередных мероприятий плана по обеспечению устойчивого развития экономики и социальной стабильности в 2015 году» (Распоряжение Правительства РФ от 27.01.2015 № 98-р) в части улучшения лекарственного обеспечения граждан, а также компенсации расходов, связанных с изменением валютного курса при приобретении импортных лекарственных средств.

**Оргкомитет 3-го Межрегионального научно-практического симпозиума  
«ВИЧ-медицина и фармакоэкономика» выражает благодарность за помощь и поддержку  
фармацевтическим фирмам и дистрибьюторам в период подготовки и во время проведения  
мероприятия:**

ViiV Healthcare, Roche, Janssen (Pharmaceutical companies of Johnson & Johnson), Abbvie, Bristol-Myers Squidd Company, MSD, BioCad (Biopharmaceutical company), Космофарм, Р-Фарм Инновационные технологии здоровья, Фармасинтез

Материал подготовили: В. В. Рассохин, А. С. Бобрешова

## ЮБИЛЕИ

### К 75-ЛЕТЕЮ АКАДЕМИКА РАН ЭДУАРДА КАРПОВИЧА АЙЛАМАЗЯНА



2 января 2015 года исполнилось 75 лет Эдуарду Карповичу Айламазяну, доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, директору Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта.

Э. К. Айламазян окончил 2-й Московский медицинский институт им. Н. И. Пирогова в 1964 году, а с 1965 года связал свою судьбу с 1-м Ленинградским медицинским институтом им. акад. И. П. Павлова (ныне Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова), где он прошел путь от врача-ординатора до профессора и заведующего кафедрой акушерства и гинекологии. Его усилиями была создана еще одна кафедра — на медицинском факультете Санкт-Петербургского государственного университета. В 1988 году Эдуард Карпович возглавил Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта — первый в мире институт акушерско-гинекологического профиля, и руководит этим учреждением до сих пор.

Академик Э. К. Айламазян внес существенный вклад в развитие таких направлений фундаментальных и прикладных научных исследований, как перинатология и перинатальная медицина, пренатальная диагностика наследственных и врожденных заболеваний плода, эндокринология репродукции. Под его руководством впервые в стране проведена генная терапия плода при миодистрофии Дюшена и муковисцидозе, сформулировано представление о генетическом паспорте беременной, раскрыты механизмы развития различных форм инфекционного процесса при внутриутробных инфекциях, внедрен в практику кордоцентез для получения крови плода с последующим ее анализом и проведено внутриутробное переливание крови плоду. Благодаря этим работам современная перинатология и перинатальная медицина обогатились крупными достижениями методологического характера, созданы новые диагностические и терапевтические перинатальные технологии; в принципиальном плане решены вопросы диагностики внутриутробных инфекций у плода, проблема лечения его

гемолитической болезни, внедрены в практическую деятельность методы хирургической коррекции пороков развития плода.

В 1993 году Э. К. Айламазяну присвоено почетное звание заслуженного деятеля науки РФ, в 1994 году он избран членом-корреспондентом РАМН, в 1999 году — действительным членом (академиком) РАМН, а в 2013 году вошел в состав действительных членов Российской академии наук. В 1997 году Указом Президента России за заслуги в развитии отечественной медицинской науки Э. К. Айламазян награжден «Орденом Дружбы», а 2002 году за разработку и внедрение мер по охране репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов окружающей, в том числе производственной среды — Премией Правительства Российской Федерации. В 2003 году Э. К. Айламазяну за выдающиеся достижения в области перинатологии и перинатальной медицины, пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний была присуждена премия имени И. П. Павлова Правительства Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургского научного центра РАН.

На протяжении многих лет Эдуард Карпович преподает в нескольких учебных заведениях Санкт-Петербурга. Э. К. Айламазян опубликовал более 750 научных и учебно-методических работ, в том числе, 9 руководств и справочников, 22 монографии. Под его редакцией вышло в свет 16 монографий и сборников научных трудов. Он является автором учебников для студентов медицинских вузов — «Акушерство» (9 изданий) и «Гинекология» (2 издания). При консультации и под руководством Э. К. Айламазяна выполнено и защищено 28 докторских диссертаций и 108 кандидатских диссертаций.

Эдуард Карпович — эксперт Всемирной организации здравоохранения, действительный член Международной академии творчества и Академии экологии и национальной безопасности. Он является главным редактором «Журнала акушерства и женских болезней», а также состоит в редколлегии журналов «Акушерство и гинекология», «Проблемы репродукции», «Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов», «Медицинский академический журнал», «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии».

*Редколлегия Медицинского академического журнала, друзья и коллеги искренне поздравляют Эдуарда Карповича с юбилеем и желают крепкого здоровья и новых творческих успехов!*

## К 70-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА ВАДИМА ИВАНОВИЧА МАЗУРОВА



В феврале 2015 года исполняется 70 лет проректору по клинической работе, заведующему кафедрой терапии и ревматологии им. Э. Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Заслуженному деятелю науки РФ, академику РАН доктору медицинских наук профессору Вадиму Ивановичу Мазурову.

Вадим Иванович родился в Москве во врачебной семье. В 1963 году он поступил в Военно-медицинскую академию, после окончания которой проходил службу на Краснознаменном Северном флоте. В последующем вплоть до 1996 года жизнь В. И. Мазурова была связана с ВМедА, где он прошел путь от адъюнкта до начальника кафедры факультетской терапии Военно-медицинской академии, защитил кандидатскую и докторскую диссертации, стал профессором, Заслуженным деятелем науки Российской Федерации.

Профессор В. И. Мазуров является широко известным в нашей стране и за рубежом ученым-клиницистом, внесшим огромный вклад в развитие отечественной ревматологии. Его основные научные направления посвящены изучению иммунопатологических процессов, развивающихся при ревматических заболеваниях, а также разработке методов их диагностики, лечения и профилактики. Им сформулирована оригинальная концепция о закономерностях нарушения цитокиновой регуляции при ревматических заболеваниях, уточнены патогенетические механизмы иммунного воспаления, обусловленные дисрегуляцией провоспалительных цитокинов, доказана диагностическая значимость ряда аутоантител, хемокинов и их рецепторов на ранних стадиях рев-

матоидного артрита, установлены клиничко-иммунологические взаимосвязи и особенности поражения различных органов и систем при системных некротизирующих васкулитах, изучены механизмы действия биологической терапии на цитокиновую регуляцию при аутоиммунных заболеваниях.

Профессором В. И. Мазуровым были проведены исследования, посвященные особенностям течения ИБС, артериальной гипертензии, миокардитов при системных аутоиммунных заболеваниях, исследованы морфофункциональные нарушения при поражении почек, лёгких, печени, желудочно-кишечного тракта у ревматологических больных, разработаны подходы к трансплантации костного мозга при системных аутоиммунных заболеваниях, изучены иммунологические аспекты коронарного атеросклероза, особенности инфекционного эндокардита у наркозависимых и ВИЧ-инфицированных лиц.

Большой вклад В. И. Мазуров внёс в лечение обменно-дистрофических заболеваний суставов: оптимизацию экстракорпоральных методов детоксикации при подагрической нефропатии, лечения остеоартроза с использованием внутрисуставных введений хондропротекторов и высокомолекулярных соединений гиалуроновой кислоты.

В последние годы Вадим Иванович активно занимается внедрением нанотехнологий в ревматологию. Под его руководством проводится исследование по изучению возможности использования мезенхимальных стволовых клеток в лечении обменно-дистрофических заболеваний суставов.

В 2004 году В.И.Мазуровым на базе Северо-Западного медицинского центра (ныне филиал Национального медико-хирургического центра им.

Н. И. Пирогова) был создан ревматологический центр, в 2006 г. в СПбМАПО он организовал городской центр антицитокриновой терапии, а в 2012 году при его непосредственном участии в СЗГМУ им. И. И. Мечникова был открыт центр по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний.

С 1995 по 2009 гг. В. И. Мазуров возглавлял ревматологическую службу Санкт-Петербурга, с 2009 г. по настоящее время — главный терапевт Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и главный ревматолог Ленинградской области, вице-президент Ассоциации ревматологов России, член президиума Российского общества терапевтов и член правления Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С. П. Боткина. В 2000 году В. И. Мазуров был инициатором проведения в Санкт-Петербурге ежегодных конференций ревматологов Северо-Западного федерального округа, в течение многих лет является председателем и сопредседателем оргкомитетов целого ряда крупных терапевтических и ревматологических конгрессов.

Профессор В. И. Мазуров в 2011 году был избран академиком РАМН, а в 2013 году — академик РАН.

Академик РАН В. И. Мазуров — создатель крупной научной школы, подготовивший 14 докторов и 45 кандидатов медицинских наук, автор около 600 научных работ, в том числе 7 монографий, учебника, 6 руководств, 17 книг, соавтор одного открытия и 14 патентов на изобретения. Наиболее крупными научными трудами являются: «Клиническая ревматология: руководство для практических врачей» (2001, 2005); «Эритремия и вторичные эритроцитозы» (2001); «Поражение лёгких при диффузных болезнях соединительной ткани» (2002); «Острая ревма-

тическая лихорадка» (2005); «Лечение и профилактика болезней суставов» (2006); «Гематология: руководство для врачей» (2008); «Болезни суставов» (2008); «Подагра» (2009); «Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей» (2011); «Реактивные артриты, ассоциированные с хламидией» (2012). С 1996 г. он является членом диссертационных советов СЗГМУ им. И. И. Мечникова и Военно-медицинской академии.

Профессор В. И. Мазуров — главный редактор журнала «Вестник СЗГМУ им. И. И. Мечникова», член редакционных советов ряда журналов «Медицинский академический журнал», «Научно-практическая ревматология», «Клиническая иммунология», «Скорая медицинская помощь» и др. С 2006 по 2013 год им проводилась активная работа в Президиуме Северо-Западного отделения РАМН в должности заместителя председателя, а затем главного ученого секретаря.

За выдающиеся достижения в развитии медицинской науки в 2014 году Правительством Санкт-Петербурга ему была вручена премия им. И. П. Павлова, а Ученым советом ВМедА было присвоено звание «Почетного доктора Российской Военно-Медицинской академии». Он награжден орденом «Почета», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством II степени», золотой медалью имени С. П. Боткина и медалью «В. А. Шервинского».

Будучи человеком широкой души и обаяния, Вадим Иванович пользуется любовью и уважением у пациентов и коллег по работе, имеет авторитет среди медицинской и научной общественности. Академик В. И. Мазуров — ученый, врач и педагог, огромные организаторские способности которого позволяют реализовывать его многочисленные научные идеи.

*Редакция журнала «Медицинский академический журнал» сердечно поздравляет Вадима Ивановича с юбилеем и желает ему крепкого здоровья, новых научных достижений и дальнейших творческих успехов!*

*Редколлегия журнала, коллеги.*

## 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 подрисовочные подписи без сокращений и дублироваться в тексте. При включении в публикацию растровой графики (сканированных, цифровых снимков, снимков с экрана мониторов и т. п.) предпочтение отдается рисункам с размером меньшей стороны не менее 5 см (640 пикселей), в форматах pdf, tiff, jpeg (максимальное качество).

6. Библиографический список.

6.1. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами.

6.2. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно.

6.3. Библиографический список оформляют в соответствии с действующим ГОСТом, указываются все авторы цитируемых работ.

6.4. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки. Не следует включать в список литературы диссертации.

6.5. Примеры:

1. *Ткаченко Б. И.* Физиология человека. — СПб.: Наука, 2000. — 400 с.

2. *Шабанов П. Д.* Механизмы лекарственной зависимости // Мед. акад. вестн. — 2001. — Т. I, № 1. — С. 27–35.

3. *Лебедев А. А.* Поведенческие эффекты алапиды 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](mailto:medicalacfdemicjournal@gmail.com), [admitriev10@yandex.ru](mailto:admitriev10@yandex.ru).

**Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!**

**Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов.**

**Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.**

**Уважаемые читатели**  
**«Медицинского академического журнала»!**

Сообщаем, что открыта подписка на первое полугодие 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 <del>газету</del> журнал		<b>57999</b> (индекс издания)							
<b>АБОНЕМЕНТ</b>											
<b>Медицинский</b>											
(наименование издания) <b>академический журнал</b>			Количество комплектов:								
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 <del>газету</del> журнал		<b>57999</b> (индекс издания)						
<b>ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА</b>											
пв	место	лит-тер									
<b>Медицинский академический журнал</b>											
(наименование издания)											
Стои-мость	подписки	_____ руб. _____ коп.	Количество комплектов:								
	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)											

## Информационное письмо

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»  
ИНСТИТУТ НЕЙРОБИОЛОГИИ им. МАКСА ПЛАНКА (ГЕРМАНИЯ)  
СПБ ГУЗ «ЦЕНТР ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И БОРЬБЕ СО СПИД И ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ»  
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ИММУНОЛОГОВ  
РЕГИОНАЛЬНОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПО НЕЙРОИММУНОЛОГИИ И НЕЙРОИММУНОМОДУЛЯЦИИ

### *Глубокоуважаемые коллеги!*

Приглашаем Вас принять участие в работе

**V Международного симпозиума «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»**, который состоится в г. Санкт-Петербурге 23 июня — 26 июня 2015 года.

#### **Основные темы для обсуждения:**

1. Центральные и периферические механизмы взаимодействия нервной и иммунной систем;
2. Нарушения взаимодействия нервной и иммунной систем в эксперименте (стресс) и в клинике (психические расстройства, рассеянный склероз, синдром хронической усталости, травматическая болезнь и др.);
3. Иммунная система мозга в норме и патологии;
4. Современные подходы к коррекции функций нервной и иммунной систем (молекулярно-генетические методы, стволовые клетки и др.);
5. ВИЧ-инфекции и центральная нервная система.

**Рабочие языки Симпозиума** — *русский и английский*

#### **Международный Организационный комитет**

Г. А. Софронов, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия — Почетный председатель

Е. А. Корнева, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия — Сопредседатель

Х. Векерле, Мюнхен, Германия — Сопредседатель

Г. М. Алешина, Санкт-Петербург, Россия — ответственный секретарь

Н. Каваками, Мюнхен, Германия — ответственный секретарь

Н. А. Беляков, академик РАН, Санкт-Петербург, Россия

В. Гинен, Бельгия

Т. Катафучи, Япония

К. Келли, США

В. А. Черешнев, академик РАН, Екатеринбург, Россия

#### **Локальный Организационный комитет**

Е. А. Корнева, академик РАН — Председатель

А. В. Полевщиков, д.б.н. — заместитель Председателя

Г. М. Алешина, к.б.н. — ответственный секретарь

А. В. Дмитриев, д.б.н.

П. Г. Назаров, д.м.н.

Н. С. Новикова, к.б.н.

О. В. Шамова, д.б.н.

**Адрес оргкомитета:** 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова д. 12. ФГБНУ «ИЭМ»

Отдел общей патологии и патофизиологии — тел.: (812) 234-07-64; факс: (812) 234-94-93

e-mail: [nim\\_spb2015@mail.ru](mailto:nim_spb2015@mail.ru)

web: <http://www.iemrams.spb.ru/russian/nim2015.htm>

**Ответственный секретарь Оргкомитета Симпозиума:** *Алешина Галина Матвеевна*

#### **Форма участия:**

1. Устный доклад
2. Стендовый доклад
3. Только публикация тезисов

## Медицинский академический журнал

Свидетельство о регистрации: ПИ № 2-4952 от 17.01.2001 г.

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов

## 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 гепатиты», 2-ой Межрегиональный научно-практический симпозиум «ВИЧ и фармакоэкономика», Симпозиум Европейской ассоциации радиологов (ECR) «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 терапией»

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](mailto: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