

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 17
2017 № 1

ISSN 1608-4101



МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

ТОМ 17

2017

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

**Северо-Западное отделение Российской академии 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
профессор РАН *А. В. Дмитриев*



Журнал рекомендован ВАК для публикации материалов диссертаций

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., д. 71,
Северо-Западное отделение Российской академии наук,
Редколлегия журнала «Медицинский академический журнал»
Тел.: (812) 234-68-57

e-mail: medicalacademicjournal@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 — академик РАН, Великий Новгород
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
В. В. Рассохин — д.м.н., Санкт-Петербург
А. С. Симбирцев — профессор, Санкт-Петербург
А. Г. Софронов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
А. Н. Суворов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
А. А. Тотолян — академик РАН, Санкт-Петербург
Т. Н. Трофимова — профессор, Санкт-Петербург
Е. В. Шайдаков — профессор, Санкт-Петербург
Ю.А. Щербук — академик РАН, Санкт-Петербург
Ю. К. Янов — академик РАН, Санкт-Петербург

Редакционный совет

А. Г. Баиндурашвили — академик РАН, Санкт-Петербург
В. С. Баранов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
А. М. Гранов — академик РАН, Санкт-Петербург
И. П. Дуданов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
С. А. Кетлинский — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Е. А. Корнева — академик РАН, Санкт-Петербург
С. В. Лобзин — профессор, Санкт-Петербург
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

MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

№ 1

Vol. 17

2017

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

**North-West Branch of Russian Academy of 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,
professor of the Russian
Academy of Sciences



Address: 197022, St. Petersburg, Kamennooostrovskiy, 71,
North-West Branch of the Russian Academy of Sciences,
Editorial board «Medical academic journal»
Tel.: (812) 234-68-57

e-mail: medicalacademicjournal@gmail.com

Editorial Board

E. K. Ailamazian, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
S. F. Bagnenko, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
V. B. Vasiliev, professor, St. Petersburg
V. R. Veber, full member of the Russian Academy of Sciences, Velikiy Novgorod
Yu. V. Lobzin, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
V. I. Mazurov, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
N. A. Maistrenko, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A.O.Maryandyshev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A. S. Simbirtsev, professor, St. Petersburg
A. G. Sofronov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A. N. Suvorov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A. A. Totolyan, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
T. N. Trofimova, professor, St. Petersburg
Ye. V. Shaidakov, professor, St. Petersburg
Yu. A. Scherbuk, full member of the Russian Academy of Sciences St. Petersburg
Yu. K. Yanov, full member of the Russian Academy of Sciences St. Petersburg

Editorial Council

A. G. Baidurashvili, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
V. S. Baranov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A. M. Granov, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
I. P. Dudanov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
S. A. Ketlinskiy, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
Ye. A. Korneva, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
S. V. Lobzin, professor, St. Petersburg
M. M. Odinak, corresponding member of the Russian Academy Sciences, St. Petersburg
L. V. Potashov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
N. S. Sapronov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A. A. Skoromets, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
P. I. Sidorov, full member of the Russian Academy of Sciences, Arkhangelsk
S. A. Simbirtsev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
R. M. Tikhilov, professor, St. Petersburg
P. D. Shabanov, professor, St. Petersburg
A. V. Shabrov, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
Ye. V. Shlyakhto, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
V. H. Khavinson, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
N. A. Yaitsky, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

СОДЕРЖАНИЕ

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

РОЛЬ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ 7

*Академик РАН А.В. Шабров, А.Г. Апресян, А.Л. Добкес, С.Ю. Ермолов, Т.В. Ермолова,
С.Г. Манасян, С.В. Сердюков*

ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА И СПИНАЛЬНОЙ
МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ 24

М.Г. Соколова, О.А. Никишина, М.А. Маретина, А.В. Киселев, С.В. Лобзин, А.А. Зуев

ЛЕКЦИЯ

ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ
И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ 34

Д.Э. Коржевский, О.В. Кирик, Е.Г. Сухорукова, О.С. Алексеева, Е.В. Шайдаков

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ИНДЕКСЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА: ИНФОРМАТИВНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ОЦЕНКЕ АТЕРОГЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ 41

А.М. Канева, Е.Р. Бойко

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И КОМПЕНСАТОРНАЯ РОЛЬ ПРАВОГО
ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ 51

Г.Х. Каюмова, В.А. Разин

ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ ГИПОПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ
ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ 59

Н.С. Субботина, член-корреспондент РАН И.П. Дуданов, М.Н. Коробков, Е.М. Козловская

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ
ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ КОМПЕНСАЦИИ 68

*Б.Б. Фишман, В.Е. Куликов, Е.Р. Баранцевич, А.И. Хорошевская, О.Ш. Бутримова, М.В. Юхно,
В.В. Зурабов, Д.А. Шамиладзе, А.В. Саволук, Н.О. Жбанова, И.В. Гугнин*

ЗАВИСИМОСТЬ СУТОЧНОГО РИТМА ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ МЫШЕЙ
ОТ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ АЛЬФА-1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ 78

Н.В. Корсакова

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ИМПЛАНТИРОВАНИЯ ГЕКСАФЕРРИТА БАРИЯ МЫШАМ
SHR С ОДНОСТОРОННЕЙ И БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ЛИМФОСАРКОМОЙ ЛИО-1 82

Академик РАН А.М. Гранов, С.Ф. Вершинина, Р.Б. Самсонов, А.Б. Маркочев, В.И. Евтушенко

ДИНАМИКА ЭНДОТОКСИНЕМИИ И МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА КРЫС
НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РИФАКСИМИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ 88

А.А. Власов, С.П. Саликова, В.Б. Гриневич, Г.А. Осипов, О.В. Быстрова, Д.А. Халютин

ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНА АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ СТРЕПТОКОККОВ СНИЖАЕТ СТЕПЕНЬ ИХ
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VITRO* И *IN VIVO* 96

М.А. Суворова, Т.А. Крамская, А.Б. Карасева, В.Н. Мухин, Е.И. Ермоленко, член-корреспондент РАН А.Н. Суворов

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

ТЕХНОЛОГИИ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ
ГИПОГАЛАКТИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 102

М.Н. Авдеев

ЮБИЛЕЙ

ВКЛАД АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА АЛЕКСАНДРА АНИСИМОВИЧА
СКОРОМЦА В МИРОВУЮ НЕВРОЛОГИЮ (к 80-летию юбилею) 108

CONTENTS

ANALYTICAL REVIEW

ROLE AND METHODS OF ENDOTHELIAL ESTIMATION DYSFUNCTION IN THE PRACTICAL MEDICINE7

Academician of the Russian Academy of Sciences A.V. Shabrov, A.G. Apresyan, A.L. Dobkes, S.U. Ermolov, T.V. Ermolova, S.G. Manasyan, S.V. Serdyukov

MEDICAMENTOUS THERAPY OF THE DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY AND THE SPINAL MUSCULAR ATROPHY24

M.G. Sokolova, O.A. Nikishina, M.A. Maretina, A.V. Kiselev, S.V. Lobzin, A.A. Zuev

LECTION

VON WILLEBRAND FACTOR OF ENDOTHELIOCYTES OF BLOOD VESSELS AND ITS USE IN THE COURSE OF IMMUNOMORPHOLOGICAL RESEARCH34

D.E. Korzhevskii, O.V. Kirik, E.G. Sukhorukova, O.S. Alekseeva, E.V. Shaydakov

ORIGINAL ARTICLES

LIPID METABOLISM INDEXES: INFORMATION CAPACITY AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN THE COURSE OF VALUATION OF ATHEROGENICITY OF LIPID PROFILE 41

A.M. Kaneva, E.R. Bojko

HEART REMODELING AND COMPENSATORY ROLE OF THE RIGHT ATRIUM AT PATIENTS SUFFERING WITH ACUTE CORONARY SYNDROME..... 51

G. Hk. Kayumova, V. A. Razin

CAUSATIVE FACTORS OF HYPOPERFUSION OF CEREBRUM IN CASE OF OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS.....59

N.S. Subbotina, corresponding member of the RAS I.P. Dudanov, E.V. Kozlovskaia, M.N. Korobkov

CHARACTERISTICS OF CEREBRAL CIRCULATORY DYNAMICS AGAINST THE BACKGROUND OF PORTAL HYPERTENSION IN COURSE OF HEPATIC CIRRHOSIS HAVING THE VIRAL CAUSATION WITH DIFFERENT STAGES OF COMPENSATION 68

B.B. Fishman, V.E. Kulikov, E.R. Barancevich, A.I. Choroshevskaja, S.Sh. Butrimova, M.V. Yuhno, V.V. Zurabov, D.A. Chamiladze, A.V. Savoluk, N.O. Zhbanova, I.V. Gugin

DEPENDENCE OF THE DAILY RHYTHM OF THE INTRAOCULAR PRESSURE OF MICE ON THE INFLUENCE OF DIFFERENT SUBTYPES OF ALPHA-1-ADRENERGIC RECEPTORS.....78

N.V. Korsakova

ANTINEOPLASTIC EFFECT OF IMPLANTATION OF BARIUM HEXAFERRITE TO SHR MICE SUFFERING WITH UNILATERAL AND BILATERAL LYMPHOSARCOMA LIO-1.....82

Academician of the Russian Academy of Sciences A.M. Granov, C.F. Vershinina, R.B. Samsonov, A.B. Markochev, V.I. Evtushenko

EFFECT OF RIFAXIMIN ADMINISTRATION ON ENDOTOXINEMIA AND MICROECOLOGICAL STATUS OF RATS WITH EXPERIMENTAL HEART FAILURE 88

A. A. Vlasov, S. P. Salikova, V. B. Grinevich, G. A. Osipov, O. V. Bystrova, D.A. Halyutin

ANTITUMOR ACTIVITY OF THE STREPTOCOCCUS PYOGENES M49 IS ASSOCIATED WITH PRODUCTION OF ARGININE DEIMINASE BY THEM 96

M.A. Suvorova, T.A. Kramskaja, A.B. Karaseva, V.N. Mukhin, E.I. Ermolenko, corresponding member of the RAS A.N. Suvorov

CLINICAL PRACTICE

TECHNOLOGIES OF ECOLOGICAL REHABILITATION AT THE PREVENTION OF HYPOGALACTIA AT PREGNANT WOMEN WITH EXTRAGENITAL PATHOLOGY 102

M.N. Avdeev

JUBILEE

CONTRIBUTION OF THE ACADEMICIAN OF THE RAS, PROFESSOR ALEXANDER ANISIMOVICH SKOROMETS TO WORLD NEUROLOGY (to the 80th anniversary)..... 108

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 616-018.74-076.5

РОЛЬ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ
ДИСФУНКЦИИ В ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ¹Академик РАН А.В. Шабров, ²А.Г. Апресян, ²А.Л. Добкес, ²С.Ю. Ермолов,
²Т.В. Ермолова, ²С.Г. Манасян, ²С.В. Сердюков¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, РоссияROLE AND METHODS OF ENDOTHELIAL ESTIMATION
DYSFUNCTION IN THE PRACTICAL MEDICINE¹Academician of the Russian Academy of Sciences A.V. Shabrov, ²A.G. Apresyan, ²A.L. Dobkes, ²S.U. Ermolov,
²T.V. Ermolova, ²S.G. Manasyan, ²S.V. Serdyukov¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Осознание роли эндотелия как самостоятельного органа в единой системе регуляции кровообращения и эндотелиальной дисфункции как ключевого звена патологического состояния, которое связано с большинством, если не со всеми факторами сердечно-сосудистого риска, привело к огромному росту исследований эндотелия в течение последних трех десятилетий. Методы оценки регуляторной сосудистой (эндотелиальной) функции широко применяются в научных исследованиях, но их использование в качестве клинического инструмента в ежедневной медицинской практике пока еще является исключением. Предлагаемый обзор содержит описание наиболее распространенных методов оценки и мониторинга сосудистой функции с учетом возможности их применения в практической медицине. В частности, предоставлены сведения о том, почему эндотелиальная дисфункция является не только маркером риска для сердечно-сосудистых патологий, но и содержит ценную прогностическую информацию для вторичной профилактики и ведения больных с уже установленной ишемической болезнью сердца, гипертонией или с патологией печени. Для клинического применения наиболее перспективны простые, доступные и необременительные для больного методы оценки функции эндотелия. Однако чтобы использовать их в ежедневной клинической практике, необходимы дальнейшие целенаправленные исследования в данном направлении. Они должны определить, как и в каких случаях целесообразно использовать такие оценки, насколько они влияют на выбор терапии и какой ожидается клинический эффект применения этих методов при лечении конкретных заболеваний.

Ключевые слова: функция эндотелия, факторы риска, атеросклероз, гипертоническая болезнь, хронические заболевания печени.

Realization of the role of endothelium as an independent organ in the unified system of regulation of blood circulation and realization of endothelial dysfunction as a key component of the pathological condition that is connected with most factors, if not to say with all factors of the cardiovascular risk, has led to the whopping increase of researches of endothelium during the last three decades. Methods of estimation of the regular vascular (endothelial) function are used widely in scientific researches; but their usage as a clinical tool in the daily medical practice is still an exception. The proposed overview contains the description of the most popular methods of estimation and monitoring of the vascular function by taking into consideration the possibility of their application in the practical medicine. In particular, data about the reason are provided why the endothelial dysfunction is not only a risk marker for cardiovascular pathologies, but also contains the valuable prognostic information for the secondary prevention of diseases and management of patients suffering with the ischemic heart disease, hypertension or with the liver pathology that have already been determined.

For the clinical application methods of estimation of the function of the endothelium that are simple, accessible, and light for patients are the most perspective methods. However for using them in the daily clinical practice the next following goal-oriented researches in this direction are necessary. Their task is to determine it, how and in which cases it is goal-oriented, to use such estimations; how do they influence the choosing of the treatment, and which clinical effect of application of these methods at the treatment of concrete diseases is awaited.

Key words: endothelial function, risk factors, atherosclerosis, hypertensive disease, chronic illness hepatic disorders.

Введение. Открытие активной роли эндотелия (гораздо большей, чем пассивное посредничество между кровью и стенкой сосуда) привело к существенному прогрессу в области сосудистых исследований [1]. Обычно термином «функция эндотелия» или «эндотелиальная функция» обозначают способность эндотелиоцитов участвовать в выработке широкого спектра вазоактивных веществ. При этом «эндотелиальная дисфункция» понимается как патологическое состояние, в основном характеризующее дисбалансом между веществами с сосудорасширяющими, антимитогенными и антитромбогенными свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы) и веществами с сосудосуживающими, протромботическими и пролиферативными характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы) [2, 3]. В клинической практике эндотелиальная дисфункция (ЭД) ассоциируется прежде всего с недостаточностью функции регуляции периферического кровотока.

Интересно заметить, что с эндотелиальной дисфункцией связано подавляющее большинство сердечно-сосудистых факторов риска [4].

Эндотелиальная дисфункция была обнаружена в коронарных эпикардиальных и резистивных сосудах, а также в периферических артериях, так что ее можно рассматривать как системное состояние

[5]. Важно также отметить, что процесс атеросклероза начинается уже в начале жизни, и эндотелиальная дисфункция способствует атерогенезу, предшествуя развитию морфологических изменений сосудов [6].

За последние 25 лет были разработаны многие методологические подходы к оценке функции эндотелия у человека [7]. Возможности измерения показателей, характеризующих эндотелиальную функцию, широко применяются в научных исследованиях. Однако их использование в качестве клинического инструмента в ежедневной медицинской практике еще является исключением. Методы выявления эндотелиальной дисфункции не приводятся в клинических руководствах, не рекомендованы для планирования первичной или вторичной профилактики сосудистых заболеваний.

Цель данного обзора — представить наиболее часто используемые методы оценки показателей, характеризующих эндотелиальную функцию в организме человека. В частности, представить неинвазивные методики, позволяющие осуществлять мониторинг таких показателей (табл. 1); обобщить клинические проявления эндотелиальной дисфункции. Рассматривается возможная будущая роль измерения эндотелиальной функции при индивидуальном подборе терапии.

Таблица 1

Функции эндотелиоцитов

Факторы гемостаза и антитромбоза	
Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF) Ингибитор активатора плазминогена Фактор Виллебранда (VIII фактор свертывания) Ангиотензин-IV Эндотелин-1	Оксид азота (NO) Тканевой активатор плазминогена (TPA) Простаглицлин (PGI2)
Факторы сокращения и расслабления сосудистой стенки	
Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин Ангиотензин-II Тромбоксан (TXA2) Простагландин H2	Оксид азота (NO) Эндотелин Простаглицлин (PGI2) Эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF)
Факторы, влияющие на рост сосудов	
Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1 Ангиотензин-II Супероксидные радикалы	Оксид азота (NO) Простаглицлин (PGI2) С-натриуретический пептид

Термины и определения

Известно, что эндотелиоциты имеют выраженную метаболическую активность и выполняют целый ряд функций (табл. 2). В частности, они синтезируют вещества, которые обеспечивают:

- атромбогенность и тромбогенность сосудистой стенки;
- регуляцию адгезии сосудистой стенки;
- регуляцию тонуса сосудов;
- регуляцию роста сосудов.

В осуществлении перечисленных выше функций эндотелия роль веществ, синтезируемых с участием эндотелиоцитов, не всегда однозначна и однонаправлена (см. табл. 1). Так, например, эндотелин-1 может играть роль и протромбогенного фактора и стимулятора роста сосудов, а простагландин (PGI₂) и оксид азота (NO) — роль факторов и антитромбоза, и подавления роста и дилатации кровеносных сосудов.

Проявление недостаточности любой из перечисленных функций, обозначенных в табл. 1, может оказаться существенным, но практически во всех случаях заболевания важна объединяющая их, интегральная **функция регуляции периферического кровотока** (общая периферическая «сосудистая функция»). В частности, функция локальных и центральных механизмов периферического звена единой системы регуляции кровообращения.

В клинической практике именно эта функция в наибольшей степени соответствует сложившимся терминам «функция эндотелия» (эндотелиальная функция) или «сосудистая функция», а ее недостаточность — термину «дисфункция эндотелия». Она обусловлена метаболической активностью группы клеток, осуществляющих выработку и взаимодействие вазоактивных факторов. Локальные и центральные механизмы регуляции периферического кровотока тонко дополняют друг друга. В частности, к центральным механизмам можно отнести нейрогуморальные механизмы регуляции насосной функции сердца и общего периферического сопротивления. Центральные механизмы активизируются тогда, когда локальных механизмов регуляции недостаточно.

В конечном счете, функция всей системы кровообращения — это транспортное обеспечение метаболических процессов жизнедеятельности клеток в тканях организма, а также обеспечение процессов ассимиляции и диссимиляции продуктов клеточного обмена веществ, переносимых кровью, за счет оперативной регуляции давления и расхода крови в капиллярах.

Нормальный тонус сосудов, их способность к адекватному изменению своего проходного сечения и, соответственно, гемодинамического сопротивления, обеспечивается за счет оперативного, рефлекторного изменения упругости стенок сосудов. Это достигается путем систематического напряжения (вазоконстрикции) и последующего расслабления (вазодилатации) сосудов мышечного или мышечно-эластического типа, расположенных в резистивной части артериальной сети и в прекапиллярных или посткапиллярных сфинктерах.

В магистральных сосудах эластического типа изменение проходного сечения происходит пассивно, в соответствии с пульсациями давления крови. Упругость их стенок зависит только от морфологических изменений, происходящих в процессе общего ремоделирования сердечно-сосудистой системы. Но и в магистральных сосудах проявляется метаболическая активность эндотелия, оказывающая дополнительное влияние на всю систему регуляции кровообращения.

Гипертонус сосудов, рост периферического сопротивления и компенсаторная артериальная гипертензия со всеми возможными осложнениями, возникают, чаще всего, вследствие сбоя механизмов вазодилатации. Вазоконстрикция и спазмирование мышечных компонентов стенки сосудов протекают гораздо быстрее и энергичнее, чем их расслабление.

Впервые о самостоятельной роли эндотелия в регуляции сосудистого тонуса было заявлено в статье Furchgott и Zawadzki, опубликованной в журнале «Nature» в 1980 г. [1]. Авторы обнаружили способность изолированной артерии к самостоятельному изменению своего мышечного тонуса в ответ на ацетилхолин без участия центральных (нейрогуморальных) механизмов. Главная заслуга в этом отводилась эндотелиальным клеткам, которые были охарактеризованы авторами как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [8].

В 1998 г. Ф. Мурад, Р. Фуршгот и Л. Игнарро получили Нобелевскую премию в области медицины «за открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы». Авторами было установлено, что нитроглицерин и сходные лекарства действуют как вазодилататоры в результате преобразования их, с участием эндотелия, в оксид азота NO, который оказывает основное расслабляющее действие на кровеносные сосуды. Кроме того, молекулы NO ингибируют

ную NO-синтазу или имеют антиоксидантные свойства, таким образом увеличивая биодоступность NO [73]. ENCORE-1 и ENCORE-2 исследования показали, что нифедипин улучшает функцию эндотелия у пациентов со стабильной стенокардией [61].

Функцию эндотелия могут улучшить не только фармакологические средства, но и модификация образа жизни, которая увеличивает высвобождение или предотвращает нарушение продукции расслабляющих эндотелий факторов. В частности, NO и факторов, которые снижают выработку эндотелием вазоконстрикторов, таких как эндотелин. Некоторые исследователи в своих работах продемонстрировали улучшение микро- и макрососудистой эндотелиальной функции путем увеличения биодоступности NO посредством таких механизмов, как физические упражнения, снижение веса (в том числе бариатрическая хирургия) или усиленная наружная контрпульсация и диеты с продуктами с большим содержанием полифенолов (особенно богаты ими фрукты, чай и какао) [74]. Важным изменением образа жизни с позитивным воздействием на функцию эндотелия является отказ от курения, который наглядно демонстрирует благоприятный эффект на эпикардальную коронарную эндотелиальную функцию [35, 75].

Таким образом, изменение образа жизни, продукты питания и лекарства, как было показано, улучшают эндотелиальную дисфункцию в популяции в целом, но при этом мы не располагаем достоверной информацией о том, насколько при этом учитываются индивидуальные особенности пациента, — факт, к которому следует обратиться в дальнейших исследованиях.

Выводы. В настоящее время оценка рисков для профилактики основана на результатах, полученных в исследовании Framingham, и таких показателях, как ИМТ сонных артерий и содержание кальция в коронарных артериях [60]. Если предположить, что эндотелиальная функция обеспечивает комплексную оценку состояния сердечно-сосудистой системы, то вопрос, может ли функция эндотелия быть лучшим предиктором

сердечно-сосудистых осложнений, чем существующие системы оценки, является закономерным и должен быть верифицирован с помощью более масштабных исследований.

При использовании шкалы риска Framingham мы четко знаем тактику в отношении пациентов высокого или низкого риска. Однако менее ясны рекомендации для пациентов с промежуточным риском. В первичной профилактике по-прежнему без ответа остается вопрос, следует ли оценивать функцию эндотелия у практически здоровых лиц с низким риском дополнительно к традиционным факторам риска. Как показали исследования, рассмотренные выше, классификация пациентов с промежуточным риском в соответствии с изменениями у них эндотелиальной функции является возможной и разумной. Однако необходимо продолжить исследования в этом направлении. В случае получения подтверждающих результатов можно с полным основанием говорить о необходимости внедрения тестирования эндотелиальной функции в повседневную клиническую практику.

Не вызывает сомнений, что ранняя диагностика развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также эндокринной патологии, заболеваний печени, почек, с помощью оценки эндотелиальной дисфункции, может улучшить прогноз, качество жизни пациента, найти индивидуальный подход к мерам профилактики и лечения.

Многочисленные исследования, проведенные в последнее десятилетие, показали, что оценка функции эндотелия предоставляет важную информацию для проведения персонализированной терапии.

Таким образом, дальнейшие исследования должны быть направлены на поиск наиболее эффективных методов оценки функции эндотелия в клинической практике и получение статистически значимых результатов, необходимых для укрепления их методических основ, что сделает возможным включение оценки функции эндотелия в рекомендации по диагностике, прогнозу и лечению соответствующих заболеваний.

Литература

1. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*. 1980. Vol. 288. P. 373–376.
2. Flammer A.J., Luscher T.F. Human endothelial dysfunction // *EDRFs*. *Pflugers Arch*. 2010. Vol. 459. P. 1005–1013.
3. Viridis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction // *EDCFs*. *Pflugers Arch*. 2010. Vol. 459. P. 1015–1023.
4. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003. Vol. 23. P. 168–175.

5. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T., Charbonneau F., Delagrangé D., Creager M.A., Selwyn A.P., Ganz P. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *The American journal of cardiology*. 1995. Vol. 75. P. 71–74.

6. Juonala M., Viikari J.S., Laitinen T., Marniemi J., Helenius H., Ronnema T., Raitakari O.T. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 2918–2923.

7. Flammer A.J., Luscher T.F. Three decades of endothelium research: from the detection of nitric oxide to the everyday implementation of endothelial function measurements in cardiovascular diseases // *Swiss Med Wkly*. 2010. Vol. 140. P. 13122.

8. Zeiher A.M., Drexler H., Wollschlaeger H., Saubier B., Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium // *Journal of the American College of Cardiology*. 1989. Vol. 14. P. 1181–1190.

9. Edwards G., Feletou M., Weston A.H. Endothelium-derived hyperpolarising factors and associated pathways: a synopsis // *Pflugers Arch*. 2010. Vol. 459. P. 863–879.

10. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am. Heart J*. 1991. Vol. 121. P. 1244–1263.

11. Баженова Л.Н., Володина Н.Н., Фролова Н.П. Влияние препарата «Мексидол» на эндотелиальную дисфункцию у больных с хронической сердечной недостаточностью // БЭБиМ, 2006, приложение 1. URL: <https://medi.ru/info/160/> (дата обращения 1.02.2017).

12. Luscher T.E., Tschudi M.R., Wenzel R.R., Noll G. Endotheliale dysfunction und stiekstoffmoxid (NO, Nitric Oxide) // *Internist*. 1997. Vol. 38. P. 411–419.

13. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L., Wayne R.R., Mudge G.H., Alexander R.W., Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // *The New England journal of medicine*. 1986. Vol. 315. P. 1046–1051.

14. Beltrame J.F., Crea F., Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction // *Heart, lung & circulation*. 2009. Vol. 18. P. 19–27.

15. Gibson C.M., Cannon C.P., Daley W.L., Dodge J.T.Jr., Alexander B.Jr., Marble S.J., McCabe C.H., Raymond L., Fortin T., Poole W.K., Braunwald E. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow // *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 879–888.

16. Celermajer D.S., Sorensen R.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O.I., Sullivan I.D., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. 1992. Vol. 340. № 1. P. 111–1115.

17. Петренко Т.Е., Панина А.А., Волчанский Е.И., Самохвалова В.В. Оценка функции эндотелия у детей и подростков с артериальной гипертензией по данным ультразвуковой доплерографии // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2009. С. 50–52. [Petrenko T.E., Panina A.A., Volchansky E.I., Samokhvalova V.V., *Bulletin of the Volgograd Scientific Center of the RAMS*. 2009. No 4. pp. 50–52].

18. Parker B.A., Tschakovsky M.E., Augeri A.L., Polk D.M., Thompson P.D., Kiernan F.J. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women // *American journal of physiology*. 2011. Vol. 301. P. 1118–1126.

19. Anderson T.J., Uehata A., Gerhard M.D., Meredith I.T., Knab S., Delagrangé D., Lieberman E.H., Ganz P., Creager M.A., Yeung A.C., Selwyn A.P. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation // *Journal of the American College of Cardiology*. 1995. Vol. 26. P. 1235–1241.

20. Charakida M., Masi S., Luscher T.F., Kastelein J.J., Deanfield J.E. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation // *European heart journal*. 2010. Vol. 31. P. 2854–2861.

21. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation // *Hypertension*. 2010. Vol. 55. P. 1075–1085.

22. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E., Padilla J., Atkinson G., Harris R.A., Parker B., Widlansky M.E., Tschakovsky M.E., Green D.J. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline // *American journal of physiology*. 2011. Vol. 300. P. 2–12.

23. Juonala M., Viikari J.S., Laitinen T., Marniemi J., Helenius H., Ronnema T., Raitakari O.T. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 2918–2923.

24. Nohria A., Gerhard-Herman M., Creager M.A., Hurley S., Mitra D., Ganz P. Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans // *J. Appl. Physiol*. 2006. Vol. 101. P. 545–548.

25. Gori T., Dragoni S., Lisi M., Di Stolfo G., Sonnati S., Fineschi M., Parker J.D. Conduit artery constriction mediated by low flow a novel noninvasive method for the assessment of vascular function // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 51. P. 1953–1958.
26. Levenson J., Simon A., Pithois-Merli I. Brachial arterial changes in response to wrist occlusion in normotensive and hypertensive men // *The American journal of physiology*. 1987. Vol. 253. P. 217–224.
27. Gori T., Muxel S., Damaske A., Radmacher M.C., Fasola F., Schaefer S., Schulz A., Jabs A., Parker J.D., Munzel T. Endothelial function assessment: flow-mediated dilation and constriction provide different and complementary information on the presence of coronary artery disease // *European heart journal*. 2012. Vol. 33. P. 363–371.
28. Ermolov S.Y., Ermolova T.V. Intrahepatic hemodynamics disorders and portal hypertension: evaluation and individual modification // *National Congress hepatologists Bratislava*. 2009. May 28–30. P. 9–11.
29. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Сологуб Т.В., Карев В.Е. Нарушение портопеченочной гемодинамики и состояние нитрооксидергической системы у пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С // 16 Российский конгресс «Гепатология сегодня» 19–21 марта 2012 — С. 94. [Ermolova T.V., Ermolov S.Yu., Sologub T.V., Karev V.E., 16 Rossijskij kongress «Gepatologiya segodnya» 19–21 marta 2012. p. 94].
30. Волков В.С., Высоккий Н.Н., Троцюк В.В. и др. Метод конъюнктивальной биомикроскопии использовался и для оценки микроциркуляции (оценки обеспечения капиллярного кровотока) // *Клиническая медицина*. 1976. № 7. С. 115–119. [Volkov V.S., Vysockij N.N., Trocyuk V.V. i dr., *Klinicheskaya medicina*. 1976. No 7. pp. 115–119].
31. Benjamin N., Calver A., Collier J., Robinson B., Vallance P., Webb D. Measuring forearm blood flow and interpreting the responses to drugs and mediators // *Hypertension*. 1995. Vol. 25. P. 918–923.
32. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J., Donald A., Ferrannini E., Halcox J., Kiowski W., Lbscher T.F., Mancina G., Natali A., Oliver J.J., Pessina A.C., Rizzoni D., Rossi G.P., Salvetti A., Spieker L.E., Taddei S., Webb D.J. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases // *J. Hypertens*. 2005. Vol. 23 (2). P. 233–246.
33. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E.Jr., Epstein S.E. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension // *N. Engl. J. Med*. 1990. Vol. 323 (1). P. 22–27.
34. Taddei S., Viridis A., Mattei P., Ghiadoni L., Sudano I., Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients // *Circulation*. 1996. Vol. 94 (6). P. 1298–1303.
35. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Georgakopoulos D., Bull C., Thomas O., Robinson J., Deanfield J.E. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // *Circulation*. 1993. Vol. 88. P. 2149–2155.
36. Celermajer D.S., Adams M.R., Clarkson P., Robinson J., McCredie R., Donald A., Deanfield J.E. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults // *N. Engl. J. Med*. 1996. Vol. 334 (3). P. 150–154.
37. Casino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A., Hoeg J.M., Panza J.A. The role of nitric oxide in endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients // *Circulation*. 1993. Vol. 88 (6). P. 2541–2547.
38. Linder L., Kiowski W., Böhler F.R., Lbscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension // *Circulation*. 1990. Vol. 81 (6). P. 1762–1767.
39. Makimattila S., Virkamäki A., Groop P.H., Cockcroft J., Utriainen T., Fagerudd J., Yki-Järvinen H. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus // *Circulation*. 1996. Vol. 94 (6). P. 1276–1282.
40. Steinberg H.O., Chaker H., Learning R., Johnson A., Brechtel G., Baron A.D. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance // *J. Clin. Invest*. 1996. Vol. 97. P. 2601–2610.
41. Viridis A., Ghiadoni L., Cardinal H., Favilla S., Duranti P., Birindelli R., Magagna A., Bernini G., Salvetti G., Taddei S., Salvetti A. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction induced by fasting hyperhomocystinemia in normotensive subjects and patients with essential hypertension // *Journal of the American College of Cardiology*. 2001. Vol. 38. P. 1106–1115.

42. Shechter M., Sharir M., Labrador M.J., Forrester J., Silver B., Bairey Merz C.N. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 2353–2358.

43. Hurlimann D., Forster A., Noll G., Enseleit F., Chenevard R., Distler O., Bechir M., Spieker L.E., Neidhart M., Michel B.A., Gay R.E., Luscher T.F., Gay S., Ruschitzka F. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis // *Circulation*. 2002. Vol. 106. P. 2184–2187.

44. Gokce N., Keaney J.F.Jr, Hunter L.M., Watkins M.T., Menzoian J.O., Vita J.A. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study // *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1567–1572.

45. Rossi R., Chiurlia E., Nuzzo A., Cioni E., Origliani G., Modena M.G. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women // *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. Vol. 44. P. 1636–1640.

46. Neunteufl T., Heher S., Katzenschlager R., Wolfl G., Kostner K., Maurer G., Weidinger F. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain // *The American journal of cardiology*. 2000. Vol. 86. P. 207–210.

47. Shechter M., Issachar A., Marai I., Koren-Morag N., Freinark D., Shahar Y., Shechter A., Feinberg M.S. Long-term association of brachial artery flow-mediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease. *Int J Cardiol*. 2009. Vol. 134. P. 52-58.

48. Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., Modena M.G. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women // *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 51. P. 997–1002.

49. Green D.J. Exercise training as vascular medicine: direct impacts on the vasculature in humans // *Exerc. Sport Sci Rev*. 2009. Vol. 37. P. 196–202.

50. Lind L., Berglund L., Larsson A., Sundstrom J. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease // *Circulation*. 2011. Vol. 123. P. 1545–1551.

51. Rubinshtein R., Kuvin J.T., Soffler M., Lennon R.J., Lavi S., Nelson R.E., Pumper G.M., Lerman L.O., Lerman A. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events // *Eur. Heart J*. 2010. Vol. 31 (9). P. 1142–1148. doi: 10.1093/eurheartj/ehq010. Epub 2010 Feb 24.

52. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation*. 2000. Vol. 101. P. 1899–1906.

53. Targonski P.V., Bonetti P.O., Pumper G.M., Higano S.T., Holmes D.R.Jr, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events // *Circulation*. 2003. Vol. 107. P. 2805–2809.

54. Fichtlscherer S., Breuer S., Zeiher A.M. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the «vulnerable» patient // *Circulation*. 2004. Vol. 110. P. 1926–1932.

55. Davis S.F., Yeung A.C., Meredith I.T., Charbonneau F., Ganz P., Selwyn A.P., Anderson T.J. Early endothelial dysfunction predicts the development of transplant coronary artery disease at 1 year posttransplant // *Circulation*. 1996. Vol. 93. P. 457–462.

56. Kubrich M., Petrakopoulou P., Kofler S., Nickel T., Kaczmarek I., Meiser B.M., Reichart B., von Scheidt W., Weis M. Impact of coronary endothelial dysfunction on adverse long-term outcome after heart transplantation // *Transplantation*. 2008. Vol. 85. P. 1580–1587.

57. Ndrepepa G., Tiroch K., Fusaro M., Keta D., Seyfarth M., Byrne R.A., Pache J., Alger P., Mehilli J., Schomig A., Kastrati A. 5-year prognostic value of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // *Journal of the American College of Cardiology*. 2010. Vol. 55. P. 2383–2389.

58. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., de Bruyne B., Cristea E., Mintz G.S., Mehran R., McPherson J., Farhat N., Marso S.P., Parise H., Templin B., White R., Zhang Z., Serruys P.W. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *The New England journal of medicine*. 2011. Vol. 364. P. 226–235.

59. Hasdai D., Gibbons R.J., Holmes D.R.Jr, Higano S.T., Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects // *Circulation*. 1997. Vol. 96. P. 3390–3395.

60. Reriani M.K., Dunlay S.M., Gupta B., West C.P., Rihal C.S., Lerman L.O., Lerman A. Effects of statins on coronary and peripheral endothelial function in humans: a systematic review and meta-analysis

of randomized controlled trials // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2011. Vol. 18 (5). P. 704–716. doi: 10.1177/1741826711398430. Epub 2011 Mar 4.

61. Effect of nifedipine and cerivastatin on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease: the ENCORE 1 Study (Evaluation of Nifedipine and Cerivastatin On Recovery of coronary Endothelial function) *Circulation.* 2003. Vol. 107. P. 422–428.

62. Vita J.A., Yeung A.C., Winniford M., Hodgson J.M., Treasure C.B., Klein J.L., Wems S., Kern M., Plotkin D., Shih W.J., Mitchel Y., Ganz P. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease // *Circulation.* 2000. Vol. 102. P. 846–851.

63. Kitta Y., Obata J.E., Nakamura T., Hirano M., Kodama Y., Fujioka D., Saito Y., Kawabata K., Sano K., Kobayashi T., Yano T., Nakamura K., Kugiyama K. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease // *Journal of the American College of Cardiology.* 2009. Vol. 53. P. 323–330.

64. Modena M.G., Bonetti L., Coppi F., Bursi F., Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women // *Journal of the American College of Cardiology.* 2002. Vol. 40. P. 505–510.

65. Ganz P., Hsue P.Y. Individualized approach to the management of coronary heart disease: identifying the nonresponders before it is too late // *Journal of the American College of Cardiology.* 2009. Vol. 53. P. 331–333.

66. Bonetti P.O., Lerman L.O., Napoli C., Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering—are they clinically relevant? // *European heart journal.* 2003. Vol. 24. P. 225–248.

67. Luscher T.F., Vanhoutte P.M., Raij L. Antihypertensive treatment normalizes decreased endothelium-dependent relaxations in rats with salt-induced hypertension // *Hypertension.* 1987. Vol. 9 (Suppl III). P. 193–197.

68. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L., Mattei P., Salvetti A. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelium-dependent vasodilatation in essential hypertensive patients // *J. Hypertens.* 1998. Vol. 16. P. 447–456.

69. Flammer A.J., Hermann F., Wiesli P., Schwegler B., Chenevard R., ITurlimann D., Sudano I., Gay S., Neidhart M., Riesen W., Ruschitzka F., Luscher T.F., Noll G., Lehmann R. Effect of losartan, compared with atenolol, on endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes and hypertension // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. P. 785–791.

70. Taddei S., Viridis A., Ghiadoni L., Uleri S., Magagna A., Salvetti A. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients // *Hypertension.* 1997. Vol. 30. P. 1606–1612.

71. Prisant L.M. Nebivolol: pharmacologic profile of an ultraselective, vasodilatory beta 1-blocker // *J. Clin. Pharmacol.* 2008. Vol. 48. P. 225–239.

72. Mancini G.B., Henry G.C., Macaya C., O'Neill B.J., Pucillo A.L., Carere R.G., Wargovich T.J., Mudra H., Luscher T.F., Klibaner M.L., Haber H.E., Uprichard A.C., Pepine C.J., Pitt B. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study // *Circulation.* 1996. Vol. 94. P. 258–265.

73. Tang E.H., Vanhoutte P.M. Endothelial dysfunction: a strategic target in the treatment of hypertension? // *Pflugers Arch.* 2010. Vol. 459. P. 995–1004.

74. Hambrecht R., Wolf A., Gielen S., Linke A., Hofer J., Erbs S., Schoene N., Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. P. 454–460.

75. Lavi S., Prasad A., Yang E.H., Mathew V., Simari R.D., Rihal C.S., Lerman L.O., Lerman A. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease // *Circulation.* 2007. Vol. 115. P. 2621–2627.

Поступила в редакцию: 27.12.2016 г.

Контакт: Шабров Александр Владимирович. ashabrov@gmail.com

Сведения об авторах:

Шабров Александр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник ФГБНУ «ИЭМ». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, e-mail: ashabrov@gmail.com;

Апресян Анна Григорьевна — научный сотрудник лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

Добкес Александр Львович — инженер лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

Ермолов Сергей Юрьевич — доктор медицинских наук, научный руководитель лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

Ермолова Татьяна Владиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

Манасян Софья Григорьевна — научный сотрудник лаборатории инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

Сердюков Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского, заведующий лабораторией инновационных методов функциональной диагностики ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.

УДК 616-08-039.75

ФАРМАКОТЕРАПИЯ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА И СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

¹М.Г. Соколова, ¹О.А. Никишина, ²М.А. Маретина, ²А.В. Киселев, ¹С.В. Лобзин, ¹А.А. Зув

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта,
Санкт-Петербург, Россия

MEDICAMENTOUS THERAPY OF THE DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY AND THE SPINAL MUSCULAR ATROPHY

M.G. Sokolova¹, O.A. Nikishina¹, M.A. Maretina², A.V. Kiselev², S.V. Lobzin¹, A.A. Zuev¹

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

²Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

В обзоре проведен анализ современных научных направлений в области фармакотерапии наследственных нервно-мышечных болезней: спинальной мышечной атрофии и миодистрофии Дюшенна. До настоящего времени эти заболевания являются неизлечимыми, однако совместная научная работа генетиков, молекулярных биологов, клиницистов и фармакологов дает многообещающие перспективы. Многие исследования посвящены вопросу устранения первичной патогенетической причины данных заболеваний с использованием методов генной терапии.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, миодистрофия Дюшенна, лечение, фармакопрепараты, генная терапия.

In the overview the analysis of contemporary scientific researches in the area of medicamentous therapy of the genetical nervomuscular diseases is presented: the overview of spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy has been carried out. Up to the present moment these diseases are incurable, but the common scientific work of geneticists, molecular biologists, clinicians, and pharmacologists gives promising prospects. Many researches are devoted to the question of elimination of the primary pathogenetic cause of these diseases with the usage of methods of the gene therapy.

Key words: spinal muscular atrophy, Duchenne muscular dystrophy, treatment, pharmaceutical preparations, gene therapy.

Ведение. Среди наследственных болезней нервной системы особое место занимают нервно-мышечные болезни (НМБ). Это обусловлено трудностями диагностики, ростом частоты встречаемости в популяции, быстрой инвалидизацией больных и отсутствием эффективной терапии. Спинальные мышечные атрофии (СМА) и мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) являются наиболее распространенными формами НМБ (1:6 тыс. — 10 тыс. новорожденных и 1:3 тыс. — 3,5 тыс. новорожденных мальчиков соответственно). Основные принципы терапии наследственных нервно-мышечных заболеваний начинали разрабатываться в 1960–70-е гг. Эти исследования стали

возможны после объединения усилий генетиков и клиницистов. Огромный вклад в развитие медицинской генетики и изучение наследственных нервно-мышечных болезней внесли такие ученые нашей страны, как С.Н. Давиденков, В.С. Лобзин, Л.О. Бадалян, Л.А. Сайкова. Прежде всего, надо отметить, что многие исследования посвящены вопросу устранения первичной патогенетической причины: в случае с МДД — это недостаток белка дистрофина, а при СМА — недостаток белка SMN. Если 15–20 лет назад эти заболевания считались неизлечимыми, то в настоящее время появились работы, которые показывают, что влиять на активность синтеза дефицитар-

ных белков возможно. Многие исследования пока проводятся на животных моделях или проходят различные этапы клинических испытаний, результаты которых не известны широкому кругу клиницистов. Освещение основных научных разработок в области фармакотерапии больных спинальной мышечной атрофией и миодистрофией Дюшенна является актуальным для неврологов, педиатров, генетиков и врачей общего профиля.

Миодистрофия Дюшенна (ПМДД). Встречается с частотой 1 на 3–3,5 тысячи новорожденных мальчиков. Считается одной из наиболее частых и злокачественных форм нервно-мышечной патологии детского возраста. Тип наследования рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Заболевание передается через матерей (гетерозиготных носителей патологического гена) к сыновьям. Шанс родить здорового ребенка составляет около 50%. Матери внешне являются клинически здоровыми (компенсация больной X-хромосомы другой здоровой X-хромосомой). В генотипе мужчин X-хромосома представлена в единственном экземпляре, «компенсация» невозможна, таким образом, в случае наследования дефектного гена, заболевание манифестирует. Ген дистрофина картирован на коротком плече X-хромосомы (Xp21) — самый крупный из известных в настоящее время генов, его размер составляет около 2,5 млн пар оснований и составляет около 1% генома. Кодирующая часть гена разделена на 79 экзонов. При ПМДД мутации в гене дистрофина приводят к сдвигу рамки считывания и преждевременной терминации трансляции, при этом синтез белка прекращается. Дистрофин относится к классу спектрин-актиновых мембранных белков. Белок играет структурную роль в мышечных волокнах, обеспечивая их целостность путем стабилизации клеточной мембраны. Изоформы дистрофина встречаются также в других немускульных тканях, в клетках ЦНС, кардиомиоцитах, в клетках селезенки, печени и сетчатки глаза. Течение заболевания прогрессирующее, без ремиссий. Первые признаки заболевания появляются в возрасте 1–5 лет, быстро прогрессируют без стадий ремиссии.

Существуют различные направления научного поиска медикаментозного лечения МДД/Б — это и поиск препаратов способных заменить белок дистрофин, и генная терапия, и препараты, ингибирующие белок миостатин, который в организме человека контролирует рост мышечной ткани. Однако не все заявленные исследования заканчиваются удачно. Ранее концерн АМД был лидером в разработке блокаторов миостатина в качестве стратегии для лечения мышечной дистрофии. Од-

нако в 2008 г. исследования были прекращены, после того как было установлено, что препарат не соответствует нормам безопасности использования у человека, в то время как исследователи отметили улучшение состояния мышц мышшей-mdx, больных миодистрофией Дюшенна, после блокировки этого белка [1]. Результаты научных исследований последних лет позволяют говорить о возможности замедления прогрессирования МДД путем «перевода» в более доброкачественную форму — мышечную дистрофию Беккера с помощью использования методики пропуска экзонов или замещения белка дистрофина утродифином [2, 3]. Ведущей является методика, основанная на пропуске экзонов путем введения антисмысловых олигонуклеотидов (АОНов), которые, присоединяясь к нужным экзонам, «маскируют» их от белковой машины сплайсинга [4]. Таким образом, ген считывается без «замаскированных» экзонов, рамка считывания восстанавливается и синтезируется менее дефектная форма дистрофина, которая может частично выполнять функции нормального белка дистрофина. Лидерами в разработке препаратов, направленных на патогенез МДД, являются три компании — BioMarin, Sarepta Therapeutics и PTC Therapeutics. Компаниями BioMarin и Sarepta Therapeutics изучаются терапевтические методы, основанные на скиппинге, т.е. пропуске экзонов при сплайсинге гена дистрофина с целью восстановления рамки считывания и синтеза дистрофина. Известно, что отсутствие целого экзона менее значимо для функции белка дистрофина, чем делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, или наличие нонсенс-мутации [5]. Суть метода, получившего название «пропуска» или «выбрасывания экзона» (exon-skipping), сводится к трансфекции с использованием коротких антисмысловых последовательностей РНК, комплементарных местам сплайсинга первичного РНК-транскрипта. Их гибридизация в ядре приводит к проскальзыванию петли сплайсинга с захватом и выбрасыванием из матричной РНК экзона, несущего мутацию. Благодаря действию специфических АОНов синтез полноразмерного белка происходит под контролем соответствующих регуляторных элементов самого гена дистрофина, а не чужеродного промотора. В качестве основы для препарата дрисаперсен компании BioMarin выбраны фосфоротиоатные олигонуклеотиды, а в случае препарата этеплирсен компании Sarepta Therapeutics использованы морфолино-олигонуклеотиды. Оба препарата способны связываться с сайтами сплайсинга экзона 51 и могут помочь до 13% больных с МДД. В настоящее время компании BioMarin и Sarepta Therapeutics ведут разра-

ских разработок и многочисленных клинических испытаний как *in vitro*, так и *in vivo*. Надеемся, что дальнейшая консолидация ученых во всем мире позволит продолжать научный поиск и дает пациентам и их родственникам надежду получить лечение данных заболеваний в ближайшее время.

Литература

1. Patel K., Macharia R., Amthor H. Molecular mechanisms involving IGF-1 and myostatin to induce muscle hypertrophy as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy // *Acta Myologica*. 2005. No 2. P. 230–241.
2. Баранов А.Н., Киселев А.В., Баранов В.С. Генная терапия миодистрофии Дюшенна // *Медицинская генетика*. 2007. Т. 6, № 4. С. 9–16. [Baranov A.N., Kiselev A.V., Baranov V.S., *Russian Journal of Medical Genetics*. 2007. Vol. 6. No 4. pp. 9–16.]
3. Janghra N., Morgan J.E., Sewry C.A., Wilson F.X., Davies K.E., Muntoni F., Tinsley J. Correlation of utrophin levels with the dystrophin protein complex and muscle fibre regeneration in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Muscle // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. No 3. P. 10–17.
4. Huard J., Mu X., Lu A. Evolving paradigms in clinical pharmacology and therapeutics for the treatment of Duchenne muscular dystrophy // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 100. No 2. P. 14–26.
5. Ramos J., Chamberlain J.S. Gene Therapy for Duchenne muscular dystrophy // *Expert Opin. Orphan Drugs*. 2015. Vol. 3. No 11. P. 1255–1266.
6. Malik V., Rodino-Klapac L.R., Viollet L., Mendell J.R. Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy // *Ann Neurol*. 2010. Vol. 67. No 6. P. 71–80.
7. Bushby K., Finkel R., Wong B., Barohn R., Campbell C., Comi G.P., Connolly A.M., Day J.W., Flanigan K.M., Goemans N., Jones K.J., Mercuri E., Quinlivan R., Renfroe J.B., Russman B., Ryan M.M. Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy // *Muscle Nerve*. 2014. Vol. 50. No 4. P. 47–67.
8. Hofmann Y., Lorson C.L., Stamm S., Androphy E.J., Wirth B. HnRNP-G promotes exon 7 inclusion of survival motor neuron (SMN) via direct interaction with Htra2-beta1 // *Hum. Mol. Genet.* 2002. Vol. 11. No 17. P. 2037–2049.
9. Sumner C.J. Molecular mechanisms of spinal muscular atrophy // *J. Child Neurol*. 2007. Vol. 22. P. 979.
10. Zheleznyakova G.Y., Kiselev A.V., Vakharlovsky V.G., Rask-Andersen M., Chavan R., Egorova A.A., Schiöth H.B., Baranov V.S. Genetic and expression studies of SMN2 gene in Russian patients with spinal muscular atrophy type II and III // *BMC Medical Genetics*. 2011. Vol. 12. P. 86–96.
11. Wlodarczyk B.C., Craig J.C., Bennett G. D., Calvin J.A., Finnell R.H. Valproic acid-induced changes in gene expression during Neurulation mouse model // *Teratology*. 1996. Vol. 54. P. 284–297.
12. Wehl C.C., Connolly A.M., Pestronk A. Valproate may improve strength and function in patients with type III/IV spinal muscle atrophy // *Neurology*. 2006. Vol. 67. P. 500–501.
13. Hofmann Y., Lorson C.L., Stamm S., Androphy E.J., Wirth B. Htra2-c stimulates an exonsplicing enhancer and can restore full-length SMN expression to survival motor neuron 2 (SMN2) // *PNAS*. 2000. Vol. 97. No 17. P. 9618–9623.
14. Brichta L., Hofmann Y., Hahnen E. Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy // *Human Molecular Genetics*. 2003. Vol. 12. No 19. P. 2481–2489.
15. Swoboda K.J., Scott C., Reyna S., Prior T.W., LaSalle B., Sorenson S.L., Wood J., Acsadi G., Crawford T.O., Kissel J.T., Krosschell K.J., D'Anjou G., Bromberg M.B., Schroth M.K., Chan G.M., Elsheikh B., Simard L.R. Phase II Open Label Study of Valproic Acid in Spinal Muscular Atrophy // *PLoS*. 2009. Vol. 4. No 5. P. 52–68.
16. Wirth B., Barkats M., Martinat C., Sendtner M., Gillingwater T.H. Moving towards treatments for spinal muscular atrophy: hopes and limits // *Expert Opin. Emerg Drugs*. 2015. Vol. 20. No 3. P. 53–66.
17. Баранов В.С., Вахарловский В.Г., Команцев В.Н., Глотов О.С., Глотов А.С., Киселев А.В. Первый клинический опыт лечения вальпроевой кислотой больных аутосомно-рецессивной спинальной мышечной атрофией // *Медицинская генетика*. 2005. Т. 4, № 3. С. 119–122. [Baranov V.S., Vakharlovsky V.G., Komantsev V.N., Glotov O.S., Glotov A.S., Kiselev A.V., *Russian Journal of Medical Genetics*. 2005. Vol. 4. No 3. pp. 119–122.]

18. Вахарловский В.Г., Команцев В.Н., Любименко В.А., Егоров А.Л., Сезнева Т.Н., Вахарловская М.В., Киселев А.В., Романенко О.П., Баранов В.С. Современные клинико-терапевтические вопросы проксимальной спинальной мышечной атрофии // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2008. № 3. С. 38–48. [Vakharlovsky V.G., Komantsev V.N., Lyubimenco V.A., Egorov A.L., Sezneva T.N., Vakharlovskaya M.V., Kiselev A.V., Romanenko O.P., Baranov V.S., *Neurosurgery and Neurology of Children's age*. 2008. No 3. pp. 38–48.]

19. Баранов В.С., Киселев А.В., Вахарловский В.Г., Железнякова Г.Ю., Команцев В.Н., Малышева О.В., Глотов А.С., Иващенко Т.Э., Баранов А.Н. Молекулярно-генетическая природа и опыт фармакотерапии проксимальной спинальной мышечной атрофии // Генетика. 2008. Т. 44, № 10. С. 1325–1337. [Baranov V.S., Kiselev A.V., Vakharlovskiy V.G., Zhelezniakova G.Iu., Komantsev V.N., Malysheva O.V., Glotov A.S., Ivashchenko T.E., Baranov A.N., *Genetika*. 2008, Vol. 44. № 10. pp. 1325–1337.]

20. Swoboda K.J., Scott C., Reyna S., Prior T.W., LaSalle B., Sorenson S.L., Wood J., Acsadi G., Crawford T.O., Kissel J.T., Krosschell K.J., D'Anjou G., Bromberg M.B., Schroth M.K., Chan G.M., Elsheikh B., Simard L.R. Phase II open label study of valproic acid in spinal muscular atrophy // PLoS One. 2009. Vol. 45. P. 13–27.

21. Wehl H., Connolly A.M., Pestronk A. Valproate may improve strength and function in patients with type III/IV spinal muscle atrophy // Epub. 2006. Vol. 67. No 3. P. 115–121.

22. Swoboda K.J., Scott C.B., Crawford T.O., Simard L.R., Reyna S.P., Krosschell K.J., Acsadi G., Elsheikh B., Schroth M.K., D'Anjou G., LaSalle B., Prior T.W., Sorenson S.L., Maczulski J.A., Bromberg M.B., Chan G.M., Kissel J.T. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-Carnitine and Valproic acid in Spinal Muscular Atrophy // PLoS ONE. 2010. Vol. 5. P. 1–13.

23. Kissel J.T., Scott C.B., Reyna S.P., Simard L.R., Krosschell K.J., Acsadi G., Elsheikh B., Schroth M.K., D'Anjou G., LaSalle B., Prior T.W., Sorenson S., Maczulski J.A., Bromberg M.B., Chan G.M., Swoboda K.J. SMA CARNI-VAL TRIAL PART II: A prospective, single-armed trial of L-Carnitine and Valproic Acid in ambulatory children with Spinal Muscular Atrophy // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. P. 1–11.

24. Kissel J.T., Elsheikh B., King W.M., Freimer M., Freimer M., Scott C.B., Kolb S.J., Reyna S.P., Crawford T.O., Simard L.R., Krosschell K.J., Acsadi G., Schroth M.K., D'Anjou G., LaSalle B., Prior T.W., Sorenson S., Maczulski J.A., Swoboda K.J. SMA valiant trial: a prospective, double-blind, placebo controlled trial of valproic acid in ambulatory adults with spinal muscular atrophy // Muscle Nerve. 2013. Vol. 4. P. 1–6.

25. Riessland M., Brichta L., Hahnen E., Wirth B. The benzamide M344, a novel histone deacetylase inhibitor, significantly increases SMN2 RNA/protein levels in spinal muscular atrophy cells // Hum. Genet. 2006. Vol. 120. No 1. P. 10–21.

26. Liu H., Yazdani A., Murray L.M., Beauvais A., Kothary R. The Smn-independent beneficial effects of trichostatin A on an intermediate mouse model of spinal muscular atrophy // PLoS One. 2014. Vol. 9. No 7. P. 63–71.

27. Liang W., Yuo C., Chang J., Chen Y.C., Chang Y.F., Wang H.Y., Ju Y.H., Chiou S.S., Jong Y.J. The effect of hydroxyurea in spinal muscular atrophy cells and patients // J. Neurol. Sci. 2008. Vol. 268. P. 87–94.

28. Tiziano F.D., Lomastro R., Pinto A.M., Messina S., D'Amico A., Fiori S., Angelozzi C., Pane M., Mercuri E., Bertini E., Neri G., Brahe C. Salbutamol increases survival motor neuron (SMN) transcript levels in leucocytes of spinal muscular atrophy (SMA) patients: relevance for clinical trial design // J. Med Genet. 2010. Vol. 47. No 12. P. 56–68.

29. Hua Y., Sahashi K., Hung G., Rigo F., Passini M.A., Bennett C.F., Krainer A.R. Antisense correction of SMN2 splicing in the CNS rescues necrosis in a type III SMA mouse model // Genes and Development. 2010. Vol. 24. P. 1634–1644.

30. Passini M.A., Bu J., Richards A.M., Kinnecom C., Sardi S.P., Stanek L.M., Hua Y., Rigo F., Matson J., Hung G., Kaye E.M., Shihabuddin L.S., Krainer A.R., Bennett C.F., Cheng S.H. Antisense oligonucleotides delivered to the mouse CNS ameliorate symptoms of severe Spinal Muscular Atrophy // Science Translational Medicine. 2011. Vol. 3. No 72. P. 1–11.

31. Swoboda K., Chiriboga C., Darras B., Iannaccone S., Montes J., De Vivo D.C., Norris D.A., Bennett C.F., Bishop K.M. First-in-human phase I study to assess safety, tolerability and dose for

intrathecal injection of ISIS-SMNRx in SMA patients // *Neuromuscular Disorders*. 2013. Vol. 23. P. 797–798.

32. Finkel R.S., Day J., Chiriboga C., Vasjar J., Cook D., De Vivo D.C., Yamashita M., Rigo F., Hung G., Schneider E., Norris D.A., Xia S., Bennett C.F., Bishop K.M. Results of a phase 2 open-label study of ISIS-SMNRx in patients with infantile (Type 1) spinal muscular atrophy // *Neuromuscular Disorders*. 2014. Vol. 24. P. 910–920.

33. Haché M., Swoboda K. J., Sethna N., Farrow-Gillespie A., Khandji A., Xia S., Bishop K.M. Intrathecal injections in children with Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen clinical trial experience // *Journal of Child Neurology*. 2016. Vol. 27. P. 1–8.

34. Naryshkin N., Weetall M., Dakka A., Narasimhan J., Zhao X., Feng Z., Ling K.K., Karp G.M., Qi H., Woll M.G., Chen G., Zhang N., Gabbeta V., Vazirani P., Bhattacharyya A., Furia B., Risher N., Sheedy J., Kong R., Ma J., Turpoff A., Lee C.S., Zhang X., Moon Y.C., Trifillis P., Welch E.M., Colacino J.M., Babiak J., Almstead N.G., Peltz S.W., Eng L.A., Chen K.S., Mull J.L., Lynes M.S., Rubin L.L., Fontoura P., Santarelli L., Haehnke D., McCarthy K.D., Schmucki R., Ebeling M., Sivaramakrishnan M., Ko C.P., Paushkin S.V., Ratni H., Gerlach I., Ghosh A., Metzger F. SMN2 splicing modifiers improve motor function and longevity in mice with spinal muscular atrophy // *Science*. 2014. Vol. 345. P. 688–693.

35. Palacino J., Swalley S.E., Song C., Cheung A.K., Shu L., Zhang X., Van Hoosear M., Shin Y., Chin D.N., Keller C.G., Beibel M., Renaud N.A., Smith T.M., Salcius M., Shi X., Hild M., Servais R., Jain M., Deng L., Bullock C., McLellan M., Schuierer S., Murphy L., Blommers M.J., Blaustein C., Berenshteyn F., Lacoste A., Thomas J.R., Roma G., Michaud G.A., Tseng B.S., Porter J.A., Myer V.E., Tallarico J.A., Hamann L.G., Curtis D., Fishman M.C., Dietrich W.F., Dales N.A., Sivasankaran R. SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice // *Nature Chemical Biology*. 2015. Vol. 4. P. 1–7.

36. Bordet T., Berna P., Abitbol J.L., Pruss R.M. Olesoxime (TRO19622): A Novel mitochondrial-targeted neuroprotective compound // *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010. Vol. 3. No 2. P. 345–368.

37. Соколова М.Г., Лобзин С.В., Литвиненко И.В., Резванцев М.В. Изучение активности белков, регулирующих апоптоз у детей с наследственными и приобретенными заболеваниями нервной системы // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2016. № 4 (3). С. 18–26. [Sokolova M.G., Lobzin S.V., Litvinenko I.V., Rezvantsev M.V., *Preventive and clinical medicine*. 2016, No 4 (61). pp. 53–58.]

38. Butchbach M.E.R., Singh J., Porsteinsdóttir M., Saieva L., Slominski E., Thurmond J., Andrússon T., Zhang J., Edwards J.D., Simard L.R., Pellizzoni L., Jarecki J., Burghes A.H., Gurney M.E. Effects of 2,4-diaminoquinazoline derivatives on SMN expression and phenotype in a mouse model for spinal muscular atrophy // *Human Molecular Genetics*. 2010. Vol. 19. No 3. P. 454–467.

39. Gogliotti R.G., Cardona H., Singh J., Bail S., Emery C., Kuntz N., Jorgensen M., Durens M., Xia B., Barlow C., Heier C.R., Plasterer H.L., Jacques V., Kiledjian M., Jarecki J., Rusche J., Di Donato C.J. The DcpS inhibitor RG3039 improves survival, function and motor unit pathologies in two SMA mouse models // *Human Molecular Genetics*. 2013. Vol. 20. P. 1–18.

40. Van Meerbeke J.P., Gibbs R.M., Plasterer H.L., Miao W., Feng Z., Lin M.-Y., Rucki A.A., Wee C.D., Xia B., Sharma S., Jacques V., Li D.K., Pellizzoni L., Rusche J.R., Ko C.-P., Sumner C.J. The therapeutic effects of RG3039 in severe Spinal Muscular Atrophy mice and normal human Volunteers // *Neurology*. 2012. Vol. 78. No 1. P. 1–18.

41. Oliván S., Calvo A.C., Rando A., Herrando-Grabulosa M., Manzano R., Zaragoza P., Tizzano E.F., Aquilera J., Osta R. Neuroprotective effect of non-viral gene therapy treatment based on tetanus toxin C-fragment in a severe mouse model of Spinal Muscular Atrophy // *Front. Mol. Neurosci*. 2016. Vol. 24. No 9. P. 38–49.

42. Отчет о V международном конгрессе по миологии во Франции 2016 г. // *Нервно-мышечные болезни*. 2016. Т. 6, № 2. С. 58–60. [Report of the V international Congress of myology in France, *Neuromuscular Diseases*. 2016. Vol. 6. No 2. pp. 58–60.]

43. Tiwari S.K., Chaturvedi R.K. Peptide Therapeutics in Neurodegenerative Disorders // *Curr. Med. Chem*. 2014. No 1. P. 2–17.

44. Teng K.K., Hempstead B.L. Neurotrophins and their receptors: Signaling trios in complex biological systems // *Cell Mol. Life Sci*. 2004. Vol. 61. P. 35–48.

45. Соколова М.Г., Лобзин С.В., Резванцев М.В. Особенности нейротрофической регуляции у больных СМА 2 типа // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2015. № 3 (45). С. 8–15. [Sokolova M.G., Lobzin S.V., Rezvantsev M.V., *Pediatric neurosurgery and neurology*. 2015. № 3 (45). pp. 12–19.]

46. Sokolova M.G., Lobzin S.V., Litvinenko I.V., Penniyaynen V.A., Rezvantsev M.V. Search for new approaches to treating patients with spinal muscular atrophy, 2 type as part of clinical-experimental study // *Archiv euromedica*. 2016. Vol. 6. No 2. P. 41–45.

47. Нерешенные проблемы неврологии и психиатрии: монография / под ред. В.П. Волкова. Новосибирск: СибАК, 2016. 114 с. [Unsolved problems of neurology and psychiatry: monograph, under the ed. of V.P. Volkov, Novosibirsk: Sibak. 2016. p. 114.]

48. Соколова М.Г., Пенниайнен В.А. Обоснование лечения спинальной мышечной атрофии 2-го типа с позиции изучения патогенетических молекулярно-клеточных механизмов в органотипической культуре ткани (клинико-экспериментальное исследование) // Нервно-мышечные болезни. 2016. Т. 6. С. 59–60. [Sokolova M.G., Penniyaynen V.A., *Neuromuscular Diseases*. 2016. Vol. 6. No 3. pp. 59–60]

49. Соколова М.Г., Лобзин С.В., Пенниайнен В.А., Кипенко А.В., Лопатина Е.В., Резванцев М.В. Моделирование биохимических условий внутриорганной среды при спинальной мышечной атрофии 2 типа в органотипической культуре ткани // Вестник МГОУ. Серия: Естественные науки. 2016. № 4. С. 47–57. [Sokolova M., Lobzin S., Penniyaynen V., Kipenko A., Lopatina E., Rezvantsev M., *Bulletin of the Moscow state regional university. Series Natural Sciences*. 2016. No 4. pp. 47–57.]

50. Sokolova M., Penniyaynen V., Kipenko A., Aleksandrov N., Dobrota D., Lopatina E. Study of reinnervation process in patients with 2 type of spinal muscular atrophy: clinical experimental study // *Activitas Nervosa Superior Rediviva*. 2015. Vol. 5. No 4. P. 101–104.

Поступила в редакцию: 11.11.2016 г.

Контакт: Соколова Мария Георгиевна, sokolova.m08@mail.ru.

Сведения об авторах:

Соколова Мария Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Россия, Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., д. 47, тел. (921) 913-73-35, e-mail: sokolova.m08@mail.ru;

Никишина Оксана Александровна — аспирант, кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Россия, Санкт-Петербург, 195067, пр. Пискаревский д. 47, тел.: (812) 303-50-00, e-mail: nikishok77@mail.ru;

Мартина Марианна Александровна — аспирант, ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Россия, Санкт-Петербург, 199034, Менделеевская линия, д. 3, тел.: (812) 325-32-20, e-mail: marianna0204@gmail.com;

Киселев Антон Вячеславович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта. Адрес: Санкт-Петербург, 199034, Менделеевская линия, д. 3, тел.: (812)325-32-20, e-mail: kiselev-anton-otta@yandex.ru;

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Россия, Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр., д. 47, тел. (812) 303-50-00, e-mail: sergei.lobzin@szgmu.ru;

Зуев Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии им. акад. С.Н. Давиденкова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Санкт-Петербург, 195067, Пискаревский пр. д. 47, тел.: (911) 187-07-71, e-mail: quentinn@mail.ru.

ЛЕКЦИИ

УДК 616.15(075):617.713-005.98-036.4-02:617.7-089.168.1

**ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ
КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ И ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
В ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

Д.Э. Коржевский, О.В. Кирик, Е.Г. Сухорукова, О.С. Алексеева, Е.В. Шайдаков
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

**VON WILLEBRAND FACTOR OF ENDOTHELIOCYTES OF BLOOD
VESSELS AND ITS USE IN THE COURSE
OF IMMUNOMORPHOLOGICAL RESEARCH**

D.E. Korzhevskii, O.V. Kirik, E.G. Sukhorukova, O.S. Alekseeva, E.V. Shaydakov
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Наиболее частой проблемой оперативного лечения варикозного расширения вен является реканализация тромбов. Основной клеточной популяцией, препятствующей формированию тромбов и способствующей их реканализации, являются эндотелиоциты интимы сосудов. Одно из важных направлений современной иммуноморфологической ангиологии — определение маркеров функциональной активности эндотелия, обладающих высокой прогностической ценностью в отношении предсказания исходов оперативного лечения. Возможным кандидатом на роль такого маркера выступает синтезируемый эндотелиоцитами белок — фактор Виллебранда. В настоящей статье обобщены и проанализированы имеющиеся в мировой литературе сведения о молекулярной организации и функциях фактора Виллебранда, проведено сравнение различных морфологических способов его выявления *in situ*. На основании обзора литературных и собственных данных сделано заключение, что метод конфокальной лазерной микроскопии позволяет при иммуноцитохимическом маркировании фактора Виллебранда изучать его распределение в цитоплазме отдельных эндотелиоцитов и в субэндотелиальной области стенки кровеносного сосуда. Данные о внутриклеточном и внеклеточном накоплении фактора Виллебранда необходимы для правильной оценки функционального состояния эндотелиальной выстилки.

Ключевые слова: кровеносные сосуды, вены, эндотелий, фактор Виллебранда, иммуноцитохимия, конфокальная лазерная микроскопия.

The most frequent problem of the surgical treatment of the phlebeurysm is the reperatency of thrombuses. The main cell population that prevents the formation of thrombuses and contributes to their reperatency is presented by endotheliocytes of intima of vessels. One of important directions of the contemporary immunomorphological angiology is determination of markers of the functional activity of the endothelium that has the high predictive validity in relation to the prediction of results of the surgical treatment. The possible expectant to be such a marker is the protein that is synthesized with endotheliocytes, it is called von Willebrand factor. In the present article data are generalized and analyzed that are available in the literature worldwide concerning the molecular organization and functions of von Willebrand factor, the comparison of different morphological ways of its detection *in situ* has been carried out. Based on the overview of literature and own data a conclusion has been drawn that the method of the confocal laser microscopy makes possible in course of the immunocytochemical marking of the von Willebrand factor to study its distribution in the cytoplasm of separate endotheliocytes as well as in the subendothelial area of the wall of the blood vessel. Data on the intracellular and extracellular accumulation of the von Willebrand factor are necessary for the correct evaluation of the functional state of the endothelial lining.

Key words: blood vessels, venae, endothelium, von Willebrand factor, immunocytochemistry, confocal laser microscopy.

Введение. Болезни системы кровообращения в настоящее время являются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. По оценке экспертов ВОЗ, самым распространенным заболеванием периферических сосудов является варикозная болезнь вен нижних конечностей (ВБВНК) [1]. Преимущественное поражение варикозной болезнью лиц трудоспособного возраста и постоянное омоложение контингента заболевших, неуклонно прогрессирующее течение с развитием декомпенсированных форм хронической венозной недостаточности и, как следствие, снижение качества жизни и инвалидизация пациентов — все это определяет актуальность проблемы, связанной с диагностикой и лечением больных ВБВНК [2, 3].

В последние десятилетия прогресс методов визуальной диагностики заболеваний вен на основе дуплексного сканирования, трехмерной компьютерной и магнитно-резонансной томографии значительно улучшил понимание нормальной и патологической анатомии венозной системы. Это послужило основой для разработки альтернативных классической флебэктомии миниинвазивных приемов и методик эндоваскулярной хирургии вен, в частности радиочастотной абляции и эндовазальной лазерной коагуляции [4, 5], приводящих в результате локального теплового воздействия на кровь и сосудистую стенку к формированию тромба.

Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении больных с ВБВНК, сохраняется проблема высокой частоты рецидивов варикозного расширения вен, связанная в том числе с реканализацией тромбов. Основной клеточной популяцией, препятствующей формированию тромбов и способствующей их реканализации, являются эндотелиоциты интимы сосудов, синтезирующие целый ряд веществ, которые участвуют в регуляции многочисленных биологических процессов. В связи с этим важным направлением иммуноморфологической ангиологии является определение маркеров функциональной активности эндотелия, обладающих высокой прогностической ценностью в отношении предсказания исходов оперативного лечения. Одним из кандидатов на роль такого маркера выступает синтезируемый эндотелиоцитами белок — фактор Виллебранда (фВ).

Цель работы состояла в обобщении и анализе имеющихся в мировой литературе сведений о молекулярной организации и функциях фВ, а также в определении возможности использования данного маркера для оценки функционального состояния эндотелия кровеносных сосудов.

Молекулярная организация фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда — высокомолекулярный гликопротеид плазмы крови, кодируется геном *VWF*, расположенным у человека на 12 хромосоме. Синтезирующийся в ходе трансляции пептид представляет собой пре-про-фактор Виллебранта, состоящий из 2813 аминокислотных остатков. В ходе посттрансляционных изменений в эндоплазматическом ретикулуме пре-про-фВ подвергается первичному гликозилированию и гомодимеризации через образование дисульфидных мостиков между остатками цистеина, а затем отщеплению сигнального пептида (22 аминокислотных остатка). В результате этих изменений образуется про-фВ, состоящий из 2791 аминокислотных остатков. В комплексе Гольджи происходит дальнейшее гликозилирование и сульфатирование про-фВ. На последнем этапе идет протеолитическое расщепление молекулы с образованием зрелого фВ и von Willebrand antigen II (про-последовательность из 741 аминокислотных остатков) [6]. Около 95% аминокислотной последовательности фВ состоит из консервативных повторяющихся доменов D1-D2-D'-D3-A1-A2-A3-D4-B1-B2-B3-C1-C2-CK, где D1-D2 является про-последовательностью. Каждый домен представляет собой сайт связывания с другими факторами. Так, домены D'-D3 могут связываться с фактором VIII свертывания крови, домен A1 — с гепарином и коллагеном, A3 — с коллагеном. Богатый трипептидной последовательностью Arg-Gly-Asp (RGD) сегмент домена C1 способен связываться с интегрином (α IIb β 3) активированных тромбоцитов [7]. Аминокислотные последовательности, идентичные доменам фВ, содержатся в составе белков, образующих соответствующие группы [8, 9].

Экспрессируется фВ только в эндотелиоцитах кровеносных сосудов и в мегакариоцитах. В комплексе Гольджи происходит разделение путей созревания фВ. Существуют данные о том, что 95% синтезированного в эндотелиоцитах фВ выделяется в кровь конститутивно в виде димеров, небольших мультимеров и про-фВ [10]. Оставшиеся 5% синтезируемого фВ накапливаются в специализированных гранулах эндотелиоцитов — тельцах Вейбеля—Палада. В тромбоцитах накопление фВ происходит в альфа-гранулах [7, 11]. Тельца Вейбеля—Палада — палочковидные органеллы, окруженные мембраной, 0,1–0,2 мкм в толщину и 4 мкм в длину с выраженной продольной исчерченностью. На поперечных срезах этих органелл видно, что они представлены в виде плотно упакованных трубочек диаметром 150–200 А, которые образованы мультимерами фВ [11, 12]. Чаще всего

кими являются тельца Вейбеля—Палада. Подкраску ядер в этом случае удобно осуществлять красителем 7-ААД [28]. С помощью конфокальной лазерной микроскопии можно оценить содержание телец Вейбеля—Палада в отдельных микрососу-

дах, а двойная реакция на фВ и белок клеточных контактов β -катенин [26] позволяет определять локализацию фВ в отдельных клетках. При помощи конфокальной лазерной микроскопии можно проводить и количественный анализ фВ [29].

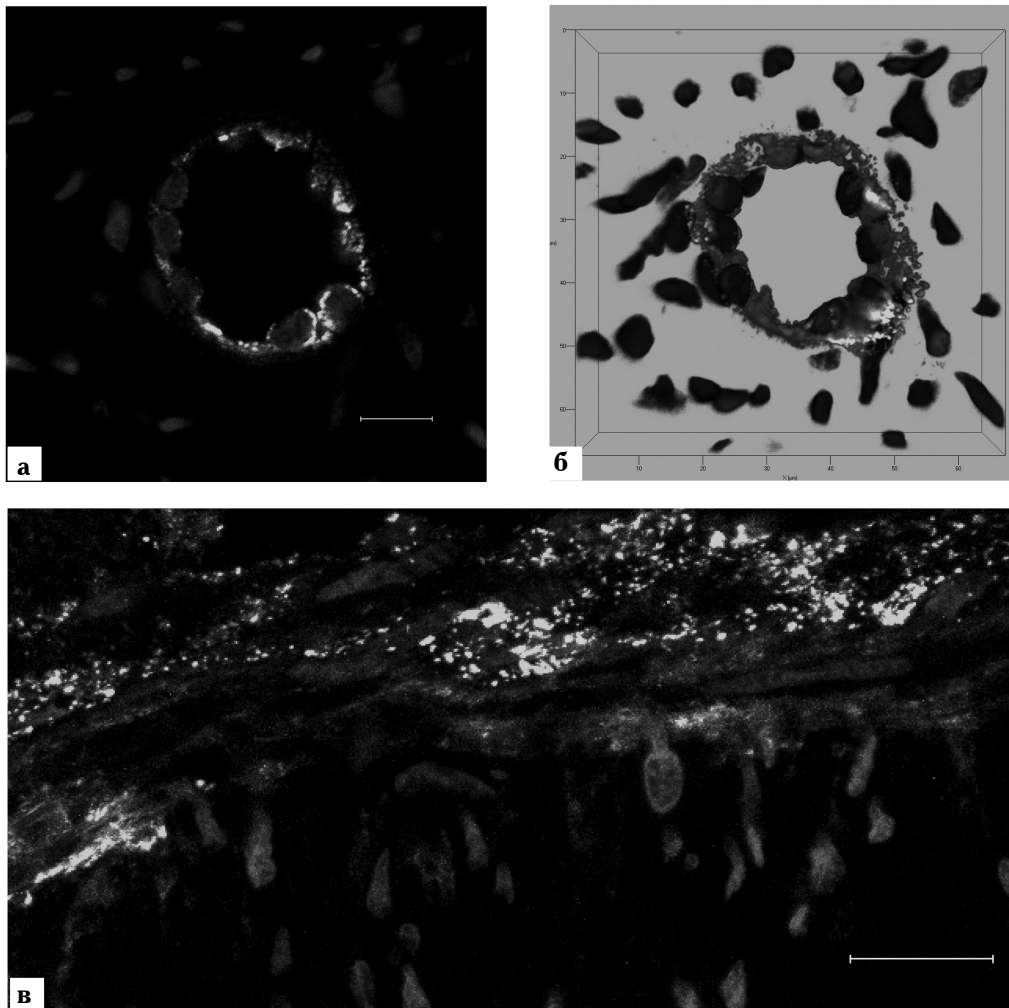


Рисунок. Поперечный срез артерии малого калибра, проходящей в составе соединительной ткани, образовавшейся на месте реканализированного тромба большой подкожной вены человека (а, б). Участок стенки одной из артерий области основания мозга (в). Иммуноцитохимическая реакция на фактор Виллебранда (визуализация с помощью Cy2). Ядра окрашены красителем 7 ААД (7-аминоактиномицин D). Конфокальная лазерная микроскопия (LSM 710, Zeiss, Германия). Объективы С-Арочigmat 63x/1.20 W Когг М27. Одиночный оптический срез (а), пространственная реконструкция по серии, состоящей из 56 оптических срезов (б), величина z-серии 11 мкм. Проекция по серии из 32 оптических срезов (в), величина z-серии 6,2 мкм. Масштабный отрезок равен 10 мкм (а), 20 мкм (б).

Таким образом, метод конфокальной микроскопии позволяет наиболее полно оценить содержание фактора Виллебранда как в отдельных эндотелиоцитах, так и в субэндотелиальной области стенки кровеносного сосуда, а также на основании распределения фВ в клетках и субэндотелиальном

слое, составить представление о функциональном состоянии эндотелиальной выстилки.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ «ИЭМ» на прикладные медицинские исследования (тема № 18 0557-2016-0003).

Литература

1. Бойцов С.А., Самородская И.В. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 2. С. 4–11. [Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika (Cardiovascular Therapy and Prophylaxis)*. 2014. Vol. 13. No 2. pp. 4–11.]

2. Кириенко А.И., Золотухин И.А., Юмин С.М., Селиверстов Е.И. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин и мужчин: данные проспективного обсервационного исследования СПЕКТР // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2012. Т. 18, № 3. С. 64–67. [Kirienko A.I., Zolotokhin I.A., Yumin S.M., Seliverstov E.I., *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya (Angiology and Vascular Surgery)*. 2012. Vol. 18. No 3. pp. 64–67.]
3. Dalsing M.C. Chronic deep venous insufficiency: what is new? // *International Angiology*. 2007. Vol. 26. No 2. P. 43–44.
4. Шайдаков Е.В., Илюхин Е.А., Петухов А.В. Радиочастотная облитерация с применением катетеров в лечении хронических заболеваний вен // *Новости хирургии*. 2011. Т. 19, № 6. С. 129–133. [Shaydakov E.V., Ilyukhin E.A., Petukhov A.V., *Novosti khirurgii (Surgery News)*. 2011. Vol. 19. No 6. pp. 129–133.]
5. Zerweck C., von Hodenberg E., Knittel M., Zeller T., Schwarz T. Endovenous laser ablation of varicose perforating veins with the 1470 nm diode laser using the radial fibre slim // *Phlebology*. 2014. Vol. 29. No 1. P. 30–36.
6. Giblin J.P., Hewlett L.J., Hannah M.J. Basal secretion of von Willebrand factor from human endothelial cells // *Blood*. 2008. Vol. 112. No 4. P. 957–964.
7. Sadler J.E. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor // *Annu. Rev. Biochem.* 1998. Vol. 67. P. 395–424.
8. Zhang J.L., Huang Y., Qiu L.Y., Nickel J., Sebald W. Von Willebrand factor type C-domain-containing proteins regulate bone morphogenic protein signaling through different recognition mechanisms // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282. No 27. P. 20002–20014.
9. Veit G., Kobbe B., Keene D.R., Paulsson M., Koch M., Wagener R. Collagen XXVIII, a novel von Willebrand factor A domain-containing protein with many imperfections in the collagenous domain // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. No 6. P. 3494–3504.
10. Sporn L.A., Marder V.J., Wagner D.D. Inducible secretion of large, biologically potent von Willebrand factor multimers // *Cell*. 1986. Vol. 46, No 2. P. 185–190.
11. Hannah M.J., Williams R., Kaur J., Hewlett L.J. Biogenesis of Weibel-Palade bodies // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2002. Vol. 13. No 4. P. 313–324.
12. Wagner D.D., Olmsted J.B., Marder V.J. Immunolocalization of von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells // *J. Cell Biol.* 1982. Vol. 95. No 1. P. 355–360.
13. Гурина О.Ю., Гурин Я.В., Павлович Е.Р., Цыпленкова В.Г. Изучение специфических телец Вейбеля–Паладе в эндотелиоцитах при репаративном ангиогенезе // *Морфология XXI века. Выпуск 2. Сборник научных трудов. К 80-летию со дня рождения профессора А.А. Клишова / под ред. Р.К. Данилова, С.В. Костюкевича, И.А. Одинцовой. СПб.: ДЕАН, 2010. С. 104–107.* [Gurina O.Yu., Gurin Ya.V., Pavlovich E.R., Tsyplenkova V.G., *Morfologiya XXI veka. Vypusk 2. Sbornik nauchnykh trudov. K 80-letiyu so dnya rozhdeniya professora A.A. Klishova (Morphology of the XXI century. Issue 2. Collection of scientific papers. Dedicated to 80th anniversary of the Professor A.A. Klishov)*, R.K. Danilov, S.V. Kostyukevich, I.A. Odintsova, eds. St. Petersburg: DEAN. 2010, pp. 104–107.]
14. Cramer E.M., Meyer D., le Menn R., Breton-Gorius J. Eccentric localization of von Willebrand factor in an internal structure of platelet alpha-granule resembling that of Weibel-Palade bodies // *Blood*. 1985. Vol. 66. No 3. P. 710–713.
15. Castaman G., Giacomelli S.H., Jacobi P.M., Obser T., Budde U., Rodeghiero F., Schneppenheim R., Haberichter S.L. Reduced von Willebrand factor secretion is associated with loss of Weibel-Palade body formation // *J. Thromb. Haemost.* 2012. Vol. 10. No 5. P. 951–958.
16. Fowler W.E., Fretto L.J., Hamilton K.K., Erickson H.P., McKee P.A. Substructure of human von Willebrand factor // *J. Clin. Invest.* 1985. Vol. 76, No 4. P. 1491–1500.
17. Schooten van C.J., Shahbazi S., Groot E., Oortwijn B.D., Berg van der H.M., Devis C.V., Lenting P.J. Macrophages contribute to the cellular uptake of von Willebrand factor and factor VIII in vivo // *Blood*. 2008. Vol. 112, No 5. P. 1704–1712.
18. Wagner D.D., Bonfanti R. Von Willebrand factor and the endothelium // *Mayo Clin Proc.* 1991. Vol. 66. No 6. P. 621–627.
19. Wu X.X., Gordon R.E., Glanville R.W., Kuo H.J., Uson R.R., Rand J.H. Morphological relationships of von Willebrand factor, type VI collagen, and fibrillin in human vascular subendothelium // *Am. J. Pathol.* 1996. Vol. 149. No 1. P. 283–291.

20. *Randi A.M.* Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodyplasia // *Thromb. Res.* 2016. Vol. 141. Suppl. 2. P. 55–58.
21. *Weibel E., Palade G.* New cytoplasmic components in arterial endothelia // *J. Cell Biol.* 1964. Vol. 23. P. 101–112.
22. *Palade G.E.* Blood capillaries of the heart and other organs // *Circulation.* 1961. Vol. 24. P. 368–388.
23. *Reidy M.A., Chopek M., Chao S., McDonald T., Schwartz S.M.* Injury induced increase of von Willebrand factor in rat endothelial cells // *Am. J. Pathol.* 1989. Vol. 134. No 2. P. 194–210.
24. *Ribes J.A., Francis C.W., Wagner D.D.* Fibrin induces release of von Willebrand factor from endothelial cells // *J. Clin. Invest.* 1987. Vol. 79. No 1. P. 117–123.
25. *Wagner D.D.* Cell biology of von Willebrand factor // 1990. *Annu. Rev. Cell Biol.* Vol. 6. P. 217–246.
26. *Lopes da Silva M., Cutler D.F.* Von Willebrand factor multimerization and the polarity of secretory pathways in endothelial cells // *Blood.* 2016. Vol. 128, No 2. P. 277–285.
27. *Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., Неокесарийский А.А., Старорусская А.Н., Павлова Н.Г.* Организация и цитохимические особенности барьерных структур плаценты человека // *Морфология.* 2006. Т. 129, № 3. С. 63–64. [*Korzhevskii D.E., Otellin V.A., Neokesariiskii A.A., Starorusskaya A.N., Pavlova N.G., Morfologiya (Morphology).* 2006. Vol. 129. No 3. pp. 63–64.]
28. *Сырцова М.А., Колос Е.А., Снегова В.А., Гусельникова В.В.* Применение флуоресцентных красителей для окраски ядер клеток в фиксированном биологическом материале // *Мед. акад. журн.* 2014. Т. 14, № 2. С. 34–39. [*Syrczova M.A., Kolos E.A., Snegova V.A., Guselnikova V.V., Med. Akad. Zhurn. (Med. Acad. J.).* 2014. Vol. 14, No 2. pp. 34–39.]
29. *Trotman W.E., Taatjes D.J., Bovill E.G.* Multifluorescence confocal microscopy: application for a quantitative analysis of hemostatic proteins in human venous valves // *Methods Mol. Biol.* 2013. Vol. 931. P. 85–95.

Поступила в редакцию: 07.11.2016 г.

Контакт: *Коржевский Дмитрий Эдуардович, dek2@yandex.ru*

Сведения об авторах:

Коржевский Дмитрий Эдуардович — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий Лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел.: (812) 234-24-38, e-mail: iemmorphol@yandex.ru;

Кирик Ольга Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел.: (812) 234-24-38; e-mail: olga_kirik@mail.ru;

Сухорукова Елена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел.: (812) 234-24-38; e-mail: len48@inbox.ru;

Алексеева Ольга Сергеевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» (ИЭФБ РАН), научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел. 8-911-218-79-35.

Шайдаков Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, временно исполняющий обязанности директора ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел.: (812) 234-15-17, e-mail: evgenyshaydakov@gmail.com.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 577.125:612.123:616.153.915

ИНДЕКСЫ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА: ИНФОРМАТИВНОСТЬ И КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ОЦЕНКЕ АТЕРОГЕННОСТИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ КРОВИ

¹А.М. Канева, ^{1,2}Е.Р. Бойко¹Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН, г. Сыктывкар, Россия²Медицинский институт Сыктывкарского государственного университета им. Питирима Сорокина, г. Сыктывкар, Россия

LIPID METABOLISM INDEXES: INFORMATION CAPACITY AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN THE COURSE OF VALUATION OF ATHEROGENICITY OF LIPID PROFILE

¹A.M. Kaneva, ^{1,2}E.R. Boyko¹ Institute of Physiology of the Komi Science Centre, the Urals Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia²Medical Institute of Syktyvkar State University named after Pitirim Sorokin, Syktyvkar, Russia

© А. М. Канева, Е. Р. Бойко, 2017 г.

Согласно последним исследованиям, традиционные показатели липидного обмена, такие как общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), не в полной мере отражают проатерогенный потенциал крови. С целью повышения клинической информативности показателей липидного обмена было предложено использовать различные расчетные индексы. Большинство известных индексов отражают соотношение основных классов липидов в плазме крови, другие являются суррогатными маркерами размера частиц липопротеинов. В обзоре рассматриваются основные индексы липидного обмена, приводятся собственные данные о диапазонах варьирования клинико-биохимических индексов у здоровых лиц и функциональной взаимосвязи индексов с другими показателями липидного обмена.

Ключевые слова: индексы липидного обмена, липопротеины, аполипротеины, липидный профиль, атерогенность, нормолипидемия, гиперлипидемия.

In accordance with the latest researches, traditional values of the lipid metabolism, such as the total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL cholesterol), are representative of the proatherogenic blood potential not to the full extent. With the purpose of increase of the clinical information capacity of values of the lipid metabolism it was proposed to use different calculating indexes. The most of well-known indexes are the representative of interrelation of main classes of lipids in the blood plasma; the other indexes are markers of lipoprotein particle size. In the overview main indexes of the lipid metabolism are considered, the own data are adduced that concern diapasons of variation of clinical and biochemical indexes of healthy persons and the functional interrelation of indexes with another values of the lipid metabolism.

Key words: lipid metabolism indexes, lipoproteines, apolipoproteines, lipemic index, atherogenicity, normolipidemia, hyperlipidemia.

Нарушения липидного обмена являются одним из наиболее важных факторов развития атеросклероза и патогенетически связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Для характеристики нарушений липидного обмена в клинической прак-

тике используют показатели общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП). Однако в последнее время исследования показали,

Диагностике и лечению нарушений липидного обмена в последнее время уделяют большое внимание. Проспективные клинические исследования показали, что профилактика и лечение дислипидемий замедляет рост атеросклеротических бляшек и может даже вызывать их регрессию. Накапливается все больше данных о молекулярных механизмах развития атеросклероза. Установлено, что клинические проявления и тяжесть дислипидемий в значительной мере зависят от факторов

окружающей среды, в частности от рациона и режима питания, а также от сопутствующих заболеваний. Нарушения липидного обмена возникают или усиливаются при ожирении, сахарном диабете, гипотиреозе, болезнях почек и печени. В связи с этим особую актуальность представляет поиск новых чувствительных маркеров и обоснование их использования для ранней диагностики и профилактики нарушений липидного обмена.

Литература

1. Кухарчук В.В. Лечение дислипидемии как важный фактор профилактики атеросклероза и его осложнений // Системные гипертензии. 2007. № 2. С. 35–43. [Kukharchuk V.V. *Sistemnye gipertenzii*. 2007. № 2. pp. 35–43.]
2. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 937–952.
3. Walldius G. The apoB/apoA-I Ratio is a Strong Predictor of Cardiovascular Risk // *Lipoproteins in Health and Diseases* / Ed. S. Frank, G. Kostner. Rijeka: InTech, 2012. P. 95–148.
4. Sniderman A.D., Jungner I., Holme I., Aastveit A., Walldius G. Errors that result from using the TC/HDL-C ratio rather than the apoB/apoA-I ratio to identify the lipoprotein related risk of vascular disease // *J. Intern. Med*. 2006. Vol. 259. № 5. P. 455–461.
5. Johansson L., Schmidt C. Increased apoB/apoA-I ratio is predictive of peripheral arterial disease in initially healthy 58-year-old men during 8.9 years of follow-up // *Angiology*. 2009. Vol. 60. № 5. P. 539–545.
6. Genest J. Jr., McNamara J.R., Ordovas J.M., Jenner J.L., Silberman S.R., Anderson K.M., Wilson P.W., Salem D.N., Schaefer E.J. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-I and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992. Vol. 19. № 4. P. 792–802.
7. Ma H., Lin H., Hu Y., Li X., He W., Jin X., Gao J., Zhao N., Gao X. Mean platelet volume in relation to carotid atherosclerosis in normotensive, euglycemic, and normolipidemic Chinese middle-aged and elderly adults // *Angiology*. 2014. Vol. 65. № 6. P. 512–518.
8. Noël B. Premature atherosclerosis in patients with xanthelasma // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2007. Vol. 21. № 9. P. 1244–1248.
9. Shukla A., Sharma M.K., Jain A., Goel P.K. Prevention of atherosclerosis progression using atorvastatin in normolipidemic coronary artery disease patients--a controlled randomized trial // *Indian Heart J*. 2005. Vol. 57, 6. P. 675–680.
10. Superko H.R. Beyond LDL cholesterol reduction // *Circulation*. 1996. Vol. 94. № 10. P. 2351–2354.
11. Lennep van J.E., Westerveld H.T., Lennep van H.W., Zwinderman A.H., Erkelens D.W., Wall van der E.E. Apolipoprotein concentrations during treatment and recurrent coronary artery disease events // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000. Vol. 20. № 11. P. 2408–2413.
12. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem*. 1972. Vol. 18. № 6. P. 499–502.
13. Климов А.Н. Холестерин в патогенезе атеросклероза: роль «плохого» и «хорошего» холестерина // *Мед. академ. журн*. 2007. Т. 7. № 1. С. 4–11. [Klimov A.N., *Med. Akad. Zhurn.*, 2007, Vol. 7. № 1. pp. 4–11.]
14. Castelli W.P., Abbott R.D., McNamara P.M. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease // *Circulation*. 1983. Vol. 67. № 4. P. 730–734.
15. Grover S.A., Coupal L., Hu X.P. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? // *JAMA*. 1995. Vol. 274. № 10. P. 801–806.

16. *Kinosian B., Glick H., Garland G.* Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios // *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121. № 9. P. 641–647.
17. *Лазнам С.С., Катамадзе Н.О., Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н.* Проблемы традиционного подхода к прогнозированию риска ишемической болезни сердца // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2013. Т. 41. № 1. С. 45–49. [*Laznam S.S., Katamadze N.O., Berstein L.L., Grishkin U.N., Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii.* 2013. Vol. 41. № 1, pp. 45–49.]
18. *Miller M., Ginsberg H.N., Schaefer E.J.* Relative atherogenicity and predictive value of non-high-density lipoprotein cholesterol for coronary heart disease // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101. № 7. P. 1003–1008.
19. *Пупкова В.И.* Гиперлиппротеинемия. Новосибирск: ЗАО «Вектор-Бест», 2006. 32 с. [*Pupkova V.I. Giperlipoproteinemiya, Novosibirsk: ZAO «Vektor-Best».* 2006. 32 p.]
20. *Hirsch G., Vaid N., Blumenthal R.S.* Perspectives: The significance of measuring non-HDL-cholesterol // *Prev. Cardiol.* 2002. Vol. 5. № 3. P. 156–159.
21. *Li C., Ford E.S., McBride P.E., Kwiterovich P.O., McCrindle B.W., Gidding S.S.* Non-high-density lipoprotein cholesterol concentration is associated with the metabolic syndrome among US youth aged 12–19 years // *J. Pediatr.* 2011. Vol. 158. № 2. P. 201–207.
22. *Onitiri A.C., Jover E.* Comparative serum apolipoprotein studies in ischaemic heart disease and control subjects // *Clin. Chim. Acta.* 1980. Vol. 108. № 1. P. 25–30.
23. *Brunzell J.D., Sniderman A.D., Albers J.J., Kwiterovich P.O.* Apoproteins B and A-I and coronary artery disease in humans // *Arteriosclerosis.* 1984. Vol. 4. № 2. P. 79–83.
24. *Naito H.K.* The association of serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins with coronary artery disease assessed by coronary arteriography // *Ann. Acad. Sci.* 1985. Vol. 454. P. 230–238.
25. *McQueen M.J., Hawken S., Wang X., Ounpuu S., Sniderman A., Probstfield J., Steyn K., Sanderson J.E., Hasani M., Volkova E., Kazmi K., Yusuf S; INTERHEART study investigators.* Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEARTstudy): a case-control study // *Lancet.* 2008. Vol. 372. № 9634. P. 224–233.
26. *Srinivasan S.R., Berenson G.S.* Serum apolipoproteins A-I and B as markers of coronary artery disease risk in early life: the Bogalusa Heart Study // *Clin. Chem.* 1995. Vol. 41. № 1. P. 159–164.
27. *Sniderman A.D., Pedersen T., Kjekshus J.* Putting low-density lipoproteins at center stage in atherogenesis // *Am. J. Cardiol.* 1997. Vol. 79. № 1. P. 64–67.
28. *Sniderman A.D., Kiss R.S.* The strengths and limitations of the apoB/apoA-I ratio to predict the risk of vascular disease: a Hegelian analysis // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2007. Vol. 9. № 4. P. 261–265.
29. *Thompson A., Danesh J.* Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259. № 5. P. 481–492.
30. *Millan J., Pinto X., Munoz A., Zuniga M., Rubies-Prat J., Pallardo L.F., Masana L., Mangas A., Hernandez-Mijares A., Gonzalez-Santos P., Ascaso J.F., Pedro-Botet J.* Lipoprotein ratios: Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention // *Vasc. Health Risk Manag.* 2009. Vol. 5. P. 757–765.
31. *Carnevale Schianca G.P., Pedrazzoli R., Onolfo S., Colli E., Cornetti E., Bergamasco L., Fra G.P., Bartoli E.* ApoB/apoA-I ratio is better than LDL-C in detecting cardiovascular risk // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2011. Vol. 21. № 6. P. 406–411.
32. *Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Bojko E.R.* The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in healthy men with normolipidemia: limits of variation and relationship with other lipid parameters // *Clin Chem Lab Med.* 2014. Vol. 52. № 12. P. 291–293.
33. *Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Bojko E.R., Odland J.O.* The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity // *Disease Markers.* 2015. Article Number: 591454.
34. *Haidari M., Moghadam M., Chinicar M., Ahmadih A., Doosti M.* Apolipoprotein B as the best predictor of coronary artery disease in Iranian normolipidemic patients // *Clin. Biochem.* 2001. Vol. 34. № 2. P. 149–155.
35. *Kim H.K., Chang S.A., Choi E.K., Kim Y.J., Kim H.S., Sohn D.W., Oh B.H., Lee M.M., Park Y.B., Choi Y.S.* Association between plasma lipids, and apolipoproteins and coronary artery disease: a cross-sectional study in a low-risk Korean population // *Int. J. Cardiol.* 2005. Vol. 101. № 3. P. 435–440.
36. *Канева А.М., Потолитсына Н.Н., Людина А.Ю., Алисултанова Н.Ж., Бойко Е.Р.* Низкое содержание аполипопротеина-Е как фактор риска повышения соотношения аполипопротеин-В/аполипопротеин-А-I у здоровых мужчин с нормолипидемией // *Клиническая лабораторная диагностика*

- ка. 2014. Т. 59. № 12. С. 32–36. [Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Liudinina A.Iu., Alisultanova N.Zh., Bojko E.R., *Klin. Lab. Diagn.* 2014. Vol. 59. № 12. pp. 32–36.]
37. Wagner A.M., Jorba O., Rigla M., Alonso E., Ordonez-Llanos J., Perez A. LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio is a good predictor of LDL phenotype B in type 2 diabetes // *Acta Diabetol.* 2002. Vol. 39. № 4. P. 215–220.
38. Yoshida A., Kouwaki M., Matsutani Y., Fukuchi Y., Naito M. Usefulness of serum total cholesterol/triglyceride ratio for predicting the presence of small, dense LDL // *J. Atheroscler. Thromb.* 2004. Vol. 11. № 4. P. 215–219.
39. Hirano T, Ito Y, Yoshino G. Measurement of small dense low-density lipoprotein particles // *J. Atheroscler. Thromb.* 2005. Vol. 12. № 2. P. 67–72.
40. Lamarche B., Tchernof A., Moorjani S., Cantin B., Dagenais G.R., Lupien P.J., Despres J.P. Small dense low-density lipoprotein particles as a predictor of the risk of ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study // *Circulation.* 1997. Vol. 95. № 1. P. 69–75.
41. Arai H., Kokubo Y., Watanabe M., Sawamura T., Ito Y., Minagawa A., Okamura T., Miyamoto Y. Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: the Suita study // *J. Atheroscler. Thromb.* 2013. Vol. 20. № 2. P. 195–203.
42. Furuya D., Yagihashi A., Nasu S., Endoh T., Nakamura T., Kaneko R., Kamagata C., Kobayashi D., Watanabe N. LDL particle size by gradient-gel electrophoresis cannot be estimated by LDL-cholesterol/apolipoprotein B ratios // *Clin. Chem.* 2000. Vol. 46. № 8. P. 1202–1203.
43. Decary S., Dumont G., Lamarche B., Hogue J.C., Tremblay A.J., Bergeron J., Couture P. Assessment of the validity of the frequently used lipid indices for predicting LDL peak particle diameter in a large cohort of 1955 normal and dyslipidemic subjects // *Clin. Biochem.* 2010. Vol. 43. № 4–5. P. 401–406.
44. Kaneva A.M., Potolitsyna N.N., Bojko E.R. Usefulness of the LDL-C/apoB ratio in the overall evaluation of atherogenicity of lipid profile // *Arch. Physiol. Biochem.* 2017. Vol. 123. № 1. P. 16–22.
45. Austin M.A., King M.C., Vranizan K.M., Newman B., Krauss R.M. Inheritance of low-density lipoprotein subclass patterns: results of complex segregation analysis // *Am. J. Hum. Genet.* 1988. Vol. 43. № 6. P. 838–846.
46. Gazi I.F., Tsimihodimos V., Tselepis A.D., Elisaf M., Mikhailidis D.P. Clinical importance and therapeutic modulation of small dense low-density lipoprotein particles // *Expert Opin. Biol. Ther.* 2007. Vol. 7. № 1. P. 53–72.
47. Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia: cardiovascular risk and dietary intervention // *Lipids.* 2010. Vol. 45. № 10. P. 907–914.
48. Williams P.T., Krauss R.M., Kindel-Joyce S., Dreon D.M., Vranizan K.M., Wood P.D. Relationship of dietary fat, protein, cholesterol, and fiber intake to atherogenic lipoproteins in men // *Am. J. Clin. Nutr.* 1986. Vol. 44. № 6. P. 788–797.
49. Lamon-Fava S., Fisher E.C., Nelson M.E., Evans W.J., Millar J.S., Ordovas J.M., Schaefer E.J. Effect of exercise and menstrual cycle status on plasma lipids, low density lipoprotein particle size, and apolipoproteins // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1989. Vol. 68. № 1. P. 17–21.
50. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50 (Suppl.). P. 183–188.
51. Бойко Е.Р., Канева А.М. Аполипопротеин Е и его значение в клинической физиологии // *Успехи физиологических наук.* 2009. Т. 40. № 1. С. 3–15. [Bojko E.R., Kaneva A.M., *Usp. Fiziol. Nauk.* 2009. Vol. 40. No 1. pp. 3–15.]
52. Канева А.М., Потолитсына Н.Н., Бойко Е.Р. Содержание аполипопротеина-Е у жителей европейского Севера // *Экология человека.* 2011. № 2. С. 43–46. [Kaneva A.M., Potolitsyna N.N. Bojko E.R., *Ekologiya cheloveka.* 2011. No 2. pp. 43–46.]
53. Kaneva A.M., Bojko E.R., Potolitsyna N.N., Odland J.O. Plasma levels of apolipoprotein-E in residents of the European North of Russia // *Lipids Health Dis.* 2013. Vol. 12. Article Number: 43.
54. Kaneva A.M., Potolitsyna N.N. Bojko E.R. Concentration of apolipoprotein-E in high density lipoproteins of human blood plasma // *Arch. Biol. Sci.* 2013. Vol. 65. № 3. P. 939–944.
55. Dobiasova M., Frohlich J. The plasma parameter log (TG/HDL-C) as an atherogenic index: correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma (FER(HDL)) // *Clin. Biochem.* 2001. Vol. 34. № 7. P. 583–588.
56. Bittner V., Johnson B.D., Zineh I., Rogers W.J., Vido D., Marroquin O.C., Bairey-Merz C.N., Sopko G. The triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predicts all-cause mortality in women with

suspected myocardial ischemia: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) // *Am. Heart J.* 2009. Vol. 157. № 3. P. 548–555.

57. *Wen J.H., Zhong Y.Y., Wen Z.G., Kuang C.Q., Liao J.R., Chen L.H., Wang P.S., Wu Y.X., Ouyang C.J., Chen Z.J.* Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in apparently healthy individuals // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 8. № 3. P. 4342–4348.

58. *Tan M.H., Johns D., Glazer N.B.* Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes // *Clin. Chem.* 2004. Vol. 50. № 7. P. 1184–1188.

59. *Dobiasova M.* Atherogenic index of plasma [log(triglycerides/HDL-cholesterol)]: theoretical and practical implications // *Clin. Chem.* 2004. Vol. 50. № 7. P. 1113–1115.

60. *Dobiasova M., Raslova K., Rauchova H., Vohnout B., Ptackova K., Frohlich J.* Atherogenic lipoprotein profile in families with and without history of early myocardial infarction // *Physiol. Res.* 2001. Vol. 50. № 1. P. 1–8.

61. *Dobiasova M., Urbanova Z., Samanek M.* Relations between particle size of HDL and LDL lipoproteins and cholesterol esterification rate // *Physiol. Res.* 2005. Vol. 54. № 2. P. 159–165.

62. *Dobiasova M.* AIP — atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice // *Vnitr. Lek.* 2006. Vol. 52. № 1. P. 64–71.

63. *Niroumand S., Khajedaluae M., Khadem-Rezaian M., Abrishami M., Juya M., Khodae G., Dadgarmoghaddam M.* Atherogenic Index of Plasma (AIP): A marker of cardiovascular disease // *Med. J. Islam. Repub. Iran.* 2015. Vol. 29. Article Number: 240.

64. *Zhu X.W., Deng F.Y., Lei S.F.* Meta-analysis of Atherogenic Index of Plasma and other lipid parameters in relation to risk of type 2 diabetes mellitus // *Prim. Care Diabetes.* 2015. Vol. 9. № 1. P. 60–67.

65. *Onat A., Can G., Kaya H., Hergenc G.* “Atherogenic index of plasma” (log₁₀ triglyceride/high-density lipoprotein-cholesterol) predicts high blood pressure, diabetes and vascular events // *J. Clin. Lipidol.* 2010. Vol. 4. № 2. P. 89–98.

66. *Ezeukwu A.O., Agwubike E.O.* Anthropometric measures of adiposity as correlates of atherogenic index of plasma in non-obese sedentary Nigerian males // *Libyan J. Med.* 2014. Vol. 9. P. 23798.

67. *Saeedi R., Johns K., Frohlich J., Bennett M.T., Bondy G.* Lipid lowering efficacy and safety of Ezetimibe combined with rosuvastatin compared with titrating rosuvastatin monotherapy in HIV-positive patients // *Lipids Health Dis.* 2015. Vol. 14. Article Number: 57.

68. *Kucera M., Oravec S., Hirnerova E., Huckova N., Celecova Z., Gaspar L., Banach M.* Effect of atorvastatin on low-density lipoprotein subpopulations and comparison between indicators of plasma atherogenicity: a pilot study // *Angiology.* 2014. Vol. 65. № 9. P. 794–799.

69. *Christodoulakos G.E., Lambrinoudaki I.V., Economou E.V., Papadias C., Panoulis C.P., Kouskouni E.E., Vlachou S.A., Creatsas G.C.* Differential effect of hormone therapy and tibolone on lipids, lipoproteins, and the atherogenic index of plasma // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. Vol. 47. № 4. P. 542–548.

70. *Høstmark A.T., Osland A., Simonsen S., Levorstad K.* Lipoprotein-related coronary risk factors in patients with angiographically defined coronary artery disease: relation to number of stenosed arteries // *J. Intern. Med.* 1990. Vol. 228. № 4. P. 317–321.

71. *Berg J.E., Høstmark A.T.* Cardiovascular risk determination: discrepancy between total cholesterol evaluation and two compound laboratory indices in Norway // *J. Epidemiol. Community Health.* 1994. Vol. 48. № 4. P. 338–343.

72. *Berg J.E.* A comparison of cardiovascular risk as measured by compound blood lipid indices and two indices including lifestyle factors in occupational health service // *Occup. Med. (Lond).* 1996. Vol. 46. № 4. P. 299–303.

73. *Contois J.H., McNamara J.R., Lammi-Keefe C.J., Wilson P.W., Massov T., Schaefer E.J.* Reference intervals for plasma apolipoprotein A-I determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study // *Clin. Chem.* 1996. Vol. 42. № 4. P. 507–514.

74. *Contois J.H., McNamara J.R., Lammi-Keefe C.J., Wilson P.W., Massov T., Schaefer E.J.* Reference intervals for plasma apolipoprotein B determined with a standardized commercial immunoturbidimetric assay: results from the Framingham Offspring Study // *Clin. Chem.* 1996. Vol. 42. № 4. P. 515–523.

75. *Канева А.М.* Атерогенный индекс (АТН индекс) — комплексный показатель липидного обмена // *Новая наука: от идеи к результату.* 2016. № 10–2. С. 27–29. [Канева А.М., *Новая наука: от идеи к результату.* 2016. No 10–2. pp. 27–29.].

Поступила в редакцию: 16.01.2017 г.

Контакт: Канева Анастасия Михайловна, amkaneva@mail.ru

Сведения об авторах:

Канева Анастасия Михайловна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии ФГБУН ИФ Коми НЦ УрО РАН. 167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 50; тел: 8-8212-24-14-74; amkaneva@mail.ru;

Бойко Евгений Рафаилович — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУН ИФ Коми НЦ УрО РАН. 167982, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д. 50, тел: 8-8212-24-14-74; заведующий кафедрой биохимии и медицины катастроф Медицинского института ФГБОУ ВО «СГУ им. Питирима Сорокина». 167001, г. Сыктывкар, ул. Бабушкина, д. 11; тел: 8-8212-39-04-13; erboiko@physiol.komisc.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616.127-005.8

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА И КОМПЕНСАТОРНАЯ РОЛЬ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

^{1,2}Г.Х. Каюмова, ²В.А. Разин¹«ВМ Клиник», многопрофильная больница, г. Ульяновск, Россия²Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

HEART REMODELING AND COMPENSATORY ROLE OF THE RIGHT ATRIUM AT PATIENTS SUFFERING WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

^{1,2}G.Hk. Kayumova, ²V.A. Razin¹"VM Clinic" Hospital, Ulyanovsk, Russia²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

© Г.Х. Каюмова, В.А. Разин, 2017 г.

Цель настоящего исследования — изучение клинического и прогностического значения ремоделирования сердца у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Проведена эхокардиоскопия у 71 пациента с ОКС. Дополнительно оценивался прогноз заболевания по шкале Grace. **Заключение:** тенденция к дилатации правого предсердия у пациентов с ОКС без подъема сегмента *ST*, как компенсаторная составляющая, способствует благоприятному исходу в нестабильную стенокардию. Тенденция к дилатации левого предсердия у пациентов с ОКС с подъемом сегмента *ST*, а также снижение фракции выброса левого желудочка, увеличение давления в легочной артерии — факторы декомпенсации, косвенно отражающие повреждение миокарда левого желудочка. Наиболее негативным фактором летальности является нарушение систолической функции левого желудочка. **Выводы.** Ремоделирование сердца при ОКС представлено нарушением функции и архитектоники органа, этапами компенсации и декомпенсации патогенеза заболевания, имеет клиничко-прогностическое значение во время госпитализации и в последующий полугодовой период.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, дилатация правого предсердия, дилатация левого предсердия, фракция выброса.

The purpose of the present study is study of the clinical and prognostic value of the heart remodeling at patients suffering with the acute coronary syndrome (ACS). The echocardiography of 71 patients suffering with the ACS has been carried out. Additionally the prognosis of the disease was estimated by using the Grace scale. **Opinion:** the tendency to the dilation of the right atrium of patients suffering with the ACS without increase of the *ST* segment, as a compensatory component, contributes to the benign outcome to the instable angina. The tendency to the dilation of the left atrium of patients suffering with the ACS with the increase of the *ST* segment, as well as the reduction of the ejection fraction of the left ventricle, increase of pressure in the pulmonary artery are factors of decompensation that are indirect representatives of the damage of the myocardium of the left ventricle. The most negative factor of the lethality is the damage of the systolic function of the left ventricle. **Conclusions:** the heart remodeling in case of the ACS is represented with the damage of the function and architectonics of the organ, stages of compensation and decompensation of the disease process, it has the clinical ant prognostic meaning during the hospitalizing and within the next following semi-annual time period.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, ischemic heart disease, instable angina, dilation of the right atrium, dilation of the left atrium, ejection fraction.

Введение. Значительное распространение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди населения большинства стран мира заставило во второй половине XX века говорить о неинфекционной эпидемии этих болезней, 2/3 из которых составляют ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт и заболевания периферических артерий, пораженных атеросклерозом.

Так, сердечно-сосудистые заболевания становятся основной причиной смерти населения всех экономически развитых стран мира и стран с переходной экономикой [1].

По прогнозам экспертов, количество смертей от ССЗ в мире возрастет за счет увеличения смертности среди мужского населения планеты с 18,1 млн человек в 2010 до 24,2 млн человек в 2030 г. [2].

По показателю смертности Россия среди развитых стран, к сожалению, занимает одно из первых мест в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2012 г. ситуация в Российской Федерации оценивалась как крайне неблагоприятная: ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирало около 2 102 000 человек, что значительно превышало средние показатели в странах Европы, Японии, Австралии и США. На долю смертности от ишемической болезни сердца приходилось 35,1% (737,0 случаев на 100 тысяч населения в год) [3].

За последние 3 года ситуация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации изменилась, отмечена тенденция улучшения показателей. По результатам от сентября 2015 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась до 645,4 случая на 100 000 населения [4].

Для решения данной задачи разработаны и введены национальные программы, включая профилактическую направленность кардиологии. Современная медицинская наука также занимается изучением новых стратификационных факторов риска ИБС с целью обозначения перспективности благоприятного прогноза. Таким образом, 2015 год в России обозначен как год борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ишемическая болезнь сердца — хроническое заболевание, длительность которого может исчисляться десятилетиями, оно включает периоды обострения ИБС — острый коронарный синдром (ОКС) и периоды стабильных форм стенокардии. В хронологическом аспекте сердце пациента с ИБС также претерпевает структурно-функциональный метаморфозис, патогенетическое значение которого — этапы адаптации к ИБС (компенсация и декомпенсация). Подобные преобразования

сердца, выявляемые физикально и инструментально, представляют собой ремоделирование сердца при ИБС.

Термин «ремоделирование» был предложен N. Sharp в конце 70-х годов прошлого века для обозначения структурных и геометрических изменений сердца после острого инфаркта миокарда [5].

Так как инфаркт миокарда чаще поражает левый желудочек сердца, термином «структурное ремоделирование» ранее обозначали процесс изменения формы, объема, толщины стенок левого желудочка. В последнее время происходит расширение и преобразование понятия «ремоделирование левого желудочка» в «ремоделирование сердца» и распространение его патогенетической и морфологической концепции на заболевания сердечно-сосудистой системы с явлением сердечной недостаточности независимо от этиологического фактора [6].

Таким образом, изучение процессов ремоделирования сердца у пациентов с ИБС, в частности ОКС, может способствовать прогнозированию исхода заболевания, качества проводимого лечения и возможности предотвращения летального исхода. В настоящее время диагностирование ремоделирования сердца возможно общедоступными и инструментальными методами диагностирования — электрокардиограмма, эхокардиоскопия.

Цель исследования: изучение клинического и прогностического значения ремоделирования сердца у пациентов с ОКС.

Материалы и методы исследования. В исследование включены 71 пациент с ОКС, средний возраст которых составил $57 \pm 8,5$ лет: 47 мужчин и 24 женщин в возрасте от 40 до 70 лет. Всем пациентам проводилось комплексное лечение и обследование, предусмотренное стандартами медицинской помощи ОКС, включая инструментальную ультразвуковую диагностику сердца — эхокардиографию. Эхокардиография проводилась на аппарате экспертного класса на ультразвуковом сканере «Logiq 9», фирма «GE» (США), оснащенной матричным монокристалльным секторным фазированным датчиком с диапазоном частот 1,7–4,6 МГц — 5S-D, Single crystal Matrix Phased Array Sector probe (needs CW option H4914C).

Исследование проводилось согласно общепринятым стандартам в М — модальном, В — двумерном режимах с использованием импульсных и цветовых доплеров из стандартных позиций. Из парастернальной

тем выше вероятность смерти в период госпитализации. Таким образом, повышение давления в легочной артерии как составляющей высокой постнагрузки давлением на ПЖ и преднагрузки объемом и давлением на ЛЖ является неблагоприятным прогностическим фактором летального исхода.

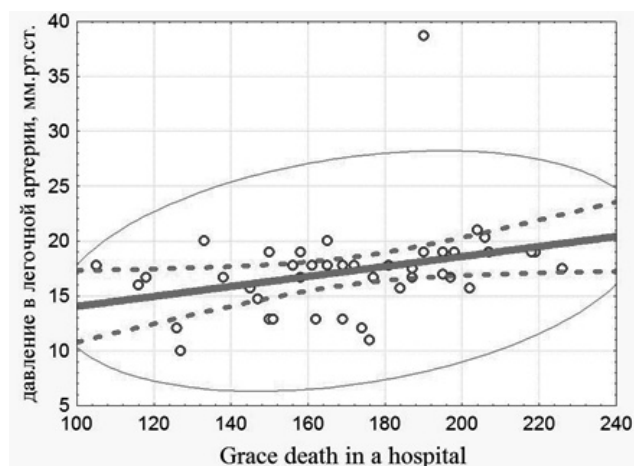


Рис. 4. Корреляция давления в легочной артерии у пациентов с ОКС с подъемом *ST*.

Обсуждение результатов. ОКС — заболевание с острым и молниеносным течением, тактика врача определяется (ограничивается) временным аспектом и направлена на стратификацию лечения и прогнозирования исхода заболевания.

В современной литературе много описаний ремоделирования сердца при ИБС, ОКС, инфаркте миокарда, однако нет аналитических публикаций на тему клинико-прогностическое значение ремоделирования сердца при ОКС в описательном представлении с корреляциями прогноза шкалы Grace. В последнем варианте возможно детальное изучение влияния морфометрии сердца на гемодинамику при ОКС и прогнозирование исхода заболевания как в период госпитализации, так и в последующие шесть месяцев после сердечно-сосудистой атаки [10, 11].

В данном исследовании эхокардиоскопия при ОКС выявляет ремоделирование сердца: концентрическую гипертрофию ЛЖ, тенденцию к дилатации правого и левого предсердий. У пациентов с ОКС с подъемом *ST* отмечена умеренная гипертрофия ПЖ. В 9 случаях летального исхода ОКС с подъемом *ST* ремоделирование сердца объединяет увеличение апикального размера левого предсердия, концентрическую гипертрофию ЛЖ и выраженную гипертрофию ПЖ, а также включает умеренную легочную гипертензию.

Клиническое и прогностическое значение ремоделирования сердца у пациентов с ОКС подразделяется на две подгруппы, соответственно: при ОКС без подъема *ST* увеличение апикального размера ПП компенсирует нарушенную гемодинамику собственной резервуарной функцией, в результате уменьшается преднагрузка на ПЖ и ЛЖ; при ОКС с подъемом *ST* тангенциальная дилатация ЛП, снижение ФВ и увеличение давления в легочной артерии — это факторы декомпенсации, отражающие негативный прогноз исхода в инфаркт миокарда и возможный летальный исход.

В случаях летальности ОКС с подъемом *ST* нарушенная систолическая функция ЛЖ играет решающую прогностическую роль и представлена в высоких корреляциях с негативным исходом по шкале Grace.

Заключение. Эхокардиоскопия в неотложной кардиологии имеет преимущества не только из-за быстроты и доступности метода, но и из-за предоставляемых возможностей, таких как результативность, всесторонний анализ, верификация диагноза и тенденциальный подход для прогноза заболевания.

Ремоделирование сердца при ОКС представлено нарушением функции и архитектоники органа, этапами компенсации и декомпенсации патогенеза заболевания, имеет клинико-прогностическое значение во время госпитализации и в последующий полугодовой период.

Литература

1. Шальнова С.А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска в России. Кардиология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 37 с. [Shal'nova S. A., *Kardiologija. Nacional'noe rukovodstvo*, Moscow: Geotar-Media. 2010. p. 37].
2. Оганов Р. Г. Сердечно-сосудистые заболевания в начале XXI века: медицинские, социальные, демографические аспекты и пути профилактики. Федеральный справочник, 2010. 257 с. [Oganov R.G. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya v nachale XXI veka: medicinskie, social'nye, demograficheskie aspekty i puti profilaktiki*. Federal'nyj spravochnik. 2010. p. 257].
3. Атлас здоровья в Европе/ второе издание Режим доступа: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0012/97599/E91713R.pdf. [Atlas zdorov'ja v Evrope/vtoroe izdanie — Rezhim dostupa: http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0012/97599/E91713R.pdf].
4. Информационный бюллетень № 317/Всемирная Организация Здравоохранения Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>. [Informacionnyj bjulleten' N 317/Vsemirnaja Organizacija Zdravoohraneniya — Rezhim dostupa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>]

5. Sharpe N., Doghty R.N. Left ventricular remodelling and improved long-term outcomes in chronic heart failure // *Europ. Heart. J.* 1998. Vol. 9. P. 36–39.
6. Мазур Н.А. *Практическая кардиология*. М.: Медпрактика-М, 2009. 44 с. [Mazur N.A. *Prakticheskaja kardiologija*, Moscow: Medpraktika-M. 2009. 44 p.]
7. Devereux R., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method // *Circulation*. 1977. Vol. 55. P. 613–618.
8. Российские рекомендации Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2010. № 3. 5–26 с. [Rossijskie rekomendacii Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii, *Sistemnye gipertenzii*. 2010. Vol. 3. pp. 5–26.]
9. Thygesen K. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction // *Nat. Rev. Cardiol.* advance online publication. 2012. P. 122.
10. Аверин Е.Е., Чернова С.И., Зборовская И.А. Сердечно-сосудистое ремоделирование, повышение уровней провоспалительных цитокинов и иммунные реакции на коллаген у больных хронической сердечной недостаточностью и депрессией // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17, № 2. 96–98 с. [Averin E.E., Chernova S.I., Zborovskaja I.A., *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2010. Vol. 17. No 2. pp. 96–98.]
11. Горшунова Н.К., Медведев Н.В., Савич В.В., Усенкова О.Л. Интерстициальный фиброз как определяющий фактор типа ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией пожилого возраста // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2015. № 3. 11–15 с. [Gorshunova N.K., Medvedev N.V., Savich V.V., Usenkova O.L., *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e»*. 2015. No 3. pp. 11–15.]

Поступила в редакцию: 07.11.2016 г.

Контакт: Каюмова Гюзелия Хатыбулловна. e-mail: guzeliya-k@rambler.ru

Сведения об авторах:

Каюмова Гюзелия Хатыбулловна — врач кардиолог ООО «ВМ Клиник», многопрофильная больница, Ульяновский государственный университет, аспирант ФГОУ ВО «Ульяновский государственный университет», кафедра факультетской терапии. Адрес: 432045, г.Ульяновск, ул. Промышленная, д. 93-49. e-mail: guzeliya-k@rambler.ru, тел.: +79372755491;

Разин Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ФГОУ ВО «Ульяновский государственный университет», кафедра факультетской терапии. 432045, г.Ульяновск, ул. Промышленная, д. 91-49.

УДК 616-009.86

ПРИЧИННЫЕ ФАКТОРЫ ГИПОПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ОБЛИТЕРИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Н.С. Субботина, член-корреспондент РАН И.П. Дуданов, М.Н. Коробков, Е.М. Козловская
Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

CAUSATIVE FACTORS OF HYPOPERFUSION OF CEREBRUM IN CASE OF OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS

N.S. Subbotina, corresponding member of the RAS I.P. Dudanov, E.V. Kozlovskaja, M.N. Korobkov
Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Проанализированы факторы, влияющие на развитие и прогрессирование гемодинамических нарушений мозгового кровотока при стенозирующих поражениях экстракраниальных церебральных артерий (ЭА) локального характера и при сочетанном мультифокальном атеросклеротическом процессе. Выявлены этиологические особенности развития стенозирующего поражения артерий при локализации в различных сосудистых бассейнах. Проведена оценка значимости факторов риска развития ишемических церебральных осложнений при атеросклеротическом стенозирующем поражении экстракраниальных артерий у 276 больных. Отмечена сопоставимость корригируемых факторов, влияющих на развитие стенозирующего атеросклероза ЭА и ишемического поражения головного мозга. Ведущее значение имели артериальная гипертензия (54,5%), повышение массы тела (51,3%) и курение (35,9%). Значительное нарастание влияния наследственной предрасположенности к атеросклерозу, т.е. первичных гиперлиппротеинемий (ГЛП) и курения, наблюдалось у больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения, соответственно в 50,8% и 34,6% случаев. Результаты исследования липидного обмена свидетельствовали о преобладании 2b типа ГЛП на ранних и поздних стадиях ишемии головного мозга с повышением уровня общего холестерина (Хс), атерогенных липопротеидов (ЛП) — ЛПНП и триглицеридов (Тг). Участие продуктов свободнорадикального окисления липидов в развитии ишемического поражения головного мозга и атеростеноза экстракраниальных артерий подтверждалось повышением уровня первичных продуктов и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при отсутствии достаточной активизации антиоксидантной защиты организма.

Ключевые слова: изолированный и мультифокальный атеросклероз, ишемическая болезнь мозга, стенозирующий атеросклероз, экстракраниальные артерии, корригируемые факторы риска, гемодинамика мозгового кровотока.

Factors have been analyzed that have influence on development and progression of haemodynamic damages of the cerebral blood flow at constrictive damages of extracranial cerebral arteries (EA) having the local form, and at the associated multifocal atherosclerotic process. Causative characteristics of the development of the constrictive lesion of arteries at their localization in different vascular district have been detected. The estimation of the significance of risk factors for the progress of ischemic cerebral complications in case of the atherosclerotic constrictive lesion of extracranial arteriae has been carried out, 276 patients took part in the study. The comparability of correctable factors has been noted that have influence on the progress of the constrictive atherosclerosis of EA and the ischemic damage of the cerebrum. Arterial hypertension (54,5%), increase of the body weight (51,3%), and smoking (35,9%) had the crucial significance. The significant increase of the influence of the genetic predisposition to the atherosclerosis, i.e. the primary hyperlipoproteinemia (HLP) and smoking, occurred at patients who have suffered with acute damages of the cerebral circulation, correspondingly in 50,8% and 34,6% of cases. Results of the research of the lipid exchange testified of the domination of the 2b type of the HLP at early and late stages of the cerebral ischemia with the increase of the level of the total cholesterol (TC), atherogenic lipoproteins (LP) — LDL, low density lipoproteins as well as triglycerides (TG). The participation of products of free-radical oxidation of lipids in the progress of the cerebral ischemic damage and atherostenosis of extracranial arteria was confirmed with the increase of the level

of primary products and intensification of processes of peroxidation of lipids (POL) on condition of absence of the sufficient activation of the antioxidant defense of the organism.

Key words: isolated and multifocal atherosclerosis, ischemic disease of the brain, obliterating atherosclerosis, extracranial arteria, correctable risk factors, circulatory dynamics of cerebral blood flow.

Введение. Ишемический инсульт, составляющий до 80% от общего количества острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), является одной из основных причин инвалидизации и летальности больных. Значительное влияние на развитие неблагоприятных исходов оказывают повторные инфаркты мозга, составляющие около 2% случаев к концу первого года и 30% — к концу пятого года после инсульта [1].

При общности патогенеза стенозирующего атеросклероза артерий — фактора высокого риска развития ОНМК, поражение различных сосудистых бассейнов с изменением гемодинамических условий органов-мишеней имеет специфические особенности. Различают три группы факторов, способствующих развитию органических осложнений: факторы, имеющие причинно-следственные связи с развитием атеросклероза, с поражением какого-либо сосудистого бассейна (атеросклероз коронарных, церебральных артерий и артерий нижних конечностей), и факторы, которые при наличии уже развившегося атеросклероза провоцируют формирование ишемии органов-мишеней. При детальном изучении причин развития осложненных и неосложненных атеросклеротических бляшек магистральных артерий головы (МАГ) и инсульта выявлен ряд взаимодействующих патогенетических факторов [2, 3].

Артериальная гипертензия является одним из ведущих модифицируемых факторов в формировании и развитии атеросклероза церебральных артерий и ОНМК [4–7]. Факторы риска ишемического инсульта напоминают факторы риска ишемической болезни сердца, однако артериальная гипертензия более значима в отношении инсульта, а гиперхолестеринемия имеет здесь относительно меньшую значимость [8–10]. Строгая корреляция различных факторов риска коронарного и экстракраниального церебрального атеросклероза, наблюдаемая у мужчин и женщин старше 50 лет, в молодом возрасте не прослеживается. Сопутствующие артериальной гипертензии гиперхолестеринемия (ГХС) и курение увеличивают вероятность выявления сосудистых изменений [11, 12].

Изучение экстракраниального атеросклероза у лиц без каких-либо симптомов сосудистого заболевания головного мозга (СЗГМ) в зависимости от наличия или отсутствия ГХС показало, что если факторы риска отсутствовали, то бляшки у

больных обнаруживались в 5,8% случаев. При констатации только ГХС свыше 200 мг/дл экстракраниальный атеросклероз был обнаружен у 12,1% обследованных, при наличии ГХС и других факторов риска — у 16,1%, а при отсутствии повышенного уровня общего холестерина (Хс), но имевшихся других факторах риска — 15,5% обследованных [13].

Нарушения в системе свертывания крови у лиц, предрасположенных к атеросклерозу, как правило, сочетаются с расстройствами липидного состава крови. При атеросклеротическом поражении артерий происходит снижение тромборезистентности и фибринолитической активности эндотелия, повышаются адгезивные свойства тромбоцитов, что способствует тромбообразованию [14]. В ряде исследований была продемонстрирована связь гипогомоцистеинемии с риском сердечно-сосудистых осложнений и инсульта. Однако применение лекарственных средств, снижающих уровень гомоцистеина в плазме крови, не привел к уменьшению заболеваемости инсультом. В связи с этим коррекция гомоцистеинемии считается нецелесообразной [15].

Цель исследования: изучить этиологические факторы развития гемодинамических расстройств и хронической ишемии головного мозга при стенозирующем экстракраниальном церебральном атеросклерозе и риск-факторы инсульта.

Материалы и методы исследования. Обследованы 129 пациентов (66 женщин, 63 мужчины) с облитерирующими поражениями артерий различных сосудистых бассейнов — коронарных, церебральных и их сочетания — коронарно-церебральным атеросклеротическим процессом. Возраст пациентов колебался в пределах 34–70 лет, средний возраст — $52 \pm 2,8$ года. 1-ю группу составили 43 пациента с ишемической болезнью сердца без признаков стенозирующего церебрального атеросклероза. У 34 пациентов (79,1%) выполнена коронароангиография (КАГ), подтвердившая наличие стенозирующего коронарного атеросклероза. ОИМ перенесли в прошлом 32 человека (74,4%). Во 2-ю группу включили 44 больных со стенозирующим церебральным атеросклерозом без признаков коронарной недостаточности (исключенной с помощью нагрузочных проб). 3-я группа состояла из 44 человек, у которых выявлено сочетанное поражение коронарного и церебрального сосудистых бассейнов, средний

нием атеросклеротического процесса с переходом на определенных этапах холестерина и ЛПНП в ткани, в том числе и в сосудистую стенку. При повторных исследованиях показателей липидного спектра была выявлена дополнительная группа больных с ГЛП, преобладал 2б тип ГЛП 60,9%, 2а и 4 типы ГЛП наблюдались, соответственно, в 14,4% и 24,6% случаев.

Выводы.

1. На начальных этапах развития ишемической болезни головного мозга вследствие гемодинамических нарушений при стенозах экстракраниальных артерий атеросклеротического генеза наиболее значимыми факторами являются артериальная гипертензия в сочетании с наследственной предрасположенностью к атеросклерозу и психоэмоциональными особенностями личности.

2. Низкая физическая активность в сочетании с особенностями личности и внецеребральными ишемическими осложнениями атеросклеротической ангиопатии (в первую очередь ИБС) при лидирующей роли артериальной гипертензии существенно влияют

на прогрессирование ишемического поражения головного мозга и развитие инсульта. Выделение при наличии клиники СЭГМ больных с данными факторами позволяет сформировать группы повышенного риска с проведением своевременных превентивных и терапевтических мер.

3. Повышение уровня атерогенных липидов, липопротеидов и общего холестерина являются отражением характер изменений жирового обмена при стенозирующем атеросклерозе экстракраниальных артерий с ишемическими церебральными осложнениями. Наиболее неблагоприятным является 2б тип дислипотеинемии в отношении развития и прогрессирования ишемического поражения головного мозга и ОНМК в сочетании с активацией свободнорадикального окисления липидов.

4. Систематический анализ и коррекция факторов, влияющих на развитие сосудистых заболеваний головного мозга и инсульта, способствует повышению эффективности превентивной медицинской помощи больным.

Литература

1. Скворцова В.И. Медицинская и социальная значимость проблемы ишемического инсульта. Качество жизни // Медицина. 2004. Т. 4, № 7. С. 2–6. [Skvortsova V.I., *Medicine*. 2004. Vol. 4. No 7. pp. 2–6.]
2. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика первичных и повторных ишемических инсультов: роль антиагрегантной терапии // *Consilium medicum*. 2014. Т. 16, № 10. С. 53–56. [Kadikov A. S., Sahparonova N. V., *Consilium medicum*. 2014. Vol. 16. No 10. pp. 53–56.]
3. Гинцбург А.Л., Лиходед В.Г., Бондаренко В.М. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атерогенеза. // Российский кардиологический журнал. 2010. № 2. С. 92–96. [Gintsburg A.L., Likhoded V.G., Bondarenko V.M., *Russian journal of cardiology*, 2010. No 2. pp. 92–96.]
4. Admani A.K., Mangion D.M., Naik D.R. Extracranial carotid artery stenosis: prevalence and associates risk factors in elderly stroke patients // *Atherosclerosis*. 1991. Vol. 86. P. 31–37.
5. Aronow W.S., Ahn C., Shoenfeld M.R. Rise factors for ex-tracranial internal or common carotid arterial disease in elderly patients // *Am. J. Cardiol*. 1993. Vol. 71. P. 1479–1481.
6. Парфенов В.А. Одиннадцатое Европейское совещание по артериальной гипертензии // Неврол. журн. 2001. Т. 6, № 6. С 60–61. [Parfenov V.A., *Neurology J.*, 2001. Vol. 6. No 6. pp. 60–61.]
7. Остроумова О.Д., Фомина В.М. Артериальная гипертензия и риск инсульта // *Consilium medicum*. 2014. № 1. С. 5–6. [Ostroumova O.D., Fomin V.M., *Consilium medicum*. 2014. No 1. pp. 5–6.]
8. Скворцова В.И. Стаховская Л.В. Современные подходы к профилактике инсульта. Качество жизни // Медицина. 2004. Т. 4, № 7. С. 20–24. [Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., *Medicine*. 2004. Vol. 4. No 7. pp. 20–24.]
9. Margitic S.E., Bond M.G., Crouse J.R., Furberg C.D., Probstfield J.L. Progression and regression of carotid atherosclerosis in clinical trials // *Atheroscler. Thromb*. 1991. Vol. 11. P. 443–451.
10. Koren-Morag N., Tanne D., Graff E., Goldbourt U. Low- and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease: the bezafibrate infarction prevention registry // *Arch Intern Med*. 2002. Vol. 162. P. 993–999.
11. Alva F., Samaniego V., Gonzales V., Moguel R., Meaney E. Structural and dynamic changes in elastic arteries due to arterial hypertension and hypercholesterolemia // *Clin. Cardiol*. 1993. Vol. 16. P. 614–618.

12. *Shahar E., Chambless L.E., Rosamond W.D., Boland L.L., Ballantyne C.M., McGovern P.G., Sharrett A.R.* Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Stroke*. 2003. Vol. 34. P. 623–631.

13. *Novo S., Longo B., Barbarella C.M., Tantillo R., Caruso R., Longo B.* Prevalence of carotid alterations in asymptomatic subjects with and without hypercholesterolemias. International Symposium on Atherosclerosis, 10th: Abstracts // *Atherosclerosis*. 1994. Vol. 109. P. 35.

14. *Воскобой И.В., Мазуров А.В.* Повышенный уровень агрегации тромбоцитов, индуцированной активирующим антителом против гликопротеинов II б-III а, у больных острым коронарным синдромом // *Кардиология*. 2004. № 10. С. 64–71. [*Voskoboy I. V., Mazur A. V., Cardiology*. 2004. No 10. pp. 64–71.]

15. *Ford E., Li C., Pearson W., Zhao G., Mokdad A.* Trends in hypercholesterolemia, treatment and control among United States adult // *Int. J. Cardiol*. 2010. Vol. 140. P. 226–235.

Поступила: 27.05.2016 г.

Контакт: *Субботина Наталья Сергеевна, nataliyasubbotin@yandex.ru*

Сведения об авторах:

Субботина Наталья Сергеевна — доктор медицинских наук, профессор; заведующая кафедрой неврологии, психиатрии и микробиологии, Медицинский институт, Петрозаводский государственный университет. 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33. E-mail: *nataliya-subbotin@yandex.ru*;

Дуданов Иван Петрович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой общей и факультетской хирургии, Медицинский институт, Петрозаводский государственный университет. 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33. E-mail: *ipdudanov@gmail.com*;

Коробков Михаил Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент, кафедра неврологии, психиатрии и микробиологии, Медицинский институт, Петрозаводский госуниверситет, Петрозаводск, 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33. E-mail: *mkorobkov2012@yandex.ru*;

Козловская Екатерина Михайловна — врач-невролог, Больница скорой медицинской помощи, Петрозаводск, 185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, 33. E-mail: *dju-dju-dju@mail.ru*.

УДК 616.36-036.12:616.149 66-085

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ НА ФОНЕ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ С РАЗЛИЧНЫМИ СТАДИЯМИ КОМПЕНСАЦИИ

¹Б.Б. Фишман, ²В.Е. Куликов, ³Е.Р. Баранцевич, ⁴А.И. Хорошевская, ⁴О.Ш. Бутримова, ⁵М.В. Юхно,
¹В.В. Зурабов, ¹Д.А. Шамиладзе, ¹А.В. Саволук, ¹Н.О. Жбанова, ⁶И.В. Гугнин

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

²Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

⁴Областная клиническая больница, Великий Новгород, Россия

⁵Городская клиническая больница, Великий Новгород, Россия

⁶Новгородское бюро судебно-медицинской экспертизы, Великий Новгород, Россия

CHARACTERISTICS OF CEREBRAL CIRCULATORY DYNAMICS AGAINST THE BACKGROUND OF PORTAL HYPERTENSION IN COURSE OF HEPATIC CIRRHOSIS HAVING THE VIRAL CAUSATION WITH DIFFERENT STAGES OF COMPENSATION

*B.B. Fishman¹, V.E. Kulikov², E.R. Barancevich³, A.I. Choroshevskaja⁴, S.Sh. Butrimova⁴,
M.V. Yuhno⁵, V.V. Zurabov¹, D.A. Chamiladze¹, A.V. Savoluk¹, N.O. Zhbanova¹, I.V. Gugin⁶*

¹Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Russia

²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

³Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

⁴Regional Clinical Hospital, Velikiy Novgorod, Russia

⁵City Clinical Hospital, Velikiy Novgorod, Russia

⁶Novgorod Bureau is judicial-medical examination, Velikiy Novgorod, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Учитывая малочисленность научных публикаций, касающихся факторов, усугубляющих течение хронической печеночной энцефалопатии, целью данного исследования было изучение особенностей параметров мозговой гемодинамики в экстра- и интракраниальных отделах с дисциркуляторными нарушениями при циррозах печени вирусной этиологии классов А, В, С по Child–Pugh для улучшения оптимизации ранней диагностики осложнений энцефалопатии на различных стадиях ее развития. У 107 пациентов с циррозами печени вирусной этиологии классов А, В, С по Child–Pugh была изучена гемодинамика в общих сонных и средних мозговых артериях I порядка обеих гемисфер. Хроническая печеночная энцефалопатия до 75% случаев может протекать в коморбидности с дисциркуляторными нарушениями в головном мозге, вызванные преимущественно за счет процесса атеросклероза, извитости артерий и дисбаланса сосудистого тонуса. В общих сонных артериях на фоне утолщения комплекса интима-медиа от $0,69 \pm 0,21$ мм до $0,79 \pm 0,35$ мм отмечается тенденция к развитию гемисферной асимметрии линейной скорости кровотока от $25,1 \pm 2,42\%$ до $39,5 \pm 7,94\%$ при циррозе печени классов А и С соответственно. Наибольшая статистическая значимость различий отмечается между значениями комплекса интима–медиа, гемисферной асимметрии средней линейной скорости кровотока при циррозе печени класса С и нормой. В средних мозговых артериях наибольшие нарушения параметров гемодинамики наблюдается при циррозе печени класса С за счет изменения скоростных показателей кровотока, увеличения гемисферной асимметрии средней линейной скорости кровотока до $33,9 \pm 10,5\%$, снижения индексов резистентности и пульсативности до $0,49 \pm 0,22$ и $1,02 \pm 0,21$ соответственно. Наибольшая статистическая значимость различий между скоростными показателями кровотока, значениями индексов резистентности и пульсативности, показателями гемисферной асимметрии средней линейной скорости

кровотока отмечается при циррозе печени класса С и нормой. При коморбидности печеночной и дисциркуляторной энцефалопатий отмечается увеличение времени связывания чисел теста Рейтана. При этом влияние стадий дисциркуляторной энцефалопатии на течение стадий печеночной энцефалопатии неоднозначное и зависит от их стадий компенсации. *Выводы.* 1. При циррозах печени хроническая печеночная энцефалопатия до 75% случаев может протекать в коморбидности с дисциркуляторными нарушениями от минимальных до необратимых, что усугубляет клиническое течение печеночной энцефалопатии. 2. Влияние дисциркуляторных нарушений на клиническое течение стадий печеночной энцефалопатии неоднозначное. Минимальное влияние отмечается при I стадии печеночной энцефалопатии, максимальное — при печеночной энцефалопатии III стадии в коморбидности со стадиями дисциркуляторной энцефалопатии. Степени когнитивных и дисциркуляторных нарушений взаимосвязаны со стадиями компенсаций цирроза печени. При дисциркуляторных нарушениях и снижении стадии компенсации цирроза печени отмечается увеличение степени когнитивных нарушений от способности к логическому мышлению, вниманию до дезориентации во времени и в пространстве. 3. Длительность теста Рейтана более 200 с, наличие гемисферной асимметрии кровотока более 40%, снижение скоростных параметров кровотока и индексов сосудистого сопротивления в бассейнах средних мозговых артерий ниже референсных значений ассоциируются с неблагоприятным прогнозом печеночной энцефалопатии за счет возможности возникновения феномена «sausage-string» с опасностью развития острых нарушений мозгового кровообращения геморрагического типа, развития венозного застоя и отека в головном мозге.

Ключевые слова: цирроз печени, церебральная гемодинамика, печеночная энцефалопатия, дисциркуляторные нарушения.

Actuality and purpose. Taking into consideration the paucity of scientific publications concerning factors that deepen the course of the chronic hepatic encephalopathy, the purpose of the present research was the study of characteristics of parameters of the cerebral circulatory dynamics in extra- and intracranial departments with dyscirculatory damages in course of hepatic cirrhoses that have the viral causation of the classes A, B, C in accordance with the Child and Pugh score for improvement of the optimization at the early detection of complications of the encephalopathy at different stages of its development.

Material and methods of researches. In the course of examination of 107 patients suffering with hepatic cirrhoses that have the viral causation of the classes A, B, C accordance with the Child and Pugh score the circulatory dynamics in common carotid arteries and medial cerebral arteries of the 1st order of the both hemispheres was examined. *Results.* The chronic hepatic encephalopathy in up to 75 % of cases can proceed in the comorbidity with dyscirculatory cerebral damages that have been caused primarily at the expense of the process of the atherosclerosis, tortuosity of arteries and the imbalance of the vascular tone. In common carotid arteries against the background of the thickening of the intima-media complex from $0,69 \pm 0,21$ mm up to $0,79 \pm 0,35$ mm the tendency to the development of the hemisphere asymmetry of the linear speed of the blood flow from $25,1 \pm 2,42\%$ up to $39,5 \pm 7,94\%$ is noted against the background of the hepatic cirrhosis of the classes A and C correspondingly. The highest statistical significance of differences is noted between values of the intima-media complex, of the hemisphere asymmetry with the medium linear speed of the blood flow against the background of the hepatic cirrhosis of the C class and the norm. In medial cerebral arteries the most serious damages of parameters of the circulatory dynamics are observed in case of the hepatic cirrhosis of the class C due to change of speed values of the blood flow, increase of the hemisphere asymmetry of the middle linear speed of the blood flow up to $33,9 \pm 10,5\%$, lowering of resistance and pulsatility indexes amounts up to $0,49 \pm 0,22$ and $1,02 \pm 0,21$ correspondingly. The highest statistical significance of differences is noted between speed values of the blood flow, values of resistance and pulsatility indexes, values of hemisphere asymmetry of the medium linear speed of the blood flow in case of the hepatic cirrhosis of the C class and the norm. At the comorbidity of hepatic and dyscirculatory encephalopathy the increase of the time of binding of figures belonging to the Reitan test is noted. At that the influence of stages of the dyscirculatory encephalopathy on the process of stages of the hepatic encephalopathy is not single-valued, and it depends on their stages of compensation. *Conclusions:* 1. In case of hepatic cirrhoses the chronic hepatic encephalopathy in 75% of cases proceeds against the background of dyscirculatory damages, from minimal up to nonreversible, that have been confirmed in 45% of cases only with methods of the instrumental diagnostics, and they increase the clinical process of the dyscirculatory encephalopathy. 2. The influence of stages of the dyscirculatory encephalopathy on the process of stages of the hepatic encephalopathy is not single-valued.

The minimal influence is noted at the 1st stage of the hepatic encephalopathy, the maximal influence is noted at the hepatic encephalopathy of the 3rd stage in the comorbidity with stages of the dyscirculatory encephalopathy. 3. The presence of the hemisphere asymmetry of the blood flow speed (more than 40%), lowering of speed parameters of the blood flow lower than reference values and resistance index (lower than 0,35) in districts of cerebral arteries are indicative of the poor prognosis of the progress of the encephalopathy due to the possibility of the appearance of the “sausage-string” phenomenon with the danger of the development of acute damages of the cerebral blood flow of the haemorrhagic type, process of the venous stasis and cerebral edema.

Key words: hepatic cirrhosis, cerebral circulatory dynamics, hepatic encephalopathy, dyscirculatory disorders.

Введение. В последние десятилетия проводятся исследования о влиянии ЦП на выраженность хронической печеночной энцефалопатии (ПЭ), этиологию, стадию, психологические особенности личности [1–4]. ПЭ может носить субклинический характер, а летальность среди пациентов составляет до 10% и связана большей частью с сопутствующей патологией, а не с осложнениями ПГ [5–8]. Именно поэтому оценка степени ПЭ и соответствующий индивидуализированный подход к каждому пациенту в плане подбора терапии позволяют значительно уменьшить степень энцефалопатии, что также позволяет улучшить качество жизни пациентов [9, 10]. При многих патологических состояниях появление энцефалопатии сигнализирует о нарушении метаболизма мозга, в основе формирования которого лежат нарушение гематоэнцефалического барьера, действие токсичных веществ, церебральная ишемия, церебральная гипоксия, образование эндотоксинов, нейротрансмиттерные расстройства. В большинстве случаев имеется сочетание нескольких патофизиологических механизмов. Ведущими в клинической картине энцефалопатий являются когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения. Однако, несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования ПЭ, механизм ее развития остается спорным и противоречивым [11–14].

Цель исследования: изучение особенностей параметров мозговой гемодинамики в экстра- и интракраниальных отделах при ЦП вирусной этиологии классов А, В, С по Child–Pugh для улучшения оптимизации ранней диагностики осложнений энцефалопатии на различных стадиях ее развития.

Материалы и методы исследования. Обследованы 107 больных (87 (81,3%) мужчин и 20 (18,7%) женщин) с ЦП вирусной этиологии: инфекция HBV (n=35,1%), инфекция HCV (n=46,1%), инфекция HBV + HCV (n=18,8%) в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст составил 57,3±4,6 года). На основании компенсации ЦП по Child–Pugh пациенты были разделены на три группы: 1-ю группу (n=35) составили больные ЦП класса А, 2-ю группу (n=37) — больные

ЦП класса В, в 3-ю группу (n=35) вошли больные ЦП класса С. Для подтверждения диагноза ЦП, его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Для соответствия индекса фиброза и ЦП по METAVIR и ISHAK использовалась классификационная счетная шкала (Bonacini). Из исследования были исключены пациенты с нарушениями сердечного ритма и гормонального статуса, без пороков развития сердца и повышения артериального давления выше III стадии.

Клиническая диагностика ПЭ, оценка ее степени тяжести, основные и дополнительные инструментальные исследования проводились в соответствии с рекомендациями рабочей группы 11 Всемирного конгресса гастроэнтерологов. Оценка стадий ПЭ проводилась по описательной шкале симптомов West-Haven и тесту Рейтана (Number Connection Test). Ультразвуковая диагностика церебральной гемодинамики выполнялась на ультразвуковом аппарате «PHILIPS EPIQ 7G» (США) по методике W.J. Zwiebel, J.S. Pellerito (2010). Диагностика церебрального кровотока включала изучение параметров кровотока во внутренних сонных (ВСА) и средних мозговых артериях (СМА) первого порядка обеих гемисфер: максимальной, минимальной, средней ЛСК, контралатеральной асимметрии средней ЛСК, углонезависимые показатели кровотока (RI и PI), церебрального перфузионного давления, реактивности кровотока, резерва мозгового кровотока, индекса цереброваскулярной реактивности, вазомоторной реактивности, определялся функциональный резерв соединительных артерий виллизиева круга методом пробы Матаса. Для изучения функции сердца при ЦП эхокардиография проводилась в М-модальном и двумерном режимах по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (Фейгенбаум Х., 1999). В 15,9% случаях объектом исследований органов брюшной полости и мозга служил аутопсийный материал. Для дифференциальной диагностики ЦП и его осложне-

печени // Фарматека. 2012. № 13. С. 88–93. [Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Kagramanova AV, Pryanishnikova AS, Ivanov AN, Agafonova NA, Volosheynikova TV, Grigorieva Yu.V. *Farmateka*. 2012. No 13, pp. 88–93.].

12. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени // Казанский медицинский журнал. 2014. № 6. С. 859–865. [Morozova T.S., Grishina I.F., Gurikova I.A., *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2014. No 6. pp. 859–865.].

13. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной энцефалопатии // Гастроэнтерология. 2012. № 8. С. 41–47. [Ardatskaya M.D., Minushkin O.N., *Gastroenterologiya*. 2012. No 8. pp. 41–47.].

14. Буверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. 2012. № 6. С. 3–10. [Bueverov A.O., *Klinicheskie perspektivy v gastroenterologii, gepatologii*. 2012. No 6. pp. 3–10.].

15. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Методические аспекты ультразвукового исследования цереброваскулярной реактивности в норме и при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий: учебное пособие. М.: РМАПО, 2010. 31 с. [Lelyuk S.E., Lelyuk V.G. *Metodicheskie aspekty ultrazvukovogo issledovaniya cerebrovaskulyarnoj reaktivnosti v norme i pri ateroskleroticheskom porazhenii brahiocefalnyh arterij*: учебное пособие. Moscow: RMAPO. 2010. 31 p.].

16. Мироджанов Г.К., Аvezов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени // Клиническая медицина. 2012. № 1. С. 47–53. [Mirodzhanov G.K., Avezov S.A., Giyasov M.M., Abdullaeva Z.M., *Klinicheskaya medicina*. 2012. No 1. pp. 47–53.].

17. Абдуллаев Р.Ф., Бахшалиев А.Б., Кулиева А.Д., Гусейн-заде Р.Р. Оценка зависимости концентрации эндотелина-1 и магния в крови от степени тяжести ишемической болезни сердца // Казанский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 492–496. [Abdullaev R.F., Bashhaliev A.B., Kulieva A.D., Gusejn-zade R.R., *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2016. No 4. pp. 492–496.].

18. Chen T.A., Csaο T.Y., Chen T.A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *Scand. J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 44. P. 619–625.

19. Elsing C., Harenberg S., Stremmel W., Herrman T. Serum levels of soluble fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients // *Wild J. Gastroenterol*. 2007. Vol. 13 (3). P. 421–425.

20. Anderson T.J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction // *Heart Failure Reviews*. 2003. Vol. 8. P. 71–86.

21. Kцksal A.S., Koklu S., Ibic M. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatoportal sclerosis // *Dig. Dis. Sci*. 2007. Vol. 52 (12). P. 3494–3497.

22. Таяновская В.Ю., Лелюк В.Г., Кутузова А.Б. и др. Ультразвуковая оценка сосудодвигательной функции эндотелия у лиц, облученных в различных дозах // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2003. № 1. С. 84–97. [Tayanovskaya V.Yu., Lelyuk V.G., Kutuzova A.B. i dr., *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. 2003. No 1. pp. 84–97.].

23. Kugiyama K., Ohgushi M., Motoyama T., Sugiyama S., Ogawa H., Yoshimura M., Inobe Y., Hirashima O., Kawano H., Soejima H., Yasue H. Nitric oxide-mediated flow-dependent dilation is impaired in coronary arteries in patients with coronary spastic angina // *J. Am. Coll. Cardiol*. 1997. Vol. 30. P. 920–926.

24. Доронина Н.Л. Способ оценки ауторегуляции мозгового кровообращения с помощью транскраниальной стресс-доплерографии. Новосибирск: Интермедика, 2001. 22 р. [Doronina N.L. *Sposob ocenki autoregulyacii mozgovogo krovoobrashheniya s pomoshhyu transkraniальной stress-dopplerografii*, Novosibirsk: Intermedika. 2001. 22 p.].

25. Свистов Д.В. Допплерографическая оценка ауторегуляторного резерва сосудов головного мозга в норме и при нейрохирургической патологии. Отрадное: Медсфера, 1998. 12 с. [Svistov D.V. *Dopplerograficheskaya ocenka autoregulyatornogo rezerva sosudov golovnogo mozga v norme i pri nejrohirurgicheskoy patologii*. Otradnoe: Medsfera. 1998. 12 p.].

26. Черникова И.В., Куликов В.П., Костюченко Г.И. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в крови // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006. № 3. С. 52–57. [Chernikova I.V., Ku-

likov V.P., Kostyuchenko G.I., *Ultrazvukovaya i funkcionalnaya diagnostika*. 2006. No 3. pp. 52–57.].

Поступила в редакцию: 21.02.2017 г.

Контакт: *Фишман Борис Борисович*. E-mail: fishman@mx.ru

Сведения об авторах:

Фишман Борис Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Куликов Владимир Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»;

Баранцевич Евгений Робертович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии и мануальной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова;

Хорошевская Алла Ильинична — кандидат медицинских наук, главный врач областной клинической больницы;

Бутримова Светлана Шерафеддиновна — аспирант с заочной формой обучения Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, заместитель главного врача Новгородской областной клинической больницы по клинической работе;

Юхно Михаил Владимирович — кандидат медицинских наук, главный врач городской клинической больницы, Великий Новгород;

Зурабов Вячеслав Васильевич — аспирант с заочной формой обучения Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого;

Саволюк Антонина Васильевна — заведующая поликлиникой № 3 городской клинической больницы, Великий Новгород, аспирант с заочной формой обучения НовГУ;

Жбанова Наталья Олеговна — аспирант с заочной формой обучения НовГУ;

Гугнин Игорь Владиславович — начальник бюро судебно-медицинской экспертизы Новгородской области

УДК 57.032

ЗАВИСИМОСТЬ СУТОЧНОГО РИТМА ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ МЫШЕЙ ОТ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ АЛЬФА-1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Н.В. Корсакова

Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия
Чебоксарский филиал Межотраслевого научно-технический комплекса «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова, г. Чебоксары, Россия

DEPENDENCE OF THE DAILY RHYTHM OF THE INTRAOCULAR PRESSURE OF MICE ON THE INFLUENCE OF DIFFERENT SUBTYPES OF ALPHA-1-ADRENERGIC RECEPTORS

N.V. Korsakova

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia
Cheboksary city branch of the Interdisciplinary research and technology complex «Eye microsurgery» named
after Academician S.N. Fedorov, Cheboksary, Russia

© Н.В. Корсакова, 2017 г.

Изучен суточный ритм внутриглазного давления лабораторных мышей с разными подтипами α_1 -адренорецепторов. Исследованы нокаутные мыши-самцы в возрасте 12–18 мес, имеющие генетический дефект по одному из подтипов α_1 -адренорецепторов: α -1a, α -1b, α -1d (линия лабораторных мышей ADRA-1A, ADRA-1B, ADRA-1D, соответственно). Группа контроля сформирована из интактных лабораторных мышей линии C57Bl/6NTac такого же возраста и пола. Применены современные методы контактной и суточной тонометрии лабораторных животных. Обнаружено, что суточный ритм внутриглазного давления имеет значительные различия в изученных группах лабораторных животных. Таким образом, получены новые данные, свидетельствующие о важной роли α -адренорецепторов в регуляции гидродинамики глаза.

Ключевые слова: внутриглазное давление, суточная тонометрия, гидродинамика глаза, α_1 -адренорецепторы, старение.

The daily rhythm of the intraocular pressure of laboratory mice with different subtypes of α_1 -adrenergic receptors has been studied. Knock-out male mice in the age of 12–18 months have been examined that have the genetic defect in correspondence with one of sub-types of α_1 -adrenergic receptors: α -1a, α -1b, α -1d (line of laboratory mice ADRA-1A, ADRA-1B, ADRA-1D, correspondingly). The control group has been formed from intact laboratory mice of the line C57Bl/6NTac that have the same age and sex. Contemporary methods of the contact and daily tonometry of laboratory animals have been applied. It was detected that the daily rhythm of the intraocular pressure has significant differences in studied groups of laboratory animals. In such a way, new data have been obtained that are the evidence of the important role of α -adrenergic receptors in the regulation of hydrodynamics of eye.

Key words: intraocular pressure, daily tonometry, hydrodynamics of eye, α_1 -adrenergic receptor, aging.

Введение. Известно, что гуморальная система организма оказывает существенное влияние на морфологическое [1, 2] и функциональное состояние тканей глаза, в том числе на регуляцию уровня внутриглазного давления глаза [3–7]. Особо важным является влияние вегетативной нервной системы [8–10], что подтверждается экспрессией большого количества α_1 -адренергических рецепто-

ров в тканях глаза [1, 7, 11]. Также известно, что α_1 -адренорецепторы принимают постоянное активное участие в регуляции ряда важнейших физиологических функций органа зрения, например, сужение зрачка, спазм артериол, снижение проницаемости сосудистой стенки, повышение артериального давления и др. При этом аспект регуляции уровня внутриглазного давления как влияние

роль подтипов α_1 -адренорецепторов в регуляции и поддержании стабильности гидродинамики глаза, могут быть в дальнейшем экстраполированы на патогенез первичной открытоугольной глаукомы человека, что важно для изучения фундаментальных закономерностей ее патогенеза, выявления группы повышенного риска развития до момента ее формирования (доклиническая диагностика) и выработки мер ее ранней профилактики, что требует дальнейшего детального изучения.

Выводы.

1. Все нокаутные мыши линий ADRA-1A, ADRA-1B, ADRA-1D имеют более высокий уровень внутриглазного давления, чем интактные мыши линии C57Bl/6NTac такого же возраста и пола.

2. Вечерний уровень внутриглазного давления мышей во всех изученных группах выше, чем утренний.

3. Наибольшее колебание уровня внутриглазного давления (максимальную нестабильность гидродинамики глаза) демонстрируют нокаутные мыши линии ADRA-1A, при этом наименьшие колебания внутриглазного давления (минимальная нестабильность гидродинамики глаза) выявлены у интактных мышей линии C57Bl/6NTac.

Работа выполнена при организационной и финансовой поддержке Германской службы академических обменов (DAAD) и Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках программы академического обмена (соглашение с исследователем № 91578056).

Литература

1. Kordasz M.L., Manicam C., Steege A., Goloborodko E., Amato C., Laspas P., Brochhausen C., Pfeiffer N., Gericke A. Role of α_1 -adrenoceptor subtypes in pupil dilation studied with gene-targeted mice // *IOVS*. 2014. No 55 (12). P. 8295–8301.
2. Zhang T., Xie X., Lu F. Primary open-angle glaucoma: Neuroendocrine-immune disorder? // *Med. Hypotheses*. 2014. No 83(4). P. 514–515.
3. Ермолаев А.П. О механизмах подъема ВГД при некоторых формах рефрактерных глауком // Глаукома. Журнал НИИ глазных болезней РАМН. 2013. № 3, Т. 1. С. 14–19. [Ermolaev A.P., *Journal of Eye Diseases Research Institute of Russian Academy of Medical Sciences*. 2013. Vol. 1. No 3. pp. 14–19.].
4. Игнатъев С.Г., Шилкин Г.А., Ярцева Н.С., Игнатъева С.Г. К вопросу о возрастных особенностях внутриглазной гидродинамики // Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 1. С. 13–17. [Ignatyev S.G., Shilkin G.A., Yartsev N.S., Ignatyev S.G., *Kuban Research Medical Bulletin*. 2011. No 1. pp. 13–17.].
5. Курьшева Н.И., Царегородцева М.А., Иртегова Е.Ю., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н. Глазное перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления // Глаукома. 2011. № 3. С. 11–17. [Kuryшева N.I., Tsaregorodtseva M.A., Irtegorova E.Yu., Ryabova T.Ya., Shlapak V.N., *Glaucoma*. 2011. No 3. pp. 11–17.].
6. Нестеров А.П. Глаукома. М.: Медицина, 2008. 448 с. [Nesterov A.P. *Glaucoma*, Moscow: Medicine, 2008. 448 p.].
7. Terelak-Borys B., Czechowicz-Janicka K. Investigation into the vasospastic mechanisms in the pathogenesis of glaucomatous neuropathy // *Klin. Oczna*. 2011. No 113 (7–9). P. 201–208.
8. Игнатъев С.Г., Шилкин Г.А., Ярцева Н.С., Игнатъева С.Г. Клиническое значение физиологических особенностей внутриглазной гидродинамики // Национальный журнал глаукома. 2011. № 2. С. 12–16. [Ignatyev S.G., Shilkin G.A., Yartsev N.S., Ignatyev S.G., *National Journal Glaucoma*. 2011. No 2. pp. 12–16.].
9. Корсакова Н.В., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Сергеева В.Е. Влияние статуса вегетативной нервной системы пациента на вид формирующейся возрастной катаракты // Фундаментальные исследования. 2011. № 6. С. 77–79. [Korsakova N.V., Pashtaev N.P., Pozdeyeva N.A., Sergeeva V.E., *Basic Research*. 2011. No. 6. pp. 77–79.].
10. Паштаев Н.П., Корсакова Н.В., Поздеева Н.А., Сергеева В.Е. Частота и характер общих соматических заболеваний, сопутствующих формированию разных видов возрастной катаракты у человека // Офтальмохирургия. 2011. № 1. С. 44–48. [Pashtaev N.P., Korsakova N.V., Pozdeyeva N.A., Sergeeva V.E., *Ophthalmosurgery*. 2011. No 1. pp. 44–48.].
11. Guimaraes S., Moura D. Vascular adrenoreceptors: an update // *The Journal of Clinical Investigation*. 2002. No 109 (6). P. 765–775.

12. Cavalli A., Lattion A.-L., Hummler E., Nenniger M. Decreased blood pressure response in mice deficient of the $\alpha 1b$ -adrenergic receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. 1997. No 94. P. 11589–11594.

13. Rokosh D.G., Simpson P.C. Knockout of the $\alpha 1A/C$ -adrenergic receptor subtype: the $\alpha 1A/C$ is expressed in resistance arteries and is required to maintain arterial blood pressure // PNAS. 2002. № 99 (14). P. 9474–9479.

14. Tanoue A., Nasa Y., Koshimizu T., Shinoura H., Oshikawa S., Kawai T., Sunada S., Takeo S., Tsujimoto G. The $\alpha 1D$ -adrenergic receptor directly regulates arterial blood pressure via vasoconstriction // The Journal of Clinical Investigation. 2002. No 109 (6). P. 765–775.

15. Франковска-Герлак М.Э., Соколовская Т.В., Брижак П.Е., Чубарь В.С. Различные типы суточных тонометрических кривых у пациентов с катарактой и глазными проявлениями псевдоэкзофолиативного синдрома // Офтальмохирургия. 2015. № 1. С. 12–16. [Frankivsk-Gerlac M.Z., Sokolovskaya T.V., Brizhak P.E., Chubar V.S., *Ophthalmosurgery*. 2015. No 1. pp. 12–16.].

16. Балалин С.В., Фокин В.П. О роли внутриглазного давления в диагностике и лечении первичной открытоугольной глаукомы // РМЖ. Клиническая офтальмология. 2010. № 4. С. 113–115. [Balalin S.V., Fokin V.P., *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology*. 2010. No 4. pp. 113–115.].

17. Соляникова О.В., Бердникова Е.В., Экгардт В.Ф. Динамика зрительных функций у больных первичной открытоугольной глаукомой с медикаментозно нормализованным внутриглазным давлением // Национальный журнал Глаукома. 2014. Т. 13, № 2. С. 57. [Solyannikova O.V., Berdnikov E.V., Ekgardt V.F., *National Journal Glaucoma*. 2014. Vol. 13. No 2. p. 57.].

18. Hitchinhs R.A. Selective ganglion cell death in glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 2000. № 84 (7). P. 678–679.

19. Munemasa Y., Kitaoka Y. Molecular mechanisms of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma and future prospects for cell body and axonal protection // Front. Cell. Neurosci. 2013. № 9 (6). P. 60.

20. Willekens K., Abegao P.L., Vandewalle E., Marques-Neves C. Higher optic nerve sheath diameters are associated with lower ocular blood flow velocities in glaucoma patients // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2014. No 252 (3). P. 477–483.

Поступила в редакцию: 08.09.2016 г.

Контакт: Корсакова Надежда Витальевна, korsnv@rambler.ru

Сведения об авторе:

Корсакова Надежда Витальевна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии и отоларингологии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», врач-офтальмолог высшей квалификационной категории ЧФ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ. 428015, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский пр., д. 15; тел.: +7-919-674-72-03; e-mail: korsnv@rambler.ru

УДК 616-006:57

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ИМПЛАНТИРОВАНИЯ ГЕКСАФЕРРИТА БАРИЯ МЫШАМ SHR С ОДНОСТОРОННЕЙ И БИЛАТЕРАЛЬНОЙ ЛИМФОСАРКОМОЙ ЛИО-1

Академик РАН А.М. Гранов, С.Ф. Вершинина, Р.Б. Самсонов, А.Б. Маркочев, В.И. Евтушенко
Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ANTINEOPLASTIC EFFECT OF IMPLANTATION OF BARIUM HEXAFERRITE TO SHR MICE SUFFERING WITH UNILATERAL AND BILATERAL LYMPHOSARCOMA LIO-1

Academician of the Russian Academy of Sciences A.M. Granov, S.F. Vershinina, R.B. Samsonov,
A.B. Markochev, V.I. Evtushenko

Russian Scientific Center of radiology and surgical technologies of the Ministry Of Health Of The Russian Federation, St Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель —изучить противоопухолевый эффект имплантации гексаферрита бария мышам SHR с односторонней и билатеральной лимфосаркомой ЛИО-1. На мышах SHR с односторонней и билатеральной лимфосаркомой ЛИО-1 было изучено внутриопухолевое введение магнито жесткого ферромагнетика — гексаферрита бария ($BaO \cdot 6Fe_2O_3$). Гексаферрит бария обладает противоопухолевым эффектом при имплантации его в центр лимфосаркомы ЛИО-1 мышам SHR с односторонней опухолью. Обнаружено угнетение роста обеих новообразований билатеральной опухоли ЛИО-1 (опухоли в левой и правой задней конечности мышей SHR) при имплантации лишь в одну конечность с опухолью. В результате морфологического исследования показано, что гексаферрит бария прочно локализован в опухоли, в которую его имплантировали при билатеральном варианте ЛИО-1, и не дает возможности клеткам опухоли распространяться в регионарные лимфоузлы.

Ключевые слова: гексаферрит бария, мыши SHR, односторонняя и билатеральная лимфосаркома ЛИО-1.

The purpose is: to study the antitumor effect of implantation of barium hexaferrite to SHR mice with unilateral and bilateral lymphosarcoma LIO-1. On SHR mice with unilateral and bilateral lymphosarcoma LIO-1 the intratumoral injection of the hard magnetic ferromagnetic material — barium hexaferrite ($BaO \cdot 6Fe_2O_3$) has been studied. The barium hexaferrite has the antitumor effect at its implantation into the center of the lymphosarcoma LIO-1 to SHR mice suffering with the unilateral tumor. The suppression of the growth of the both neoformations of the bilateral tumor LIO-1 (tumors in the left and right hind limb of SHR mice) in case of implantation inly into one limb with the tumor has been detected. As a result of the morphological study it has been shown that the barium hexaferrite is localized in the tumor securely, into that it has been implanted at the bilateral variant of the LIO-1, and it doesn't make possible for tumor cells to invade into regional lymphonodi.

Key words: barium hexaferrite, SHR mice, unilateral and bilateral lymphosarcoma LIO-1.

Введение. В последние годы при лечении онкологических больных используется комплексное воздействие, включающее применение таргетных препаратов, мощных лучевых установок и высокотехнологичных оперативных вмешательств. Однако получить стойкий противоопухолевый эффект не всегда удается. Очень часто в опухолях накапливаются химиорезистентные клоны с измененными

антигенными свойствами, которые не поддаются методам лучевой, химио- и иммунотерапии [1].

Прогнозировать эффект противоопухолевого лечения сложно из-за больших индивидуальных колебаний чувствительности опухолей одних и тех же локализаций и морфологических вариантов к определенным комбинированным воздействиям [2]. Тем не менее комбинированная терапия

Как видно из рис. 4, гексаферрит бария на 14-е сутки после имплантации прочно локализован в опухоли, в которую его имплантировали при билатеральном варианте ЛИО-1, и не дает возможности клеткам опухоли распространяться в регионарные лимфоузлы.

Представляло интерес определить влияние имплантации гексаферрита бария в центр опухоли животных с опухолью ЛИО-1, привитой в одну правую заднюю конечность, и сравнить противоопухолевый эффект при имплантации гексаферрита бария в одну правую заднюю конечность животным с билатеральной опухолью. Результаты опыта представлены на рис. 5. Как видно из рис. 5, при внутриопухолевом имплантировании гексаферрита бария во все сроки исследования наблюдался противоопухолевый эффект. Частота торможения роста опухоли ЛИО-1 составила на 19-е сутки после перевивки новообразования 24%

($p < 0,05$), что сопоставимо с результатами, полученными при билатеральных опухолях.

Заключение. Гексаферрит бария обладает противоопухолевым эффектом при имплантировании его в центр лимфосаркомы ЛИО-1 мышам SHR с односторонней опухолью. Гексаферрит бария угнетает рост билатеральной опухоли ЛИО-1 (опухоль в левой и правой задней конечности мышей SHR) при имплантировании лишь в одну конечность с опухолью. Морфологическое исследование показало, что гексаферрит бария прочно локализован в опухоли, в которую его имплантировали при билатеральном варианте ЛИО-1 и не дает возможности клеткам опухоли распространяться в регионарные лимфоузлы. В основе внутриопухолевого воздействия гексаферрита бария на билатеральные опухоли лежит системный эффект, однако нельзя исключить и другие механизмы действия гексаферрита бария, связанные с его жесткой ферромагнитной природой.

Литература

1. Стукон А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А., Бланк О.А., Вершинина С.Ф., Махнова Е.В., Семглазова Т.Ю., Филатова Л.В., Чубенко В.А. Осложнения противоопухолевой терапии / под ред. М.Л. Гершановича и М.А. Бланка. СПб.: Роза ветров, 2013. 376 с. [Stukov A.N., Gershanovich M.L., Blank M.A., Blank O.A., Vershinina S.F., Mahnova E.V., Semiglazova T.Y., Filatova L.V., Chubenko V.A. *Complications of anticancer therapy*, ed. M.L. Gershanovich, M.A. Blank, St. Petersburg: Rosa ветrov. 2013. 376 p.]
2. Гершанович М.Л., Филов В.А., Акимов М.А. Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. СПб.: Сотис, 1999. 152 с. [Gershanovich M.L., Filov V.A., Akimov M.A., Akimov A.A. *Introduction to pharmacotherapy of malignant tumors*, St. Petersburg: SOTIS. 1999. 152 p.]
3. Вершинина С.Ф., Стукон А.Н. Плюсы и минусы химиотерапии опухолей. Петровские чтения-2014. СПб.: СЗПД-ПРИНТ, 2014. С. 17. [Vershinina S.F., Stukov A. N. *Petrovskie readings-2014*. St. Petersburg: SZPD-PRINT. 2014. p. 17.]
4. Parajuli R., Hire E., Shah B.K. Rituximab-induced acute severe thrombocytopenia // *Brit. J. Haematol.* 2010. Vol. 149. No 6. P. 804.
5. Saad A.A.J. Trastuzumab and cardiac toxicity: monitoring in the adjuvant setting // *Community Oncology.* 2007. Vol. 4. P. 739.
6. Shah B.C., Albert D.J. Intravesical instillation of formalin for management of intractable haematuria // *J. Urol.* 1973. Vol. 110. P. 519–520.
7. Zacharian B. Radiation-induced enteritis incidence, mechanisms, and management // *Oncology.* 2002. Vol. 16. No 9. P. 17–18.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. 236 с. [Status of oncological service for the population of Russia in 2014, ed. A.D. Caprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrov, Moscow: MNI OI of P.A. Gertcen, 2015. 236 p.]
9. Первично-множественные злокачественные опухоли. Руководство для врачей. Под ред. В.И. Чисова, А.Х. Трахтенберга. М.: Медицина, 2000. 336 с. [The primary multiple malignant tumors. Guidelines for doctors, ed. V.I. Chissov, A.K. Trachtenberg, Moscow: Medicine, 2000. 336 p.]
10. Васильев Д.В., Стукон А.Н., Гельфонд М.Л. Повышение эффективности фотодинамической терапии опухолей с применением фотодитазина // *Российский биотерапевтический журнал.* 2003. Т. 2, № 4. С. 61–66. [Vasiliev D.V., Stukov A.N., Gelfond M.L., *The Russian biotherapeutic journal.* 2003. Vol. 2. No. 4. pp. 61–66.]
11. Hilger I. In vivo applications of magnetic nanoparticle hyperthermia // *International Journal of Hyperthermia.* 2013. Vol. 29. No 8. P. 828–834.

12. Granov A.M., Derkach V.Y., Polysalov V.N. Hemangioma treatment method // Patent USA 5108359.1992.
13. Granov A.M., Derkach V.Y., Granov D.A. Tumor treatment method // Patent USA 5239410. 1993.
14. Гранов А.М., Деркач В.Ю., Зильберман Е.Р. Способ лечения опухолей // Патент № 1534778. 1995. [Granov A.M., Derkach V.Y., Zilberman E.R., *A method for treating tumors* // Patent № 1534778. 1995.]
15. Гранов А.М., Карелин М.И., Гранов Д.А., Польшалов В.Н., Вершинина С.Ф., Евтушенко В.И. Магнитожесткий ферромагнетик в экспериментальной онкологии и клинике / под ред. акад. РАН А.М. Гранова. СПб.: Фолиант, 2015. 120 с. [Granov A.M., Karelin M.I., Granov D.A., Polysalov V.N., Vershinina S.F., Evtushenko V.I., *Magnetically hard ferromagnetic in the experimental oncology and clinic*, ed. acad. RAS A.M. Granov, St. Petersburg: Foliant. 2015. 120 p.]
16. Гранов А.М., Вершинина С.Ф., Маркочев А.Б., Урбанский А.И., Евтушенко В.И. Оценка противоопухолевого эффекта ферромагнитного имплантата в эксперименте // Медицинский академический журнал. 2011. Т. 11, № 4. С. 51–57. [Granov A.M., Vershinina S.F., Markochev A.B., Urbansky A.I., Evtushenko V.I., *Medical Academic Journal*. 2011. Vol. 11. No 4. pp. 51–57.]
17. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Справочник по экспериментальной терапии опухолей. СПб.: Репринт, 2008. С. 14. [Vershinina S.F., Stukov A.N. *Handbook of experimental tumor therapy*, St. Petersburg: Reprint. 2008. P. 14.]
18. Вершинина С.Ф., Маркочев А.Б. Морфологическое изучение метастазирования при разных путях перевивки опухоли ЛЮО-1 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 5. С. 563–564. [Vershinina S.F., Markochev A.B., *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2011. Vol. 151. No. 5. pp. 563–564.]
19. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1975. 296 с. [Urbach V.Y., *Statistical analysis of biological and medical research*. Moscow: Medicine. 1975. 296 p.]

Поступила в редакцию: 20.08.2016 г.

Контакт: Вершинина София Фатхутдиновна, sofia.vershinina2010@mail.ru

Сведения об авторах:

Гранов Анатолий Михайлович — доктор медицинских наук, академик РАН, директор ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70;

Вершинина София Фатхутдиновна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70. Тел.: 596-85-77, e-mail: sofia.vershinina2010@mail.ru;

Самсонов Роман Борисович — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории геномной инженерии ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70;

Маркочев Анатолий Борисович — доктор медицинских наук, профессор, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70;

Евтушенко Владимир Иванович — доктор биологических наук, руководитель лаборатории геномной инженерии ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70.

УДК: 616-092.19:616.33-002.2:616-078:616.379

ДИНАМИКА ЭНДОТОКСИНЕМИИ И МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА КРЫС НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ РИФАКСИМИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹А.А. Власов, ¹С.П. Саликова, ¹В.Б. Гриневич, ²Г.А. Осипов, ²О.В. Быстрова, ¹Д.А. Халютин
¹Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
²Международный Аналитический Центр ИОХ РАН, Москва, Россия

EFFECT OF RIFAXIMIN ADMINISTRATION ON ENDOTOXINEMIA AND MICROECOLOGICAL STATUS OF RATS WITH EXPERIMENTAL HEART FAILURE

¹A.A. Vlasov, ¹S.P. Salikova, ¹V.B. Grinevich, ²G.A. Osipov, ²O.V. Bystrova, ¹D.A. Halyutin
¹S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
²International Analytical Centre IOC RAS, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Целью работы было определение изменений качественного и количественного состава кишечной микробиоты крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью (ЭСН) на основе исследования микробных маркеров (ММ) в крови методом масс-спектрометрии (МСММ), в том числе при применении рифаксимиона. 30 белых крыс-самцов разделены на три группы: группа К (интактные крысы); группа ЭСН (крысы с ЭСН, вызванной подкожным введением в течение 10 дней 1 мг мезатона и плаванием до глубокого утомления), группа рифаксимиона (крысы с ЭСН, получавшие ежедневно внутрь 30 мг рифаксимиона). По окончании эксперимента определяли уровень ММ и эндотоксина (ЭТ) в крови методом МСММ. В крови животных с ЭСН установлено увеличение ЭТ, ММ условно-патогенных грамотрицательных бактерий (*Prevotella*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Helicobacter pylori*, *Sphingomonas*), клостридий (*Clostridium perfringens*, *Cl. difficile*), актиномицетов, грибов и вирусов, а также представителей индигенной микрофлоры (*Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Cl. ramosum*), уменьшение численности *Bifidobacterium* и *Propionibacterium freundenreihii/Cl. subterminale*. Под действием рифаксимиона наблюдалось повышение количества бифидо- и лактобактерий на фоне незначимого подавления условно-патогенной микрофлоры и некоторых комменсалов (*Ruminococcus*, *Cl. propionicum*, *Eubacterium*), тенденция к увеличению ЭТ. Заключение: ЭСН приводит к эндотоксинемии и нарушению микробиоценоза кишечника с пролиферацией ряда условно-патогенных бактерий, грибов и вирусов на фоне угнетения пула бифидобактерий. Применение рифаксимиона приводит к избирательным изменениям микробного пейзажа тонкой кишки. Метод МСММ может быть использован для диагностики синдрома интоксикации при СН.

Ключевые слова: эндотоксин, экспериментальная сердечная недостаточность, рифаксимион, микробные маркеры, масс-спектрометрия, микробиота кишечника.

The purpose of the work was determining of changes of the qualitative and quantitative composition of intestinal microbiota of rats suffering with experimental heart failure (HF) on the basis of the study of microbe markers (MM) in the blood by using the method of the mass spectrometry (MSMM), among them in case of application of rifaximin. 30 white male rats have been divided into three groups: K group (intact rats); HF group (rats suffering with HF that has been caused through the subcutaneous administration of 1 mg of Mesatonum within 10 days and swimming until the deep lassitude), group of rifaximin (rats suffering with HF, that ingested daily 30 mg of rifaximin). After finishing of the experiment the level of MM and endotoxin (ET) in the blood was determined by using the method of MSMM. In the blood of animals suffering with HF the increase of ET has been determined, also increase of MM opportunistic gram-negative bacteria (*Prevotella*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Helicobacter pylori*, *Sphingomonas*), clostridiums (*Clostridium perfringens*, *Cl. difficile*), actinomycetes, fungi and viruses, as well as representatives of the indigenus microflora (*Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Cl. ramosum*), decrease of the population of *Bifidobacterium* and *Propionibacterium freundenreihii/Cl. subterminale*. Under the effect of rifaximin the increase of the number of bifid bacteria and lactic acid bacilli was observed against the

background of the valueless suppression of the opportunistic microflora and of some commensals (*Ruminococcus*, *Cl. propionicum*, *Eubacterium*), tendency to the increase of the ET. Opinion: the HF leads to the endotoxemia and failure of microbiocenosis of the intestinal canal with the proliferation of the series of opportunistic bacteria, fungi, and viruses against the background of the suppression of the pool of bifid bacteria. The application of rifaximin leads to elective changes of the microbial landscape of the small intestine. The method of MSMM can be used for diagnostics of the toxidrome in case of the heart failure.

Key words: endotoxin, experimental insufficiency of the heart, rifaximin, microbial markers, mass spectrometry, intestinal microbiota.

Введение. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) до настоящего времени остается наиболее распространенным и неблагоприятным исходом заболеваний сердечно-сосудистой системы с окончательно не установленным патогенезом. В последние годы активно доказывалась гипотеза связи прогрессирования ХСН с эндотоксинемией, микробным метаболизмом и активацией системного воспаления (СВ) [1–3].

Тем не менее роль изменений микробно-тканевого комплекса кишечника в развитии сердечной недостаточности СН и окончательные причины эндотоксинемии у пациентов с ХСН до настоящего времени не определены, что обусловлено отсутствием единых методических подходов к их исследованию с использованием адекватных, информативных методов. Также нет однозначного мнения о необходимости коррекции при ХСН выявленных изменений кишечной микробиоты. С этой целью делались попытки применения антибактериальных препаратов разных групп (полимиксин, тобрамицин, ципрофлоксацин). Однако использование вышеуказанных антибиотиков у данной категории больных не привело к ожидаемым результатам, учитывая кратковременность их эффекта в отношении нормализации изменений микрофлоры кишечника и отсутствия достоверно значимого снижения в плазме крови содержания эндотоксина (ЭТ) и провоспалительных цитокинов [4, 5].

Учитывая положительный эффект при лечении патологических состояний, сопровождающихся дисбактериозом и синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке от использования антибиотика рифаксимины, реализующего свое действие в просвете кишки, перспективной является оценка его комплексного влияния на изменение микробного пейзажа кишки при ХСН как для понимания роли микробиоты кишечника и микробных метаболитов в патогенезе данного синдрома, так и для разработки новых путей его адекватной терапии и профилактики [6].

Цель исследования: определение изменений качественного и количественного состава кишечной микробиоты крыс-самцов с экспериментальной сердечной недостаточностью (ЭСН) на основе исследования микробных маркеров (ММ) в крови методом масс-спектрометрии (МСММ), в том числе при применении Р.

Материалы и методы исследования. Исследование одобрено независимым Этическим комитетом при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Исследование проведено на 30 белых беспородных лабораторных крысах-самцах массой 180–250 г. Все крысы содержались в идентичных условиях в соответствии с требованиями HYPERLINK "http://files.stroyinf.ru/Data1/57/57930/" \t "_blank" ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». ЭСН у животных моделировали путем подкожного введения в течение 10 дней 0,1 мл 1% раствора мезатона с последующим плаванием до глубокого утомления [7]. Животные были разделены на три группы: контрольная (К) — 10 интактных крыс; группа ЭСН — 10 крыс; группа моделирования деконтаминации кишечника (Р), получавшая в ходе моделирования ЭСН ежедневно рифаксимин в виде суспензии через желудочный зонд в дозе 30 мг/сут в один прием — 10 крыс. По окончании эксперимента всех животных подвергали эвтаназии путем декапитации под эфирным рауш-наркозом. Уровень ЭТ и ММ определялся в крови экспериментальных животных после соответствующей пробоподготовки по ранее описанной методике [8].

Кусочки миокарда левого желудочка, а также участки тонкой и толстой кишки крыс, взятые на разных уровнях, после стандартной гистологической обработки исследовались на светооптическом уровне.

Полученные данные были обработаны с помощью прикладной программы Microsoft Office Excel, Statistica for Windows 7.0. Статистический анализ проводился с использованием общепринятых методов непараметрической статистики. Характеристики выборок были представлены в виде среднего значения (М) ± стандартное отклонение (s). Для оценки межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований. В ходе эксперимента у всех животных развивалась СН, подтвержденная клиническими (смертность, гидроторакс, асцит, тахипноэ, гепатомегалия) и гистологическими методами, что было уже продемонстрировано нами в ранее проведенных исследованиях [7, 9]. В миокарде наблюдались значитель-

значительному повышению ММ грамотрицательных анаэробных бактерий рода *Prevotella*, а также цитомегаловируса. Подобные изменения в отношении аутохтонных бактерий были продемонстрированы в некоторых исследованиях последних лет. Так, повышение количества лакто- и бифидобактерий показано под влиянием рифаксимины у больных ХСН и алкогольной болезнью печени [22], а в недавнем обзоре F.R. Ponziani и соавт. (2016) показано, что применение рифаксимины способствует росту бифидобактерий и лактобактерий, не сопровождаясь значительным изменением общей микробной экологии кишечника, причем эти эффекты сохраняются независимо от нозологической формы заболевания и метода исследования микробиоты [23].

Выводы. Таким образом, ЭСН приводит к эндотоксинемии и нарушению микробиоценоза кишечника с пролиферацией условно-патогенных грамотрицательных бактерий, грибов и вирусов на фоне угнетения пула бифидобактерий и снижения колонизационной резистентности кишки. Применение рифаксимины способствует избирательным изменениям микробного пейзажа тонкой кишки, механизм и значение которых при СН требуют дальнейшего изучения. Для определения микробиоценоза и уровня эндотоксинемии при ЭСН может быть использован метод МСММ.

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Troseid M., Ueland T., Hov J.R., Svardal A., Gregersen I., Dahl C.P., Aakhus S., Gude E., Bjorndal B., Halvorsen B., Karlsen T.H., Aukrust P., Gullestad L., Berge R.K., Yndestad A. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine-N-oxide is associated with disease severity and survival of patients with chronic heart failure // *J. Intern. Med.* 2015. Vol. 277. No 6. P. 717–726.
2. Шеглов Д.С., Авдеева М.В., Шеглова Л.В., Дуданов И.П. Современное представление о триггерах иммуновоспалительных реакций при атеросклерозе (по данным мета-анализа) // *Мед. академ. журн.* 2016. Т. 16, № 1. С. 17–26. [Shheglov D.S., Avdeeva M.V., Shheglova L.V., Dudanov I.P., *Medical Academic Journal.* 2016. Vol. 16. No 1. pp. 17–26.]
3. Гриневич В.Б., Ткачева О.Н., Егшатын Л.В., Сас Е.И., Ефимов О.И. Вклад кишечной микробиоты в патогенез инсулинорезистентности (обзор литературы) // *Профилактическая медицина.* 2015. Vol. 18, № 1. С. 54–58. [Grinevich V.B., Tkacheva O.N., Egshatian L.V., Sas E.I., Efimov O.I., *Preventive medicine.* 2015. Vol. 18. No 1. pp. 54–58.]
4. Conraads V.M., Jorens P.G., Clerck L.S., Anker S.D. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2004. Vol. 6. No 4. P. 483–491.
5. Lam V., Su J., Koprowski S., Hsu A., Tweddell J.S., Rafiee P., Gross G.J., Salzman N.H., Baker J.E. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats // *Faseb. J.* 2012. Vol. 26. P. 1727–1735.
6. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. современные методы диагностики и подходы к лечебной коррекции // *Медицинский совет.* 2016. с 14. С. 88–95. [Ardatskaya M.D., *Medical Council.* 2016. No 14. pp. 88–95.]
7. Лискова Ю.В., Саликова С.П., Стадников А.А. Экспериментальные модели сердечной недостаточности: состояние вопроса и результаты собственного исследования // *Морфологические ведомости.* 2014. № 1. С. 46–53. [Liskova Yu.V., Salikova S.P., Stadnikov A.A., *Morphological Newsletter.* 2014. No 1. pp. 46–53.]
8. Осипов Г.А., Зыбина Н.Н., Родионов Г.Г. Опыт применения масс-спектрометрии микробных маркеров в лабораторной диагностике // *Медицинский алфавит.* 2013. Т. 1. № 3. С. 64–67. [Osipov G.A., Zyбина N.N., Rodionov G.G., *Medical alphabet.* 2013. Vol. 1. No 3. pp. 64–67.]
9. Саликова С.П., Бахтияров Р.Э. Роль структурных изменений эндотелия и миокарда в развитии экспериментальной сердечной недостаточности // *Морфология.* 2008. Т. 134, № 5. С. 20–25. [Salikova S.P., Bahtijarov R.Z., *Morphology.* 2008. Vol. 134. No 5. pp. 20–25.]
10. Егорова Е.Н., Мазур В.В., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Роль эндотоксина и системного воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности // *Российский кардиологический журнал.* 2012. № 3. С. 25–27. [Egorova E.N., Mazur V.V., Kalinkin M.N., Mazur E.S., *Russian Journal of Cardiology.* 2012. No 3. pp. 25–27.]
11. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы; комплексная

диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. Т. 117, № 5. С. 13–50. [Ardatskaya M.D., Bel'mer S.V., Dobritsa V.P., Zakharenko S.M., Lazebnik L.B., Minushkin O.N., Oreshko L.S., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Suvorov A.N., Khavkin A.I., Shenderov B.A., *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015. Vol. 117. No 5. pp. 13–50.]

12. Di Cerbo A., Palmieri B., Aponte M., Morales-Medina J.C., Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of lactobacilli // *Clin. Pathol*. 2016. Vol. 69, № 3. P. 187–203.

13. Xu X., Hicks C., Li Y., Su J., Shiloach J., Kaufman J. B., Fitz Y., Eichacker P.Q., Cui X. Purified cell wall from the probiotic bacterium *Lactobacillus gasseri* activates systemic inflammation and; at higher doses; produces lethality in a rat model // *Crit. Care*. 2014. Vol. 8. No 4. P. 140.

14. Dani C., Coviello C., Corsini I., Arena F., Antonelli A., Rossolini G.M. *Lactobacillus* sepsis and probiotic therapy in newborns: two new cases and literature review // *AJP Rep*. 2016. Vol. 6. No 1. P. 25–29.

15. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Былова Н.А., Чернявская Т.К., Покровский Ю.А., Корсунская М.И., Черная Э.А. Качественные и количественные показатели микрофлоры толстого кишечника при различных функциональных классах хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. 2005. No 5. С. 176–180. [Arutjunov G.P., Kafarskaja L.I., Bylova N.A. Chernjavskaja T.K., Pokrovskij Ju.A., Korsunskaja M.I., Chernaja Z.A., *Russian Heart Failure Journal*. 2005. No 5. pp. 176–180.]

16. Марцинкевич Е.В., Гавриленя А.Д. Влияние пробиотиков на состояние микрофлоры толстого кишечника крыс при формировании хронической сердечной недостаточности // Проблемы здоровья и экологии. 2013. Т. 3. № 37. С. 114–117. [Martsynkevich E.V., Gavrilena A.D., *Problems of health and ecology*. 2013. Vol. 3. No 37. pp. 114–117.]

17. Abu-Elsaad N.M., Abd Elhameed A.G., El-Karef A., Ibrahim T.M. Yogurt containing the probacteria *Lactobacillus acidophilus* combined with natural antioxidants mitigates doxorubicin-induced cardiomyopathy in rats // *J. Med. Food*. 2015. Vol. 18. No 9. P. 950–959.

18. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X. Burton J.P., Haist J.V., Rajapurohitam V., Sidaway J.E., Martin G., Gloor G.B., Swann J.R., Reid G., Karmazyn M. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat // *Circ. Heart Fail*. 2014. Vol. 7. No 3. P. 491–499.

19. Pasini E., Aquilani R., Testa C., Baiardi P., Angioletti S., Boschi F., Verri M., Dioguardi F. Pathogenic gut flora in patients with chronic heart failure // *JACC Heart Fail*. 2016. Vol. 4. No 3. P. 220–227.

20. Былова Н.А., Кафарская Л.И., Черная Э.А. Роль *Cl. difficile* в развитии системного воспаления у часто госпитализирующихся пациентов с ХСН // Журнал сердечная недостаточность. 2011. Т. 12, № 1. С. 31–35. [Bylova N.A., Kafarskaja L.I., Chernaja Z.A., *Russian Heart Failure Journal*. 2011. Vol. 12. No 1. pp. 31–35.]

21. Graziani F., Pujol A., Nicoletti C. Dou S., Maresca M., Giardina T., Fons M., Perrier J. *Ruminococcus gnavus* E1 modulates mucin expression and intestinal glycosylation // *J. Appl. Microbiol*. 2016. Vol. 120. No 5. P. 1403–1417.

22. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Э., Томова А.В., Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Жуколенко Л.В. Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с алкогольной болезнью печени // Антибиотики и химиотерапия. 2011. 56, № 5–6. С. 64–68. [Evdokimova A.G., Radzevich A.E., Tomova A.V., Evdokimov V.V., Kovalenko E.V., Zhukolenko L.V., *Antibiotics And Chemotherapy*. 2011. Vol. 56. No 5–6. pp. 64–68.]

23. Ponziani F. R., Scaldaferri F., Petito V., Paroni Sterbini F., Pecere S., Lopetuso L. R., Palladini A., Gerardi V., Masucci L., Pompili M., Cammarota G., Sanguinetti M., Gasbarrini A. The role of antibiotics in gut microbiota modulation: the eubiotic effects of rifaximin // *Dig. Dis*. 2016. Vol. 34. No 3. P. 269–278.

Поступила в редакцию: 09.01.2017 г.

Контакт: Власов Андрей Александрович, vlasovandrej@mail.ru

Сведения об авторах:

Власов Андрей Александрович — адъюнкт 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, тел.: 8 (950) 016-09-47; e-mail: vlasovandrej@mail.ru;

Саликова Светлана Петровна — доктор медицинских наук доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6; тел.: 8 (953) 170-90-12; e-mail: cardiosvet@rambler.ru;

Гриневич Владимир Борисович — доктор медицинских наук, профессор заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей) ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, тел.: 8 (812) 271-87-28; e-mail: grinevich_vb@mail.ru,

Осипов Георгий Андреевич — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела исследований и разработок ООО «Интерлаб», Международный Аналитический Центр ИОХ РАН, Москва, 119991, Ленинский пр., д. 47, e-mail: osipovga@mail.ru;

Быстрова Ольга Витальевна — кандидат химических наук, научный сотрудник отдела исследований и разработок ООО «Интерлаб», Международный Аналитический Центр ИОХ РАН, Москва, 119991, Ленинский проспект, д. 47, e-mail: bystrova@interlab.ru;

Халютин Денис Александрович — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры военной токсикологии и медицинской защиты ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6, e-mail: hal-denis81@yandex.ru.

УДК 616.327-002

ИНАКТИВАЦИЯ ГЕНА АРГИНИНДЕИМИНАЗЫ СТРЕПТОКОККОВ СНИЖАЕТ СТЕПЕНЬ ИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VITRO* И *IN VIVO*

¹М.А. Суворова, ¹Т.А. Крамская, ¹А.Б. Карасева, ¹В.Н. Мухин,^{1,2}Е.И. Ермоленко, ^{1,2} член-корреспондент РАН А.Н. Суворов¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

ANTITUMOR ACTIVITY OF THE STREPTOCOCCUS PYOGENES M49 IS ASSOCIATED WITH PRODUCTION OF ARGININE DEIMINASE BY THEM

¹M.A. Suvorova, ¹T.A. Kramskaja, ¹A.B. Karaseva, ¹V.N. Mukhin,^{1,2}E.I. Ermolenko, ^{1,2} corresponding member of the RAS A.N. Suvorov¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Многие бактерии, включая *Streptococcus pyogenes*, способны подавлять развитие опухолей как у человека, так и у других млекопитающих, однако механизмы противоопухолевой активности бактерий неизвестны до сих пор. Опубликованы данные о роли аргининдеиминазы стрептококков как важного противоопухолевого агента. В настоящем исследовании изучена роль аргининдеиминазы в противоопухолевой активности бактерий. В ходе проведенных исследований сравнивалось влияние на развитие опухолей культур двух штаммов *Streptococcus pyogenes* серотипа М49: М49-16 и М49-16delAD, продуцирующего и не продуцирующего аргининдеиминазу. В первой группе экспериментов, проведенных *in vitro*, влиянию стрептококков подвергалась культура клеток гепатомы мышей 22а. Результаты: с помощью системы xCELLigence (ACEA, США), позволяющей оценивать состояние культуры ткани в режиме реального времени, было показано, что цитотоксической активностью обладают только стрептококки, продуцирующие аргининдеиминазу. Во второй группе экспериментов, проведенных на лабораторных животных с саркомой М37, было обнаружено, что введение в опухоль стрептококков, продуцирующих аргининдеиминазу, вызывало уменьшение размера опухоли и смертности животных. Введение стрептококков, не продуцирующих этот фермент, не имело подобного эффекта. **Ключевые слова:** опухоли, стрептококк, аргининдеиминаза, *Streptococcus pyogenes*.

Many bacteria, including *Streptococcus pyogenes*, are able to suppress tumor development in humans and in animal models. However, the mechanisms of this impact are not well established. Literature data suggest that the antitumor activity of certain microorganisms is associated with expression of arginine deiminase. The aim of this study was to experimentally verify this assumption with respect to *S. pyogenes* M49 using two strains — one that produces arginine deiminase (M49-16) and another that does not (M49-16delAD). Two experiments were carried out to compare the effect of cultures of these two strains of streptococci on the development of tumors. In the first experiment, the culture of mouse hepatoma cells was exposed to the streptococci *in vitro*. Electrical resistance of hepatoma cell monolayer measured with xCELLigence system showed that only the M49-16 strain producing arginine deiminase had cytotoxic anti-hepatoma activities. In the second experiment, two mice in which the tumor process was initiated with sarcoma m37 cells administration were exposed to the streptococci. We found that administration of the M49-16 strain into the tumor caused reduction in tumor size and increased the survival of the animals, while administration of M49-16delAD strain had no effect. In conclusion, *S. pyogenes* serotype M49 has antitumor activity against cells of mouse hepatoma 22a and mouse sarcoma 37. This activity is associated with the production of arginine deiminase by streptococcus.

Key words: tumor, cancer, *Streptococcus pyogenes*, arginine deiminase.

Введение. Онкологическая заболеваемость приводит к 12% смертей в мире и является наиболее частой причиной смерти в развитых странах. Ежегодно более 12 млн человек диагностируется в качестве раковых больных, что представляет огромную проблему для пациентов и национальных служб здравоохранения [1].

Существующие на настоящее время средства лечения рака часто бывают недостаточно эффективны и значительно снижают качество жизни пациентов. При этом показано, что бактериальная инфекция может приводить к замедлению ракового процесса или даже к полной регрессии опухолевого роста без побочных эффектов [2]. Данный феномен был положен в основу применения бактерий в терапии рака [3–5]. Исследования по поиску наиболее эффективных противораковых бактерий были начаты работами американского хирурга W. Coley, который в 1891 г. продемонстрировал успешное применение для этой цели патогенных *Streptococcus pyogenes*. На основе стрептококков несколько позднее был создан лекарственный препарат — вакцина, или токсин Колея, который достаточно долго с успехом применялся в онкологической практике. Созданный в Японии на основе инактивированных стрептококков препарат ОК-432 также хорошо себя зарекомендовал как мощный иммуномодулятор с противораковыми свойствами [6, 7]. *S. pyogenes* и в настоящее время рассматриваются в качестве наиболее перспективных бактериальных кандидатов для противораковой терапии [8].

Однако механизмы противоопухолевого действия различных штаммов *S. pyogenes* до конца не изучены. При этом показано, что не при всех видах рака данная терапия эффективна [9]. Попытки выделить активное начало из штамма стрептококков Su — продуцента ОК-432 позволили обнаружить вещество — стрептококковый кислый гликопротеин — SAGP с выраженной противоопухолевой активностью [10]. В более поздних исследованиях данный белок был охарактеризован как фермент аргининдеминаза (АД), причем активность данного фермента, выделенного из различных источников, была выявлена в отношении большой группы раков у человека [11].

Цель настоящего исследования: изучить влияние инактивации гена аргининдеминазы в штамме *S. pyogenes* серотипа М49 на противоопухолевую активность этих микроорганизмов в экспериментах *in vitro* и на лабораторных животных.

Материалы и методы исследования.

Животные и опухоли. В работе использовались беспородные мыши-самцы массой 16–18 г, полученные из питомника «Рапполово». Содержа-

ние, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.1977 г. № 755). Эксперименты проведены в полном соответствии с Директивой Европейского Совета (The European Council Directive 86/609/EEC) по соблюдению этических принципов в работе с лабораторными животными и одобрены локальным этическим комитетом при ФГБНУ «ИЭМ». Для получения солидных опухолей мышам подкожно инокулировали в область спины 0,2 мл (2×10^5) клеток саркомы 37. Контрольные животные получали инъекцию изотонического раствора натрия хлорида. Клетки мышинной саркомы 37 были любезно предоставлены профессором Р.И. Якубовской (МНИОИ им. Герцена), их пассировали в асцитной форме на беспородных мышах.

Через 9 и 14 суток после введения опухолевых клеток животным при достижении объема опухоли 2–3 мм внутрь опухоли вводили 50 мкл суспензии живых *S. pyogenes* в концентрации 10⁶ бактерий/мл. Через 10 дней после начала лечения опухоли измеряли в двух взаимно перпендикулярных направлениях и вычисляли средний диаметр опухоли по формуле:

$$D = \sqrt{(a-1) \times (b-1)},$$

где a — наибольший, b — наименьший размер опухоли, 1 — толщина кожной складки, мм. После этого проводился учет выживаемости мышей (рис. 1).

Бактерии. Штамм *Streptococcus pyogenes* серотипа М49, обозначенный как М49-16, был получен из коллекции Оклахомского университета (США). Данный штамм с инактивированным геном аргининдеминазы, обозначенный как М49-16delAD, был ранее получен в ходе исследования Э.А. Стариковой и соавт. [19]. Стрептококки выращивали 18 ч в среде Todd–Hewitt, содержащей 0,5% дрожжевого экстракта, при 37°C.

Оценка цитотоксической активности стрептококков *in vitro*. Влияние стрептококков на культуру перевиваемой опухолевой ткани изучали *in vitro* на культуре клеток гепатомы мышей 22а из коллекции ФГБУ «Институт цитологии РАН». Клетки хранили в замороженном состоянии при -70°C в среде «Игла М», содержащей 0,6 мг/мл глутамина, 0,1 мг/мл гентамицина, 25% FCS и 10% DMSO. Размораживали на водяной бане при температуре 37°C, слегка помешивая. Затем клетки осаждали в центрифуге при 800 г в течение 5 мин. Центрифугат

При введении в опухоль стрептококков, не продуцирующих аргининдеиминазу (M49-16delAD), аналогичных эффектов не наблюдалось. Размер опухоли в группе мышей, которым вводили суспензию мутантных стрептококков, был больше, чем при введении исходного штамма стрептококков (рис. 2). О достоверности этого свидетельствуют результаты анализа контраста между данными группами ($p < 0,05$), а также отсутствие достоверного контраста между группой мышей, получивших штамм стрептококка M49-16delAD, и контрольной группой ($p = 0,79$). Мутация в области гена АД привела к потере способности к снижению смертности у мышей с опухолью (рис. 3).

Смертность в группе мышей, которым вводился стрептококк без аргининдеиминазы, была существенно выше, чем в группе с неизменным стрептококком, что подтверждается критерием Кокса ($p = 0,0022$) и Гехана–Вилкоксона ($p = 0,0142$). В то же время смертность в данной группе существенно не отличалась от показателей в контрольной группе.

Полученные результаты позволяют предположить, что аргининдеиминаза (АГ) является существенным элементом в сложном механизме противоопухолевого действия стрептококков. АГ является одним из важнейших ферментов, обеспечивающих внедрение стрептококка в организм хозяина и его устойчивость в нем [13, 14]. Повышенная потребность и зависимость от аргинина является «ахиллесовой пятой» многих видов раковых опухолей, включая меланомы, гепатоклеточные карциномы, мезотелиомы, опухоли простаты и мелкоклеточного рака легких [11]. Это делает препараты, препятствующие утилизации аргинина опухолевыми клетками, и в частности аргининдеиминазу стрептококков, перспективными с точки зрения новых противоопухолевых средств [15–17]. Аргинин, добавляемый в культуру эндотелиальных клеток, восстанавливал их

пролиферацию, миграцию, адгезию и метаболизм, подавленные АД, содержащейся в предварительно внесенном в культуру супернатанте разрушенных *S. pyogenes* M22 [18], а также штамма M49-16delAD, дефектного по способности продуцировать АД [19]. Столь множественные физиологические эффекты аргининдеиминазы делают данный фермент крайне перспективным противораковым препаратом [20]. Полученные впервые результаты анализа противоопухолевой активности штамма стрептококков M49-16delAD также свидетельствуют в пользу значимости АД стрептококков в данном феномене.

Однако наиболее вероятно, что противоопухолевое действие стрептококков не исчерпывается аргининдеиминазой. Трудно предположить, что множественные иммунологически подтвержденные противоопухолевые эффекты, полученные с применением термоинактивированных или «убитых» пенициллином стрептококков, были обусловлены исключительно остаточными количествами АД в образцах ОК-432 или вакцины Колея. Наиболее вероятно, что более выраженная антиопухолевая активность живых бактерий по сравнению с инактивированными бактериями обусловлена их способностью продуцировать целый комплекс продуктов, включающих помимо АД токсины и стрептолизины [21]. В любом случае обнаруженные при изучении мутанта по гену аргининдеиминазы феномены позволяют рассматривать данный фермент как перспективный объект при создании новых противоопухолевых препаратов.

Заключение. *Streptococcus pyogenes* серотипа M49 обладают противоопухолевой активностью в отношении клеток гепатомы мышей 22a и саркомы M37. Противоопухолевая активность связана с продукцией данными микроорганизмами аргининдеиминазы.

Литература

1. Stewart B.W., Brayl F., Forman D., Ohgaki H., Straifl K., Ullrich A., Wildl C. P. Cancer prevention as part of precision medicine: 'plenty to be done' // *Carcinogenesis*. 2016. Vol. 1. P. 2–9.
2. Jessy T. Immunity over inability: the spontaneous regression of cancer // *J. Nat Sci Biol Med*. 2011. Vol. 2. P. 43–49.
3. Nair N., Kasai T., Seno M. Bacteria: Prospective Savior in Battle against Cancer // *Anticancer Res*. 2014. Vol. 34. № 11. P. 6289–6296.
4. Liu S., Xu X., Zeng X., Li L., Chen Q., Li J. Tumor-targeting bacterial therapy: A potential treatment for oral cancer // *Oncology Letters*. 2014. Vol. 6. P. 2359–2366.
5. Maletzki C., Gock M., Klier U., Klar E., Linnebacher M. Bacteriolytic therapy of experimental pancreatic carcinoma // *World J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 16. № 28. P. 3546–3552.
6. Chen I.J., Yen C.F., Lin K.J., Lee C.L., Soong Y.K., Lai C.H., Lin C.T. Vaccination with ОК-432 followed by TC-1 tumor lysate leads to significant antitumor effects // *Reprod Sci*. 2011. Vol. 7. P. 687–694.
7. Maletzki Cl., Emmrich J. Inflammation and immunity in the tumor environment // *Dig Dis*. — 2010. Vol. 28. P. 574–578.

8. *Hirayama M., Nishikawa H., Nagata Y., Tsuji T., Kato T., Kageyama S., Ueda S., Sugiyama D., Hori S., Sakaguchi S., Ritter G, Old LJ, Gnjatic S, Shiku H.* Overcoming regulatory T-cell suppression by a lyophilized preparation of *Streptococcus pyogenes* // *Eur J. Immunol.* — 2013. Vol. 4. P. 989–1000.
9. *Lanuza G.AI., Bacyn N.R., Llorca C.A., Delgado N.C.* Unsuccessful treatment with OK-432 picibanil for orbital lymphangioma // *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2012. Vol. 1. P. 17–19.
10. *Kanaoka M., Kawanaka C., Negoro T., Fukita Y., Kiyoshi T., Agui H.* Cloning and Expression of the Anti tumor Glycoprotein Gene of *Streptococcus pyogenes* Su in *Escherichia coli* Masaharu Kanaoka // *Agric. Biol. Chem.* 1987. Vol. 10. P. 2641–2648.
11. *Dillon B.J., Prieto V.G., Curley SA, Ensor C.M., Holtsberg F.W., Bomalaski J.S. et al.* Incidence and distribution of argininosuccinate synthetase deficiency in human cancers: a method for identifying cancers sensitive to arginine deprivation // *Cancer.* 2004. Vol. 7. P. 826–833.
12. *Suvorov A.N., Kok J., Venema G.* Transformation of group A streptococci by electroporation // *FEMS Microbiol. Lett.* 1988. Vol. 56. P. 95–100.
13. *Cusumano Z.T., Caparon M.G.* Citrulline Protects *Streptococcus pyogenes* from Acid Stress Using the Arginine Deiminase Pathway and the F1Fo-ATPase // *J. Bacteriol.* 2015. Vol. 197. No 7. P. 1288–1296.
14. *Cunin R. Glansdorff N., Piérard A., Stalon V.* Biosynthesis and metabolism of arginine in bacteria // *Microbiol Rev.* 1986. Vol. 50, No 3. P. 314–352.
15. *Feun L., You M., Wu C.J., Kuo M.T., Wangpaichitr M., Spector S., Savara J.N.* Arginine Deprivation as a Targeted Therapy for Cancer // *Current Pharmaceutical Design.* 2008. Vol. 14, № 11. P. 1049–1057.
16. *Ni Y., Schwaneberg U., Sun Z.-H.* Arginine deiminase, a potential anti-tumor drug // *Cancer Letters.* 2008. Vol. 261. No 1. P. 1–11.
17. *Synakiewicz A., Stachowicz-Stencel T., Adamkiewicz-Drozynska E.* The role of arginine and the modified arginine deiminase enzyme ADI-PEG 20 in cancer therapy with special emphasis on Phase I/II clinical trials // *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2014. Vol. 23. No 11. P. 1517–1529.
18. *Starikova E.A. et al.* Biochemical and biological activity of arginine deiminase from *Streptococcus pyogenes* M22 // *Biochem. Cell Biol.* 2015. Vol. 94. No 2. P. 129–137.
19. *Старикова Э.А., Карасева А.Б., Бурова Л.А., Суворов А.Н., Соколов А.В., Васильев В.Б., Фрейдлин И.С.* Роль аргининдеиминазы *Streptococcus pyogenes* M49-16 в ингибции пролиферации эндотелиальных клеток человека линии EA.hy926 // *Медицинская иммунология.* 2016. Т. 18 № 6. P. 559–566. [*Starikova E., Karaseva A., Burova L., Suvorov A., Sokolov A., Vasilyev V., Freidlin J., Medical Immunology,* 2016, Vol. 18, No 6, pp. 559–566.].
20. *Fiedler T., Strauss M., Hering S., Redanz U., William D., Rosche Y., Classen CF., Kreikemeyer B., Linnebacher M., Maletzki C.* Arginine deprivation by arginine deiminase of *Streptococcus pyogenes* controls primary glioblastoma growth in vitro and in vivo // *Cancer Biol Ther.* 2015. Vol. 7. P. 1047–1055.
21. *Yang W.S., Park S.O., Yoon A.R., Yoo J.Y., Kim M.K., Yun C.O., Kim C.W.* Suicide cancer gene therapy using pore-forming toxin, streptolysin // *Mol. Cancer Ther.* 2006. Vol. 6. P. 1610–1619.

Поступила в редакцию: 16.12.2016 г.

Контакт: Суворова Мария Александровна, maria_suvorova@mail.ru

Сведения об авторах:

Суворова Мария Александровна — лаборант, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Большой пр. ПС, д. 25/24, maria_suvorova@mail.ru +79217596593;

Крамская Татьяна Анатольевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

Карасева Алена Борисовна — научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

Мухин Валерий Николаевич — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

Ермоленко Елена Игоревна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

Суворов Александр Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

УДК 618.3+616(072)

ТЕХНОЛОГИИ ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ГИПОГАЛАКТИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

М.Н. Авдеев

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

TECHNOLOGIES OF ECOLOGICAL REHABILITATION AT THE PREVENTION OF HYPOGALACTIA AT PREGNANT WOMEN WITH EXTRAGENITAL PATHOLOGY

M.N. Avdeev.

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

© М.Н. Авдеев, 2017 г.

Целью исследования была разработка стратегии восстановительного лечения анемии беременных в ходе комбинированного применения современных методов аппаратной физиотерапии и природных лечебных физических факторов, характерных для рекреационной зоны курорта Сочи. Обследованы 247 женщин, из которых 161 составила основную группу. В основной группе проведено исследование реабилитационной эффективности комплексного применения талассотерапии, лечебной физкультуры, питьевого режима приема лечебной минеральной воды «Лазаревская целебная», нормобарической гипокситерапии, транскраниальной электростимуляции, в комплексе с низкодозовой фармакотерапией и методами эндоэкологической реабилитации по Левину—Быкову. В результате разработан и апробирован комплексный метод экологической реабилитации беременных с анемическим синдромом легкой и средней степени выраженности. Применение этого обеспечило более благоприятную динамику показателей психовегетативного статуса, что подтверждалось повышением числа беременных с устойчивым психоэмоциональным состоянием и с легкими формами астеноневротического синдрома. Сочетание курсов ТЭС и НГТ обеспечило статистически достоверную позитивную динамику гематологических показателей, подтвержденную повышением уровня эритроцитов при легкой и средней степенях ЖДА. Заключение: комбинированное применение нормобарической гипокситерапии и транскраниальной электронейростимуляции в комплексе с лечебной физкультурой, талассотерапией, рациональным и функциональным питанием, методами эндоэкологической реабилитации, питьевым режимом приема природной минеральной воды «Лазаревская целебная» повышает эффективность реабилитации у беременных с ЖДА в условиях санаторно-курортного лечения.

Ключевые слова: экологическая реабилитация, экстрагенитальная патология беременных, анемия

The purpose is development of the strategy of the remedial treatment of anemia of pregnant women during the combined application of contemporary methods of the equipment operating physiotherapy and the natural medical physical factors that are characteristic for the recreation area of the Sochi health resort. *Materials and methods:* 247 women have been examined, from them 161 patients belonged to the main group. In the main group the examination of the rehabilitation efficiency of the complex application of the thalassotherapy has been performed, as well as the medical gymnastics, water consumption schedule of consumption of the medicinal mineral water «Lazarevskaya tselebnaya (curative)», normobaric hypoxic therapy, transcranial electrical stimulation, in conjunction with low-dose medicamentous therapy and methods of endoecological rehabilitation proposed by Levin and Bykov. *Results:* the complex method of the ecological rehabilitation of pregnant women suffering with the anemic syndrome of mild and medium intensity has been developed and approved. The application of methods secured the more favourable dynamics of values of the psychovegeta-

tive status that has been confirmed with the increase of the number of pregnant women who has the stable psychoemotional condition and light forms of the astheno-neurotic syndrome. The combination of courses of cranial electrotherapy stimulation and normobaric hypoxic therapy assured the statistically trustworthy positive dynamics of hematologic values that was confirmed through the increase of the level of erythrocytes at the light and middle degrees of the iron deficiency anemia. *Opinion:* the combined application of the normobaric hypoxic therapy and the cranial electrotherapy stimulation in conjunction with the medical gymnastics, thalassotherapy, rational and functional food consumption, methods of endoecological rehabilitation, water consumption schedule of consumption of the natural mineral water «Lazarevskaya tselebnaya (curative)» increases the efficiency of rehabilitation of pregnant women suffering with iron deficiency anemia under conditions of the sanatorium-resort therapy.

Key words: ecological rehabilitation, extragenital pathology of pregnant women, anemia

Введение. Экстрагенитальная патология у беременных сегодня превалирует над другими причинами материнской смертности, что предопределяет актуальность продолжения поиска методов профилактики и лечения данных заболеваний. Среди них железодефицитная анемия (ЖДА) стоит на первом месте, достигая частоты 27–47% случаев в различных регионах России, а в отдельных регионах мира (Северная Африка, Средняя Азия, Бангладеш, Индия) — 80% случаев. При этом на ее фоне существенно возрастает частота акушерской и перинатальной патологии, увеличивается доля кесаревых сечений, снижаются уровень здоровья новорожденных, качество и продолжительность периода лактации.

Учитывая мультифакторность этиопатогенеза ЖДА у беременных, включающего взаимно отягощающее влияние антропогенных, экологических, социально-экономических и социокультурных факторов, основными векторами воздействия

технологий реабилитации в период гестации были выбраны: состояние психовегетативного статуса, коррекция дефицита железа и дисбаланс макро- и микроэлементов, оптимизация комплекса защитно-приспособительных механизмов гомеостаза, включающих эритропоэз и обмен железа.

Цель исследования: обоснование и разработка стратегии профилактики и восстановительного лечения анемии беременных, основанной на комбинированном применении современных методов аппаратной физиотерапии и природных лечебных физических факторов, характерных для рекреационной зоны курорта Сочи.

Материалы и методы исследования. Обследованы 247 женщин, из которых 161 пациентка (основная группа) проходила комплексную профилактику и дифференцированное лечение ЖДА беременных, которые наряду с низкодозовой фармакотерапией включали применение технологий восстановительной медицины в виде

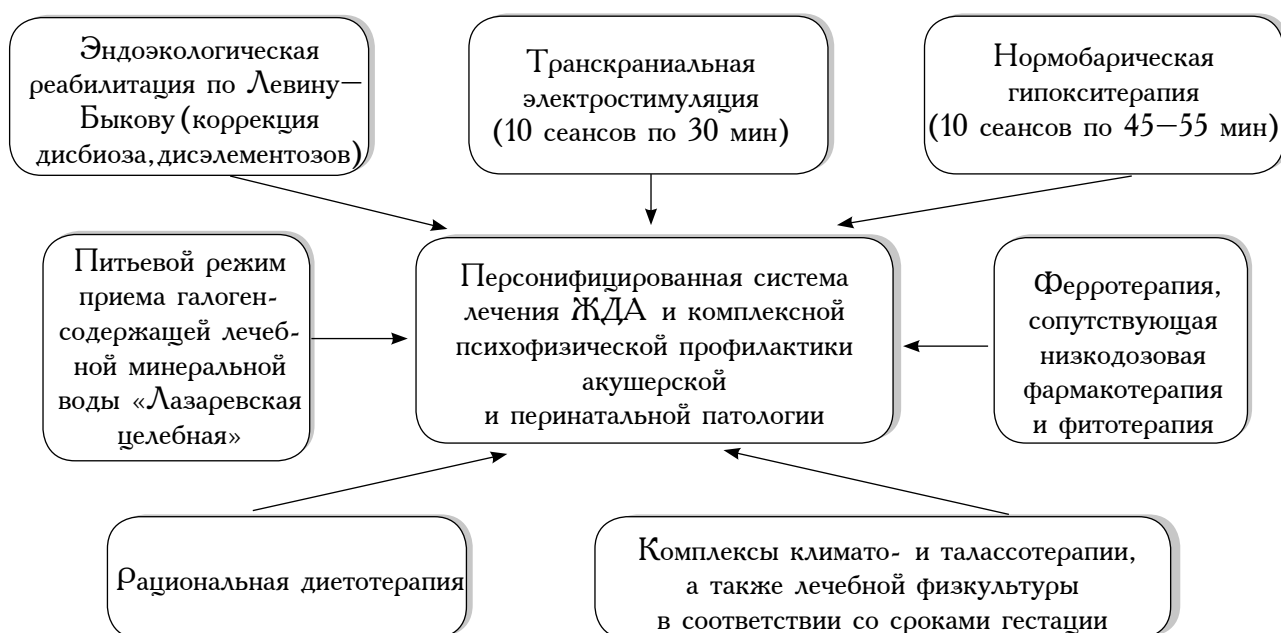


Схема. Постоянные и переменные составляющие системы экологической реабилитации ЖДА у беременных.

Таблица 5

Динамика показателей обмена железа у беременных основной группы с учетом вида и интенсивности физиотерапевтического воздействия

Исследуемые показатели обмена железа (референтные значения у здоровых беременных)	Основная группа (n=161)			
	беременные с анемией легкой степени, получавшие ТЭС (n=44)	беременные с анемией легкой степени, получавшие ТЭС и НГТ (n=41)	беременные с анемией средней степени, получавшие ТЭС, (n=41)	беременные с анемией средней степени, получавшие ТЭС и НГТ (n=35)
Сывороточное железо (14,3–21,5 мкмоль/л)	11,6±0,98 18,2±1,48*	10,8±0,98 19,2±1,48*	8,4±1,62 15,7±0,64*	8,9±1,77 17,7±1,24*
Трансферрин (2–4 г/л)	3,41±0,28 3,48±0,17	3,45±0,34 3,67±0,14	3,60±0,45 3,71±0,23	3,62±0,25 3,78±0,17
Общая железосвязывающая способность сыворотки (53,2–71,6 мкмоль/л)	85,5±1,72 69,4±1,24*	87,5±1,85 60,5±1,34*	93,2±1,03 70,3±1,18**	94,8±1,87 67,3±1,56**
Латентная железосвязывающая способность сыворотки (26,8–41,2 мкмоль/л)	76,5±0,68 42,1±2,73*	76,5±0,68 48,1±2,43*	84,6±0,48 44,1±1,32*	84,6±0,48 43,1±2,42**
Ферритин (12–150 мкг/л)	10,91±0,18 31,77±5,48**	10,91±0,18 36,91±4,23**	9,85±0,08 22,85±2,34**	9,85±0,08 28,85±2,37**
Коэффициент насыщения трансферрина	12,5±0,91% 26,5±2,94%**	12,5±0,91% 31,5±2,94%**	10,2±0,97% 22,2±1,97%**	10,2±0,97% 26,2±1,97%**

Примечание: в знаменателе — результаты до лечения, в числителе — после лечения; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Заключение. Комбинированное применение нормобарической гипокситерапии и транскраниальной электронейростимуляции в комплексе с лечебной физкультурой, талассотерапией, рациональным и функциональным питанием, метода-

ми эндоэкологической реабилитации, питьевым режимом приема природной минеральной воды «Лазаревская целебная» повышает эффективность реабилитации у беременных с ЖДА в условиях санаторно-курортного лечения.

Литература

1. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях: руководство / под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 464 с. [Apresyan S.V. *Pregnancy and childbirth with extragenital diseases, guide ed.* V.E. Radzinsky, Moscow: GEOTAR-Media. 2009. 464 p.]
2. Аркадьева Г.В. Диагностика и лечение железодефицитной анемии. М.: Медицина. 1999. 58 с. [Arkadieva G.V. *Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia.* Moscow: Medicine. 1999. 58 p.]
3. Баев О.Р. Диагностика и лечение железодефицитной анемии беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. Т. 4, No 2. С. 14–19. [Baev O.R., *Questions of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2005. Vol. 4. No. 2. pp. 14–19.]
4. Вахрамеева С.Н., Денисова С.Н., Хотимченко С.А. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей // Рос. вестник перинатол. и педиатр. 1996. Т. 41, No 3. С. 26–30. [Vakhrameeva S.N., Denisova S.N., Hotimchenko S.A. *Ros. Messenger perinatol. And the pediatricist.* 1996. Vol. 41. No 3. pp. 26–30.]
5. Дворецкий Л.И. Алгоритмы диагностики и лечения железодефицитной анемии // Русский мед. журнал. 2002. Т. 10, No 17. С. 1–14. [Dvoretzky L.I. *Russian med. Journal.* 2002. Vol. 10. No 17, pp. 1–14.]
6. Демидова А.В. Анемии. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 64 с. [Demidova A.V., *Anemia.* Moscow: MEDpress-inform. 2006. p. 64.]

Поступила в редакцию: 21.02.2017 г.

Контакт: Авдеев Максим Николаевич, maks2014@gmail.com

Сведения об авторе:

Авдеев Максим Николаевич — врач акушер-гинеколог МБУЗ г. Сочи «Городская больница No 9». Соискатель кафедры физических методов лечения и спортивной медицины факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8.

ЮБИЛЕЙ

ВКЛАД АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА АЛЕКСАНДРА АНИСИМОВИЧА СКОРОМЦА В МИРОВУЮ НЕВРОЛОГИЮ (к 80-летию юбилею)



28 марта 2017 года исполнилось 80 лет со дня рождения выдающегося невролога — заведующего кафедрой неврологии и нейрохирургии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, академика Российской академии наук, заслуженного деятеля науки РФ, профессора, доктора медицинских наук Александра Анисимовича Скоромца. Он родился на Украине, в с. Анастасьевка Роменского р-на Сумской области в крестьянской семье. В 1951 г. Александр Анисимович с похвальной грамотой закончил Артополотскую семилетнюю школу и поступил в Сумскую фельдшерско-акушерскую школу, которую окончил с отличием. В 1954 г. Александр Анисимович был зачислен на лечебный факультет 1-го Ленинградского медицинского института им. акад. И.П. Павлова. После его окончания в 1960 г. он был принят в клиническую ординатуру на кафедру нервных болезней, которой руководил профес-

сор Д.К. Богородинский. Завершив обучение в клинической ординатуре, в 1962 г. А.А. Скоромец был направлен на работу врачом-неврологом в Красноярск.

В конце 1964 г. поступил в аспирантуру на ту же кафедру. В 1967 г. Александр Анисимович защитил кандидатскую диссертацию на тему «Клиника ишемических состояний в пояснично-крестцовых сегментах спинного мозга» и был принят на работу ассистентом кафедры. В 1973 г. также успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Ишемический спинальный инсульт (клиническое и экспериментальное исследование)». В течение первых семи лет преподавательской работы на кафедре прошел путь становления от ассистента, доцента до профессора и заведующего кафедрой. Более 40 лет Александр Анисимович возглавляет эту кафедру. Он создал замечательный коллектив, способный решать разнообразные клинические и научные задачи неврологии.

В 1977 г. издал «Руководство к практическим занятиям в клинике нервных болезней», в 1989 г. — «Топическая диагностика заболеваний нервной системы». В 2005 г. был выпущен учебник «Нервные болезни», который пользуется большой популярностью, подготовлено очередное 10-е издание.

Александр Анисимович с большой заботой относится к истории руководимой им кафедры. В 2012 г. была создана мемориальная серия «Профессор В.М. Бехтерев и наше время», издана книга «Профессор М.П. Никитин и наше время», «Профессор Е.Л. Вендерович и наше время»; к 115-летию со дня рождения — «Профессор Д.К. Богородинский и наше время». Пятая книга посвящена 100-летию кафедры нервных болезней, 90-летию со дня рождения профессора Аркадия Ивановича Шварева.

В 1995 г. Александр Анисимович был избран членом-корреспондентом РАМН, а в 2002 г. — академиком РАМН (РАН). При его активном участии создана отечественная школа мануальной медицины в России, он был президентом Всероссийской ассоциации мануальной медицины с 1997 по 2005 г., с 2005 г. является ее почетным президентом. Им создана одна из ведущих школ неврологии России, подготовлено более тысячи неврологов, под его научным руководством защищено более 70 кандидатских и 25 докторских диссертаций. Он опубликовал более тысячи научных работ, включая 40 монографий, учебников и руководств.

При его участии установлены и расширены контакты с неврологическими обществами стран СНГ, Европы, Америки. В 1999 г. под руководством Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой и А.А. Скоромца была создана Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ).

В 2015 г. А.А. Скоромец возглавил вновь Научно-исследовательский институт неврологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

При поддержке администрации города и его активном участии организованы ангионеврологические центры по лечению пациентов с инсультами, а в 2011 г. организован Городской Центр рассеянного склероза.

Александр Анисимович является первым заместителем председателя Всероссийского общества неврологов, членом редколлегий многих журналов: «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова», «Stroke. Российское издание», «Неврологический журнал» и др.

В 1993 г. А.А. Скоромцу присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ», в 1997 г. — «Почетный работник высшего образования России». Он отмечен многими медалями и ведомственными наградами.

Александр Анисимович избран членом Германского общества неврологов, Почетным членом Королевского медицинского общества Великобритании, ряда комитетов Европейской и Всемирной Федерации неврологов. В Кембридже ему присвоено почетное звание «Невролог XX столетия», «Человек года» (1997). В 2012 г. он был избран почетным доктором ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Академик А.А. Скоромец активно занимается благотворительной деятельностью. В 1994 г. он организовал премиальные фонды для отличников Анастасьевской средней школы, в 1997 г. — Сумского медицинского училища, а также в Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова для молодых ученых — за научные работы в области неврологии.

Александра Анисимовича окружают любящие и преданные близкие люди. В его большой семье на сегодня уже имеется 8 врачей разных специальностей.

Желаем дорогому юбиляру, учителю, другу и коллеге творческого долголетия и крепкого здоровья на многие лета!

*Редколлегия «Медицинского академического журнала»,
Ректорат и сотрудники ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
академическое сообщество*

Медицинский академический журнал

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

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: Е.Ю. Паллей

Подписано в печать 25.03.17 г. Формат 6 0×90 1/8. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 14.25. Тираж 1000 экз.
Отпечатано в типографии: ООО "ИПКНП-Принт", Санкт-Петербург Измайловский пр., д. 29.