

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 16
2016 № 1

ISSN 1608-4101



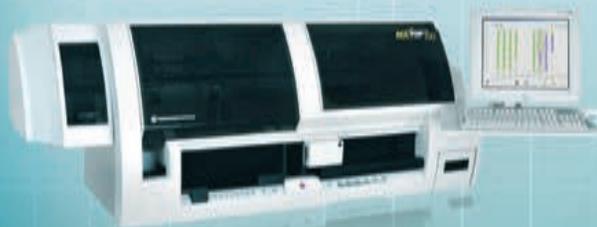
АВТОРИЗОВАННЫЙ ДИЛЕР КОМПАНИИ BECKMAN COULTER INT. S.A.



- Биохимические анализаторы
- Гематологические анализаторы
- Иммунохимические анализаторы
- Микробиологические анализаторы
- Анализаторы мочи
- Проточные цитофлуориметры
- Центрифуги
- Лабораторные роботы



IL Werfen



АВТОРИЗОВАННЫЙ ДИЛЕР КОМПАНИИ INSTRUMENTATION LABORATORY

- Анализаторы газов крови и электролитов
- Анализаторы для исследования системы гемостаза
- Реагенты для коагулометрии

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ КОМПАНИИ SARSTEDT



- Системы взятия венозной крови S-Monovette
- Системы взятия капиллярной крови Microvette
- Контейнеры для биологических образцов
- Пробирки
- Расходные материалы для: микробиологии, ПЦР-диагностики, культивирования клеток
- Наконечники для автоматических пипеток



ООО «ЛабТэк Лтд»

191186, г. Санкт-Петербург, а/я 238

Тел.: (812) 313-0203, факс: (812) 313-0204

www.labtech.su / labtech@labtech.su

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

ТОМ 16

2016

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

**Северо-Западное отделение медицинских наук
Институт экспериментальной медицины
Балтийский медицинский образовательный центр**

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

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

Ответственный секретарь:
доктор биологических наук, профессор РАН
А. В. Дмитриев



Журнал рекомендован ВАК для публикации материалов диссертаций с 2015 года.

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; infekcijaids@gmail.com

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

Редакционная коллегия

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

Редакционный совет

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

MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

№ 1

Vol. 16

2016

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

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

Editor in Chief:

G. A. Sofronov

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Deputy Editor in Chief:

N. A. Belyakov

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Executive Secretary:

A. V. Dmitriev

Doctor of Biological Sciences,
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; infeklcijaids@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
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
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, professor, St. Petersburg
A. N. Suvorov, professor, St. Petersburg
A. A. Totolyan, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
T. N. Trofimova, professor, St. Petersburg
V. B. Vasiliev, professor, St. Petersburg
V. R. Veber, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Velikiy Novgorod

Editorial Council

- A. G. Baidurashvili** — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
V. S. Baranov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
B. V. Gaidar, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A. M. Granov, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A. Ya. Grinenko, full 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
V. A. Medic, corresponding member of the Russian Academy Sciences, Velikiy Novgorod
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
Yu. K. Yanov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИЯ

- ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ХИМИКА7
Л. Б. Пиотровский

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

- СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТРИГГЕРАХ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ (ПО ДАННЫМ МЕТА-АНАЛИЗА)17
Д. С. Щеглов, М. В. Авдеева, Л. В. Щеглова, И. П. Дуданов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ДИСТАНТНОЕ ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В МОЗГЕ27
К. И. Павлов, В. Н. Мухин, В. Г. Каменская, В. М. Клименко
- ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ГРУДНОГО И БРЮШНОГО ОТДЕЛОВ АОРТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА36
В. Р. Вебер, М. П. Рубанова, С. В. Жмайлова, П. М. Губская, Л. Г. Прошина, В. Е. Карев, Е. Е. Румянцев, И. А. Атаев, Н. А. Кулик
- ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ЛЕГКИХ И ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ44
В. И. Евлахов, И. Э. Поясов, Е. В. Шайдаков
- ОРЕКСИН-В-СОДЕРЖАЩИЕ НЕЙРОНЫ ГИПОТАЛАМУСА КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА И БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА50
В. А. Пугач, Н. С. Новикова, С. В. Перекрест, Е. А. Корнева
- КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ИНТЕНСИВНОСТИ СИГНАЛА ПРИ НАТИВНОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ57
С. С. Багненко, И. С. Железняк, И. В. Бойков, Т. Е. Рамешвили, В. Н. Малаховский
- НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА ВО ВРЕМЯ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ТЕСТОМ ПРИ НЕДОСТИЖЕНИИ СУБМАКСИМАЛЬНОЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ65
А. В. Загатина, Н. Т. Журавская, Л. Г. Крылова

МАТЕРИНСТВО И ДЕТСТВО

- КИСТОЗНАЯ ГИГРОМА ШЕИ ПЛОДА: ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ, ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ72
Т. Н. Трофимова, Д. В. Воронин, И. В. Чубкин, Е. В. Петрова
- ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДАННЫХ АНАМНЕЗА, БЕЛКОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ82
Г. Х. Каюмова, В. А. Разин
- РЕАБИЛИТАЦИЯ ГЛУХИХ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕТЕВОЙ СИСТЕМЫ90
Ю. К. Янов, С. В. Левин, С. Г. Вахрушев, А. Н. Наркевич, В. Е. Кузовков, Д. А. Россиев, Е. А. Левина, Е. А. Ермайкина, А. В. Храмов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИДЕИ И ДИСКУССИИ

- БЛАГОДАТЬ ЖЕЛАНИЯ КАК ФИЛОСОФСКАЯ И РЕЛИГИОЗНАЯ КАТЕГОРИИ97
Гр. Г. Хубулава

ХРОНИКА

- ЭКОНОМИКА ВИЧ-МЕДИЦИНЫ В 2016 Г. КАК РАСПРЕДЕЛИТЬ ОГРАНИЧЕННЫЕ РЕСУРСЫ?102
В. В. Рассохин, С. В. Огурцова, А. С. Бобрешова
- ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ОНКОЛОГИИ106
О. Н. Леонова, В. В. Рассохин

- ЮБИЛЕИ**109

CONTENTS

LECTURE

- PERSONALIZED MEDICINE — CHEMIST'S POINT OF VIEW7
L. B. Piotrovskiy

ANALYTICAL REVIEW

- CURRENT CONCEPTS ABOUT TRIGGERS OF INFLAMMATORY REACTIONS
 IN ATHEROSCLEROSIS (A META-ANALYSIS OF PUBLISHED DATA)17
D. S. Shcheglov, M. V. Avdeeva, L. V. Shcheglova, I. P. Dudanov

ORIGINAL ARTICLES

- THE DISTANT INFLUENCE OF COOPER NANOPARTICLES ON ELECTROPHYSIOLOGICAL
 MANIFESTATIONS OF COGNITIVE PROCESS IN THE BIRAN27
K. I. Pavlov, V. N. Mukhin, V. G. Kamenskaya, V.M. Klimenko
- EFFECTS OF ENALAPRIL ON THORACIC AND ABDOMINAL AORTA REMODELING
 IN EXPERIMENTAL MODELS OF DIFFERENT VARIANTS OF CHRONIC STRESS36
*V. R. Veber, M. P. Rubanova, S. V. Zhmailova, P. M. Gubskaya, L. G. Proshina,
 V. E. Karev, Y. Y. Rumyantsev, I. A. Ataev, N. A. Kulik*
- THE INTERACTION OF CHANGES IN PULMONARY HEMODYNAMICS
 AND VENOUS RETURN FOLLOWING PULMONARY THROMBOEMBOLISM44
V. I. Evlakhov, I. Z. Poyassov, E. V. Shaidakov
- OREXIN-B-CONTAINING NEURONS IN RAT HYPOTHALAMUS AFTER
 LIPOPOLYSACCHARIDE AND BOVINE SERUM ALBUMIN ADMINISTRATION50
V. A. Pugach, N. S. Novikova, S. V. Perekrest, E. A. Korneva
- QUANTITATIVE ANALYSIS OF CHANGES IN NATIVE MRI SIGNAL INTENSITY
 IN PATIENTS WITH FOCAL LIVER LESIONS57
S. S. Bagnenko, I. S. Zheleznyak, I. V. Boykov, T. E. Rameshvili, V. N. Malakhovsky
- NONINVASIVE ASSESSMENT OF CORONARY BLOOD FLOW DURING
 ECHOCARDIOGRAPHY FOR RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH
 NEGATIVE TEST RESULTS UPON FAILURE TO ACHIEVE SUBMAXIMUM
 HEARTBEAT RATE65
A. V. Zagatina, N. T. Zhuravskaya, L. G. Krylova

MOTHERHOOD AND CHILDHOOD

- CYSTIC HYGROMA OF THE FETUSES NECK: ULTRASOUND FEATURES,
 PREGNANCY OUTCOMES, MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN72
T. N. Trofimova, D. V. Voronin, I. V. Chubkin, E. V. Petrova
- THE PREDICTIVE VALUE OF CASE HISTORY DATA, PLASMA PAPP-A
 AND IGF-I IN ACUTE CORONARY SYNDROME82
G. Hk. Kayumova, V. A. Razin
- REHABILITATION OF DEAF CHILDREN AFTER COCHLEAR IMPLANTATION
 USING AN INTELLIGENT NEURAL NET SYSTEM90
*Y. K. Yanov, S. V. Levin, S. G. Vachrushev, A. N. Narkevich, V. E. Kuzovkov, D. A. Rossiev,
 E. A. Levina, E. A. Ermaikina, A. V. Khramov*

ORIGINAL IDEAS AND DISCUSSIONS

- THE GRACE OF DESIRE AS A PHYLOSOPHICAL AND RELIGIOUS CATEGORY97
G. G. Khubulava

CHRONICLE

- ECONOMY HIV MEDICINE IN 2016. HOW TO DISTRIBUTE LIMITED RESOURCES?102
V. V. Rassokhin, S. V. Ogurtsova, A. S. Bobreshova
- PALLIATIVE MEDICINE IN ONCOLOGY106
O. N. Leonova, V. V. Rassokhin

- JUBILEE106

ЛЕКЦИЯ

УДК 615.2/.3

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ХИМИКА

Л. Б. Пиотровский

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

PERSONALIZED MEDICINE — CHEMIST'S POINT OF VIEW

L. B. Piotrovskiy

Institute of experimental medicine, St. Petersburg, Russia

© Л. Б. Пиотровский, 2016 г.

В работе рассмотрены основные принципы персонализированной медицины, и, в первую очередь, вопросы, связанные с дизайном «персонализированных» лекарственных веществ.

Ключевые слова: персонализированная медицина, дизайн лекарственных веществ.

The paper discusses the basic principles of personalized medicine and, first of all, the problems of the design of «personalized» drugs.

Key words: personalized medicine, drug design.

В современной медицине относительно недавно появилось «новое» направление, определяемое термином «персонализированная медицина»¹. Как показывает история, развитие и утверждение любого направления в медицине связано не только с деятельностью врачей, но и с усилиями ученых различных специальностей — биологов, химиков и физиков. Потому что каждый новый подход, как правило, требует нового инструментария, а создают его чаще всего не врачи. И целью данной работы является попытка разобраться с тем, что реально стоит за термином «персонализированная» медицина, какова роль различных специалистов, особенно химиков и фармакологов, в развитии этого направления медицины.

Как справедливо заметил Б. Рассел, диагностика достигла таких успехов, что здоровых людей не бывает. А посему лечение неизбежно наступает каждого, а человек как пациент всегда хочет внимания и максимально эффективного лечения. Но внимательное отношение к больному и так всегда являлось (и надо надеяться, является) одним из основных требований к врачу. Еще Гиппократ замечал, что важнее знать то, какой человек болен, чем то, чем он болен. Принцип «лечить больного, а не болезнь»

тоже известен давно. И можно с уверенностью утверждать, что медицина всегда была в принципе персонализированной и включала в себя, наряду с другими исцеляющими воздействиями, внимание врача к пациенту. Казалось бы, ну что здесь может быть нового: внимание — оно всегда внимание.

Но современное понимание персонализированной медицины основано на несколько ином толковании персонализации, в принципе не связанном со вниманием к пациенту и доверительными отношениями между врачом и пациентом. Она рассматривается как стратегия профилактики, диагностики и лечения болезней на основе данных о молекулярно-генетических особенностях организма. Тем самым незаметно произошла смена парадигмы — вместо личности во главу угла ставится биологический объект и современная персонализированная медицина представляет собой *персонализированный подход не к личности, а к организму, в который заключена данная «личность»*².

Основоположником современной персонализированной медицины считается К. Джайн. Он писал, что задача персонализированной медицины заключается в том, чтобы найти подходящее лекарство для конкретного больного, и в некоторых случаях даже разработать схему лечения больного в соответствии

¹ Отметим, что в литературе равно значимы термины «персонализированная», «персонализованная», «персонифицированная» и «персональная» медицины. Просто разные авторы употребляют несколько отличающиеся термины [1, 2]. Одно из лучших определений персонализированной медицины приведено в работе [3]: «Персонализированная медицина — это правильная диагностика и правильное лечение именно этого пациента в правильное время и по нормальной цене».

² А душа-то исчезла.

с его генотипом [4]. Она состоит из двух основных направлений — диагностики (тестирование на предрасположенность к болезням, профилактика и т. д.) и того, что можно назвать «персонализированной терапией». Суть последней заключается в том, что «каждому больному должна быть подобрана только ему одному приемлемая терапия, а лекарственные препараты назначаются данному больному (биологическому индивиду) на основании фармакокинетических и фармакогеномных сведений» [4].

Частью персонализированной медицины является, естественно, клиническая фармакология. Однако в настоящее время ее задачи сводятся в основном к оптимизации применения известных препаратов. Например, разработка принципов и методов дозирования непрямых антикоагулянтов типа варфарина, клиническая эффективность которого зависит от генетических факторов, а именно полиморфизма гена его биотрансформации (CYP2C9) и гена молекулы-мишени (VKORC1) (см. [5]). Нашей же целью является попытка понять и выделить основные принципы дизайна «персонализированных» препаратов, определить роль химиков и фармакологов в развитии персонализированной медицины.

Из приведенных выше определений следует, что «персонализированный» подход подразумевает создание «персонализированной» лекарственной терапии. Другими словами, помощь не должна быть «одного размера» для всех, а должна стать «персонализированной» в том смысле, что пациент должен получать наилучшую терапию на основании генетических и других предиктивных факторов. Таким образом, новая мантра медицины гласит: *нужный препарат для данного пациента в нужное время*.

Если довести эту мысль до предела, то следует напомнить, что все люди представляют собой генетически различных индивидуумов, отличия между которыми усугубляются под воздействием демографических и социоэкономических факторов, а также возраста, питания, различных заболеваний и т. п. [6, 7]. Причем, с точки зрения клинических фармакологов, люди отличаются по **генотипу**, состоянию системы **метаболизма** и изменению генотипа под влиянием окружающей среды (**эпигенетические факторы**). А раз все люди различны, то каждому из них должны быть подобраны свои, только для него специфические, «персонализированные» препараты. Причем сделать это надо для каждого заболевания.

Создание новых лекарственных препаратов и так непростая задача, а при таком толковании персонализированной медицины возникает много неожиданных проблем и подводных камней. И первая из них — а сколько их всего нужно, можно ли оце-

нить предельное потребное число «персонализированных» лекарственных препаратов?

Наиболее простой подход к определению этого числа основан на том, что оно будет определяться двумя факторами — числом людей на Земле и числом заболеваний.

Согласно статистическим данным, на планете Земля живет примерно $7,5 \times 10^9$ человек (7,5 млрд). Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10, ICD-0) [8], всего болезней, для которых возможна лекарственная терапия, более двух тысяч.

Следовательно, для лечения любого заболевания у каждого из $7,5 \times 10^9$ пациентов необходимо иметь более 2 тысяч препаратов. Итого получается, что для успешного лечения всех известных заболеваний у всех людей на Земле необходимо иметь более $7,5 \times 10^9 \times 2 \times 10^3 = 15 \times 10^{12}$ препаратов.

И это притом, что в настоящее время во всем мире известно всего лишь около 30 000 лекарственных препаратов (3×10^4). Уже из сравнения этих цифр достаточно очевидно, что задача обеспечения населения Земли персонализированной медикаментозной терапией выглядит малореальной.

Современные методы молекулярной диагностики позволили показать гетерогенность большинства заболеваний, разделить многие из них на несколько групп. Одна и та же патология у одного и того же человека может возникать вследствие разных биохимических сбояв.

Например, в метаболизме костной ткани участвуют несколько генов и их белковых продуктов — это кальцитонин, инсулин, соматотропный гормон и т. п. [9]. А отсюда следует, что и воздействовать на ее метаболизм возможно несколькими путями, с нескольких сторон, а выбор оптимального пути должен зависеть от того, какой именно биохимический сбой произошел именно в этом организме. Это значит, что для лечения одного и того же заболевания может понадобиться несколько препаратов. То, что многие болезни гетерогенны и методы молекулярной диагностики позволяют разделить их на подгруппы, имеющие одинаковые мишени и, следовательно, реагирующие на одинаковые препараты, указывается и в работе [10]. И получается, что подсчитанное выше число необходимых препаратов вырастает еще в несколько раз.

Возникает еще один вопрос — а сколько всего может быть в принципе мишеней для лекарственных препаратов? С одной стороны, существуют достаточно строгие критерии их отбора [11]. И еще двадцать лет назад насчитывалось около 500 молекул-мишеней [12]. Но уже в работе [13] указыва-

ется другое число — 1000 мишеней. Вряд ли это предел, и вряд ли кто-то готов сейчас назвать более-менее реальную цифру. Но с другой стороны, число различных полимерных молекул, обеспечивающих функционирование организма (нуклеиновые кислоты, белки, липиды и т. п.), очень велико (хотя в действительности для построения всех живых организмов оказывается достаточно всего лишь 62 мономерных молекул [14]). А ведь в предельном случае каждая из этих молекул может быть мишенью для лекарственного препарата.

Исходя из вышеописанного, можно высказать и такую точку зрения, что число необходимых «персонализированных» препаратов нужно считать исходя из числа мишеней, а не числа болезней. Правда, в конце концов может возникнуть опасение: а хватит ли на Земле ресурсов для производства всего этого количества субстанций и лекарственных форм? Вероятно, что все же хватит (масса Земли $\sim 6 \times 10^{24}$ т), но с трудом. К счастью, до этого и не дойдет. И понимание невозможности создания набора «персонализированных препаратов» для каждого пациента существует наравне с пониманием необходимости персонализации лечения.

Однако и существующая система отбора препаратов по принципу «один препарат подходит всем» себя уже не оправдывает. Лекарственная терапия вообще была и остается «зоной высокого риска». И это несмотря на то, что принципы отбора и регистрации новых лекарственных веществ за последние 50 лет были сильно ужесточены. Тем не менее, каждый день примерно миллион человек принимает препараты, которые в действительности им не помогают. Иногда оторопь берет от опубликованных цифр. В работе [15] приведены данные, отражающие эффективность десяти наиболее распространенных в США лекарственных препаратов: лишь три препарата (*Humira*, *Enbrel* и *Remicade*) эффективны у **одной четверти пациентов**. Эффективность остальных семи (*Abilify*, *Nexium*, *Crestor*, *Cymbalta*, *Advair Diskus*, *Copaxone* и *Neulasta*) составляет от 2 до 10%. Менее ошеломительные, но похожие цифры приводятся и в других публикациях. Например, указывается, что наиболее распространенные препараты не действуют на 38% пациентов, страдающих от депрессии, 50% от артрита, 40% от астмы, 43% от диабета, 70% больных болезнью Альцгеймера и 75% раковых больных [16]. И это при том, что препараты прошли длительную и сложную процедуру клинических испытаний под контролем FDA.

Правда, при внимательном ознакомлении с первоисточниками выясняется, что часто эти цифры лукавы. Так, эффективность *Copaxone* оценена в 6% при изучении действия серии препаратов у больных рассеянным склерозом, плохо отвечающим на терапию β -интерфероном [17]. Однако из этих данных все-таки можно сделать вывод — далеко не у всех больных и не всегда эффективен даже самый эффективный препарат. Это особо не афишируется, тем более в рекламах, но ведь официально существует такой показатель, как *число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ)* (от англ. *number-needed-to-treat, NNT*), — эпидемиологический показатель для оценки эффективности лечения препаратами. ЧБНЛ показывает среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой [18]. Идеальный показатель ЧБНЛ равен 1, когда все больные выздоравливают от лечения, а в контрольной группе никто не выздоравливает. Но практически ни для одного препарата эта величина не может быть достигнута, причем по многим причинам. И главная из них все-таки то, что *один препарат не подходит для всех больных*.

Понимание того, что врачи должны учитывать индивидуальную вариабельность пациентов, и явилось причиной появления на официальном уровне интереса к тому, что называется «прецизионной» (*precise*) медициной. В январе 2015 года Президент США Барак Обама объявил о выделении \$215 миллионов для национальной программы «Precision Medicine Initiative», включающей, среди прочего, создание национальной базы данных, содержащей генетические и другие сведения для одного миллиона человек в Соединенных Штатах [19]¹. В основе этой инициативы лежит доклад National Research Council [20]. Термин «*precision*» использован для того, чтобы подчеркнуть, что препараты не будут создаваться персонально для каждого пациента, а будут разрабатываться «прецизионная» (*precisely*) терапия для субкатегорий заболеваний, определенных на основе использования данных геномики, чтобы находить лучшее применение для существующих препаратов, с одной стороны, и выявлять лиц, наиболее чувствительных к данным препаратам, с другой [21]. Тем самым парадигма «один препарат подходит всем» заменяется парадигмой «правильный препарат находит правильного пациента в правильное время».

¹ Президенты США вообще любят объявлять о разных инициативах. Вспомним о «Nanotechnology Initiative», провозглашенной в 2000 году президентом Клинтонем. Инициатива Обамы такого же ажиотажа в мире не вызвала.

Естественно, что химики и фармакологи в первую очередь задают вопрос — а как же создавать «персонализированные препараты», каковы критерии при выборе их структур, что синтезировать и как оценивать активности.

Рассмотрим в качестве примера современные препараты для лечения рака молочной железы [10]. В 1970-х годах был разработан препарат тамоксифен, селективный модулятор рецепторов эстрогенов. Он эффективен у женщин с эстроген-зависимым раком молочной железы, но эти пациентки составляют только 70% всех больных. Высокая корреляция между ответом на препарат и числом рецепторов эстрогенов позволяет использовать этот тест при отборе пациенток для лечения тамоксифеном. Затем, в 1990-х годах, появился другой метод лечения, сочетающий в себе биомаркер и действующий препарат — комбинация иммуногистохимического анализа HER2 (Herceptin™, Dako) и препарата трастузумаб. HER2-положительные опухоли были найдены у 25% больных, и только для них была эффективна терапия трастузумабом (историю создания трастузумаба см. [23]). Это, кстати, был первый пример появления комбинации из препарата, действующего на определенную мишень, и диагностического теста для него. Затем был создан препарат олапариб, ингибитор поли(АДФ-рибозо)полимеразы, который эффективен для лечения заболеваний, связанных с мутациями генов BRCA1 или BRCA2, что наблюдается у 5–10% женщин, больных раком молочной железы [24]. Это один из известных примеров использования биомаркеров в создании и оценке эффективности противоопухолевых препаратов.

Таких генетических тестов (биомаркеров), позволяющих предсказывать фармакологическую эффективность препаратов, известно в настоящее время уже немало [24]. Например, панитумумаб (panitumumab), препарат для лечения рака толстой кишки, эффективен только у тех пациентов, у которых в опухоли нет мутации KRAS. Абакавир (abacavir), противовирусный антиВИЧ препарат, вызывает серьезные побочные эффекты у пациентов с HLA-B*57:01 аллелью [25–27].

Это одна сторона вопроса, назовем ее терапевтической. Но приведенный выше пример различной чувствительности того, что мы называем раком молочной железы, к различным препаратам, позволяет подойти к этой проблеме и с другой стороны, сформулировать «теоретический» вопрос — а об одном и том же заболевании мы говорим, не имеем ли мы в реальности дело как минимум с тремя различными заболеваниями?

Как видно опять-таки из вышеприведенного примера, для успешной лекарственной терапии все-таки

значительно важнее выявление и идентификация путей развития патологии в опухоли, а не гистологическая и/или анатомическая классификация опухолей. Поэтому секвенирование генома, в частности, должно быть использовано в качестве молекулярного микроскопа для классификации опухолей в соответствии с их конкретной аномальной биологией. Насколько этот подход будет распространен и использован на практике — пока не ясно. Но сегодня иногда кажется, что мы не всегда ищем там, где надо, и то, что надо, нужно просто уметь классифицировать опухоли.

Таким образом, данные геномных технологий позволяют создать базу для дизайна новых «персонализированных» лекарственных веществ. Выявление биомаркера(ов) данной патологии и позволит создавать препарат «под данный маркер». В дальнейшем биомаркеры должны быть использованы для разработки протокола клинических испытаний, в том числе и для целенаправленного отбора пациентов из числа лиц, генотип которых «подходит» к молекулярному механизму препарата. Таким образом, выявление молекулярной основы заболевания приведет не только к идентификации новых мишеней и целенаправленному синтезу, но и облегчит клинические испытания вследствие более тщательного отбора пациентов [28].

Для химиков тут отрывается обширнейшее поле деятельности — нужен синтез большого количества новых веществ, в том числе и серии соединений с незначительными изменениями структуры. И наступает кошмар для фармакологов и клиницистов, да и для промышленности тоже.

В чем же заключается этот кошмар? Химики будут синтезировать десятки веществ — это, в конце концов, не проблема, есть даже комбинаторный синтез, позволяющий сразу создавать библиотеки из сотен и тысяч веществ [29]. И что делать в этом случае с такой массой веществ экспериментальным и, особенно, клиническим фармакологам? Какие для них могут быть ориентиры, ведь по результатам на одном животном (в эксперименте) или одном пациенте (в клинике) никаких выводов сделать нельзя. Но новые препараты должны быть не только эффективнее имеющихся, но и как минимум быть равными по безвредности (токсичность, побочные эффекты и т. п.). Следовательно, при создании новых «персонализированных» лекарственных препаратов требуется разработка системы, позволяющей достоверно оценить эффективность их действия безвредность на малом числе больных. Выход остается один — развивать методы быстрого отбора и оценки эффективности активных соединений

с использованием биомаркеров. К сожалению, использование биомаркеров решит лишь часть проблемы. Фармакологическая активность и токсичность, а во многом число и выраженность побочных эффектов вещества зависят не только от его взаимодействия с молекулярной мишенью, а во многом и от его метаболизма.

В системе «один пациент — один препарат» можно *in vitro* оценить вероятностный вклад системы цитохромов в метаболические превращения препарата¹. Но определить вклад метаболитов в фармакологическую активность, в развитие побочных эффектов в опытах *in vitro* и тем более *in silico* невозможно. Безусловно, методы *in silico* — это очень мощная методология, однако она позволяет лишь находить наиболее перспективные с точки зрения структуры соединения, но уровень биологической активности, тем более наличие и выраженность побочных эффектов, она предсказывать не может [30]. Такая возможность появляется только при клинических испытаниях. То есть без человека не обойтись. Но как проводить испытания в системе «один пациент — один препарат»?

Одно из предложений заключается в необходимости изменения подхода к клиническим испытаниям, развития исследований, направленных на одного человека — подхода, известного как испытания «N-из-1» (*N-of-1 trials*) [15]. Суть его заключается в изучении реакций одного пациента. Например, пациенту назначается какой-либо препарат, и отмена или замена другим проводится только после того, как врач убедится в неэффективности назначенного препарата для данного пациента. Другими словами, нужно не столько дать «каждому пациенту свой препарат», сколько получить «полную информацию о действии препарата на данного пациента».

Врачи давно проводят подобные, сфокусированные на одном пациенте исследования. Например, известен метод «комплексной диагностики» (*companion diagnostic*), заключающийся в разработке точной и персонализированной фармакотерапии [31]. Но обычно это делается только в особых случаях. Если же проводить их как хорошо спланированные исследования, выбирая, как правило, лишь несколько показателей и только во время лечения, то за достаточное длительное время можно собрать данные, которые позволят уверенно идентифицировать данного пациента как отвечающего или не отвечающего на этот препарат (или лечение). Сводные результаты многих «N-of-1» испытаний (если все данные получены в стандартизованных условиях)

как раз и будут содержать данные о том, как лучше лечить выбранную субпопуляцию или даже население в целом.

Помимо прочего, подход «N-of-1» поможет в улучшении существующих и создании новых приборов для мониторинга здоровья, идентификации новых биомаркеров различных заболеваний. Однако формализация и расширение применения подхода «N-of-1» потребует решения многих практических проблем, причем не только научных, но и общих, и определенных сдвигов на многих уровнях — в правительственных структурах, в фармацевтических компаниях и, конечно, прежде всего, в клиниках.

Становление персонализированной медицины, связанной с кастомизацией (подбором под индивидуальные особенности) лекарственных препаратов означает, помимо прочего, отход медицины от традиционной фармакотерапии, ориентированной на всю популяцию, и переход к новой модели, в которой фокус на небольшой группе людей (а в идеале индивиду) должен, как предполагается, дать большую эффективность и безопасность. И наиболее приемлемым представляется путь, базирующийся на специфических маркерах заболеваний, различных диагностических тестах, на основании которых уже можно оценивать препараты. Применение биомаркеров позволит проводить меньшие по объему клинические исследования. Благодаря возможности более четкого формирования экспериментальных групп, использование биомаркеров будет способствовать и рациональному дизайну клинических исследований. Таким образом, одобрение использования биомаркеров при разработке новых препаратов приведет к уменьшению числа пациентов, участвующих в клинических испытаниях, и, следовательно, удешевлению всего цикла исследований.

Вот тут начинается кошмар для промышленности. Небольшие по объему исследования, как правило, дают большую неопределенность в результатах, особенно если эффект не очень выражен. Более того, безопасность и эффективность далеко не всегда тесно связаны. Но если не работают современные методы тестирования препаратов даже при исследованиях потенциальных блокбастеров, для которых не представляет большого труда набрать достаточно репрезентативные группы больных (по правилам в III фазе клинических исследований должно участвовать не менее 1000 пациентов), то что же говорить о препаратах, подходящих только для строго определенной небольшой популяции? И это лишний раз убеждает в необходимости развития новых под-

¹ Наиболее распространенные представители этой группы и их участие в метаболизме ксенобиотиков см. [32].

ходов к оценке эффективности лекарственной терапии, необходимости поиска каких-либо альтернатив.

Поэтому даже если ограниченные, хорошо спланированные клинические испытания будут отчетливо указывать на эффективность препарата, контролируемые органы могут потребовать расширения исследования для доказательств безопасности. Такие двойные тяготы клинических исследований делают для фармацевтических компаний в перспективе всю ситуацию неопределенной.

Кошмар будет заключаться также в экономической неэффективности препаратов для персонализированной медицины. В настоящее время фирмам экономически выгодно создание и производство препаратов, продажа которых приносит не менее \$1 млрд в год, так называемых «препаратов-блокбастеров»¹ [11]. Персонализированная же медицина требует изменения «блокбастерного» менталитета, создания препаратов, выпускаемых в значительно меньших количествах [33]. Примеры создания и выпуска подобных препаратов известны — это препараты-орфаны (orphan drugs) для лечения редких («сиротских», орфанных) заболеваний. В их создании и производстве большую роль играет государственное регулирование, обеспечение определенных льгот при их разработке и производстве. Но насколько это возможно при создании множества персонализированных препаратов?

Отметим тут же, что очень часто при испытаниях «орфанных» препаратов проверить их безвредность и наличие побочных эффектов по полному протоколу не удастся, так как невозможно набрать достаточного количества пациентов. То же самое имеет место быть и при создании персонализированных препаратов (см. выше).

Следует подчеркнуть, что повышение безвредности новых субстанций по сравнению со старыми является одним из краеугольных камней отбора и регистрации новых препаратов. Как уже указывалось выше, лекарственная терапия была и остается зоной высокого риска, и этот риск надо снижать. Одними из критериев оценки безопасности может стать эффективная доза. Чем она меньше, тем меньше, естественно, нагрузка на организм пациента, тем менее должны быть выражены побочные эффекты. Так может его поставить во главу угла? И считать, что препарат, особенно курсового применения, эффективная доза которого превышает, допустим, 20 мг, не перспективен?

Возможен еще один вариант повышения эффективности действия лекарственного препарата и сни-

жения уровня побочных эффектов — это создание системы целенаправленной доставки, позволяющей локализовать распределение препарата в организме, доставлять терапевтически эффективную дозу прямо к биологической мишени. Использование систем доставки дает возможность снизить общую вводимую дозу ксенобиотика, что приводит и к уменьшению возможных побочных эффектов [34].

Некоторые из крупных фармацевтических компаний вообще относятся к персонализированной медицине скептически, так как «персонализированные» препараты для них не выгодны [25]. И, вероятно, желание фармацевтических компаний применять подходы персонализированной медицины будет сильно зависеть от регулирующих государственных органов [35].

Мы специально не затрагиваем возможности «персонализированной медицины» в профилактике. Геномика дает действительно широкие возможности предсказания развития возможных заболеваний, в первую очередь, опухолевых. Например, для женщин с вариациями генов *BRCA1* или *BRCA2* вероятность возникновения рака молочной железы составляет 85%, по сравнению с 13% для всей популяции [36]. У этих женщин также повышена вероятность возникновения рака яичников (60% против 1,7% для всей популяции). Поэтому генетические тесты (на *BRCA1* и *BRCA2*) позволят принять комплекс профилактических мер и мер ранней диагностики, в частности увеличивать частоту проведения маммографии. Но это не является задачей данного эссе, поэтому, отдавая должное этим возможностям, мы на них останавливаться не будем.

И в конце немножко общих рассуждений. Раньше все было просто — медицина представляла собой систему научных знаний и практических мер, объединяемых целью распознавания, лечения и предупреждения болезней, сохранения и укрепления здоровья и трудоспособности людей, продления жизни. Выделяли еще народную медицину, вобравшую в себя практический опыт человечества, знахарство и шаманство, правда, не совсем, а вернее, совсем ненаучную.

Отдельно всегда стояла восточная (китайская) медицина, которая рассматривает человеческий организм как единое целое и отличается глобальным, холистическим подходом к лечению, подбирая лекарства для лечения всего организма в целом, а не отдельных его частей. Именно это и отличает ее от медицины западной, «общепринятой медицины», которая рассматривает человека как пазл, набор

¹К блокбастерам относятся препараты, продажи которых превышают \$1 млрд в год (например, гиполипидемические, противоязвенные и некоторые другие препараты).

органов и систем, соединенных между собой, и специализируется на лечении отдельных систем организма и органов.

И если не учитывать существования названий разделов медицины типа «космическая медицина», «судебная медицина» и т. п., других «медицин» не было.

И лишь в последние 20–30 лет в медицине появилась мода на новые названия, претендующие на новую сущность, на философские обобщения медицинских подходов и принципов. И медицина теперь стала не просто медицина как забота о здоровье человека, а «молекулярная», «персонализированная», «таргетная», «индивидуализированная», «доказательная», «предиктивная», и венец всего — «трансляционная медицина» (но об этом чуть позже). Вплоть до того, что медицина XXI века названа медициной 4«П» — предиктивная (предсказательная), предупредительная (профилактическая), партисипаторная (participatory, в которой пациент — участник процесса, его информируют и обучают, помогают в выборе терапии) и персонализированная (индивидуальная) [37, 38]¹. Причем неследование этим тенденциям вызывает сразу же «осуждение» со стороны широких медицинских масс. Из этого списка выбивается только наномедицина, которая в действительности представляет собой новую область фармацевтики, а не медицины как таковой [34].

Складывается парадоксальная ситуация: часто не важно, что мы делаем, не важно зачем мы это делаем, а важно то, как это называется. Можно сказать, что некоторые медики стали работать на название. А иногда и название бывает такое, что... например, «Персонализированная медицина — это инновационный и наукоемкий инструмент модернизации системы здравоохранения: повышения эффективности и безопасности фармакотерапии». Всем понятно, что это просто набор модных слов. Специально не даю ссылку, чтобы не увеличивать «наукометрические показатели» автора.

А. Эйнштейну приписывают фразу «Физики перестали работать на идею, стали работать на прибор». Но «работа на прибор» имеет хоть какой-то

смысл, позволяет лучше понять возможности прибора, расширить область его применения. И вот теперь медики стали работать «на термин». Но работа «на термин» бессмысленна вообще. Новых терминов появилась тьма, каждый якобы представляет собой новое слово в науке и медицине. Провозгласили доказательную медицину — используем для лечения только то, что строго доказано. А раньше что, доказательства были не важны? Более того, выше мы уже привели несколько примеров, свидетельствующих, что не так уж все и доказательно в медицине. Затем появилась трансляционная медицина, задачей которой является ускорение передачи и использования достижений фундаментальных наук в клинической практике [39, 40]. А раньше что, было без науки, только знахарство? И научные достижения не доходили до медицинской практики. В СССР был замечательный термин — «внедрение» научных достижений в практику [согласитесь, в слове «внедрение» чувствуется какая-то жесткость, молоток (или что-то подобное), забивающий что-то куда-то], который в принципе означает то же самое. Советский Союз канул в Лету, а трансляционная медицина возродилась. Считается, что задачей трансляционной медицины является сокращение сроков трансляции с нынешних 17 до 3–5 лет. Все это хорошо и замечательно, пока дают деньги. Но как, извините, можно ускорить введение в практику лекарственного препарата? Или трансляционная медицина не относится к дизайну лекарственных веществ и фармакологии? Нет, конечно, для выбивания денег из государства и спонсоров годится и «трансляционная медицина».

Развитие биологии в последнее время привело к тому, что элементов, из которых состоит организм, стало множество множеств, особенно после расшифровки генома. И опять-таки западная медицина пошла не по пути Востока, объединяющего все в единое целое, а наоборот, стала дробить еще больше, вплоть до гена. Хорошо это или нет, но мы додробили организм до предела, за которым теряется биологический смысл. Будем ли объединять это все обратно, и как это будет называться? Пазл-то все-таки лучше собрать².

Литература

1. Ginsburg G.S., McCarthy J.J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care // Trends in Biotechnology. — 2001. — Vol. 19 (12) — P. 491–496.

¹ При этом, как только новый термин входит в моду, оказывается, что множество людей и организаций давно только этим и занимаются. Примеры того, как термины используются только для рекламы, для того чтобы под модный термин отхватить дополнительное финансирование, см. в работе [41].

² И душу вернуть.

2. *Пальцев М.* Персонафицированная медицина // Наука в России.— 2011.— № 1.— С. 12–17.
3. *Zhang A., Sun H., Wang P., Han Y., Wang X.* Future perspectives of personalized medicine intraditional Chinese medicine: A systems biology approach. // *Complementary Therapies in Medicine.*— 2012.— Vol. 20.— P. 93–99.
4. *Jain K.K.* Personalized Medicine // *Current Opin. Mol. Therap.*— 2002.— Vol. 4 (6).— P. 548–558.
5. *Сычев Д.А., Антонов И.М., Загребин С.В.* Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.*— 2007.— Т. 3, № 2.— С. 59–66.
6. *Medawar P.* The future of man // *The Reith Lectures (BBC Radio 4, 1959).*
7. *Pulendran B.* Systems vaccinology: probing humanity's diverse immune systems with vaccines // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2014.— Vol. 111.— P. 12300–12306.
8. <http://mkb-10.com/>
9. *Баранов В.С., Баранова Е.В.* Жить в гармонисо своими генами // *Природа.*— 2004.— № 12.— С. 3–9.
10. *Jørgensen J.T.* A challenging drug development process in the era of personalized medicine. // *Drug Discovery Today.*— 2011.— Vol. 16.— P. 891–897.
11. *Dreux J.* Strategic trends in the drug industry // *Drug Discovery Today.*— 2003.— Vol. 8 (9).— P. 411–420.
12. *Dreux J., Ryser S.* The role of innovation in drug development // *Nat. Biotechnol.*— 1997.— Vol. 15.— P. 1318–1319.
13. *Pao W.* A personal view on precision medicine.— 2016. Опубликовано онлайн: URL: www.roche.com (дата обращения 02.02.16).
14. *Marth J.D.* A unified vision of the building blocks of life // *Nature Cell Biology.*— 2008.— Vol. 10 (9).— P. 1015–1016.
15. *Schork N.J.* Time for one-person trials // *Nature News.*— 2015.— Vol. 520.— P. 609–611.
16. *Spear B.B., Heath-Chiozzi M., Huff J.* Clinical application of pharmacogenetics // *Trends Mol. Med.*— 2001.— Vol. 7 (5).— P. 201–204.
17. *Freedman M.S.* Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon- β -therapy // *Eur. J. Neurol.*— 2014.— Vol. 21.— P. 377–387.
18. *Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S.* An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment // *N. Engl. J. Med.*— 1988.— Vol. 318 (26).— P. 1728–1733.
19. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>.
20. *Toward precision medicine: building a new taxonomy of disease.*— Washington, DC: National Academies Press, 2011.— 142 p.
21. *Ashley E.A.* The precision medicine initiative: a new national effort // *JAMA.*— 2015.— Vol. 313 (21).— P. 2119–2120.
22. *Harries M., Smith I.* The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin) // *Endocrine-Related Cancer.*— 2002.— Vol. 9.— P. 75–85.
23. *Tutt A., Robson M., Garber J.E. et al.* Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial // *Lancet.*— 2010.— Vol. 376 (9737).— P. 235–244.
24. *The case for personalized medicine.*— 4th ed.— Personalized Medicine Coalition, 2014. Опубликовано онлайн: URL:http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMCCorporate/file/pmc_the_case_for_personalized_medicine.pdf (дата обращения 02.02.16).
25. *Allison M.* Is personalized medicine finally arriving? // *Nat. Biotechnol.*— 2008.— Vol. 26.— P. 509–517.
26. *Shin J., Kayser S.R., Langae T.Y.* Pharmacogenetics: from discovery to patient care // *Am. J. Health Syst. Pharm.*— 2009.— Vol. 66.— P. 625–637.
27. *Ikediohi O. N., Shin J., Nussbaum R. L. et al.* UCSF Center for Translational and Policy Research on Personalized Medicine. Addressing the challenges of the clinical application of pharmacogenetic testing // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2009.— Vol. 86.— P. 28–31.
28. *Ginsburg G.S., McCarthy J.J.* Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care // *Trends Biotechnol.*— 2001.— Vol. 19 (12).— P. 491–496.
29. *Furka Á., Sebestyen F., Asgedom M. et al.* General method for rapid synthesis of multicomponent peptide mixtures // *Int. J. Peptide Protein Res.*— 1991.— Vol. 37.— P. 487–493.
30. *Ahn B. C.* Applications of molecular imaging in drug discovery and development process // *Curr. Pharm. Biotechnol.*— 2011.— Vol. 12 (4).— P. 459–468.
31. *Jørgensen J. T.* Companion diagnostics: the key to personalized medicine // *Expert Rev. Mol. Diagn.*— 2015.— Vol. 15 (2).— P. 153–156.
32. *Ипатова О.М., Медведева Н.В., Арчаков А.И. и др.* Трансляционная медицина — путь от фундаментальной биомедицинской науки в здравоохранение // *Вестник РАМН.*— 2012.— Т. 67, № 6.— С. 57–65.
33. *Jørgensen J. T.* Are we approaching the post-blockbuster era? Pharmacodiagnosics and rational drug development. // *Expert Rev MolDiagn.*— 2008.— Vol. 8 (6).— P. 689–695.
34. *Пиотровский Л. Б.* Очерки о наномедицине.— СПб.: Росток, 2013.— 206 с.
35. <http://www.forbes.com/sites/henrymiller/2013/09/25/personalized-medicine-may-be-good-for-patients-but-bad-for-drug-companies-but-tom-line/#68f6edc21d12>

36. Struwing J. P., Hartge P., Wacholder S. et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336 (20).— P. 1401–1408.
37. Hood L. A. Personal View of Molecular Technology and How It Has Changed Biology // *J. Proteome Res.*— 2002.— Vol. 1 (5).— P. 399–409.
38. Weston A. D., Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine // *J. Proteome Res.*— 2004.— Vol. 3.— P. 179–196.
39. Sung N. S., Crowley W. F. Jr, Genel M. et. al. Central challenges facing the national clinical research enterprise // *JAMA.*— 2003.— Vol. 289 (10).— P. 1278–1287.
40. Woolf S.H. The meaning of translational research and why it matters // *JAMA.*— 2008.— Vol. 299 (2).— P. 211–213.
41. Аксенов В.А. Российская наномедицина: как выдать ситро за шампанское // *Доказательная медицина и клиническая эпидемиология.*— 2009.— № 2.— С. 38–42.

References

1. Ginsburg G. S., McCarthy J. J. Personalized medicine: Revolutionizing drug discovery and patient care, *Trends in Biotechnology*, 2001, vol. 19 (12), pp. 491–496.
2. Pal'cev M. Personificirovannaya medicina, *Nauka v Rossii*, 2011, No. 1, pp. 12–17.
3. Zhang A., Sun H., Wang P., Han Y., Wang X. Future perspectives of personalized medicine intraditional Chinese medicine: A systems biology approach., *Complementary Therapies in Medicine*, 2012, vol. 20, pp. 93–99.
4. Jain K. K. Personalized Medicine, *Curr. Opin. Mol. Therap*, 2002, vol. 4 (6), pp. 548–558.
5. Sy'chev D. A., Antonov I. M., Zagrebin S. V. *Algoritmy' dozirovaniya varfarina, osnovanny'e na rezul'tatax farmakogeneticheskogo testirovaniya: real'naya vozmozhnost' optimizacii farmakoterapii, Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, Racional'nayafarmakoterapiya v kardiologii, 2007, T. 3, No. 2, pp. 59–66.
6. Medawar P. *The future of man*, The Reith Lectures, BBC Radio 4, 1959.
7. Pulendran B. Systems vaccinology: probing humanity's diverse immune systems with vaccines, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2014, vol. 111, pp. 12300–12306.
8. <http://mkb-10.com/>
9. Baranov V. S., Baranova E. V. Zhit' v garmonii so svoimi genami, *Priroda*, 2004, No. 12, pp. 3–9.
10. Jørgensen J. T. A challenging drug development process in the era of personalized medicine., *Drug Discovery Today*, 2011, vol. 16, pp. 891–897.
11. Drews J. Strategic trends in the drug industry, *Drug Discovery Today*, 2003, vol. 8 (9), pp. 411–420.
12. Drews J., Ryser S. The role of innovation in drug development, *Nat. Biotechnol.*, 1997, vol. 15, pp. 1318–1319.
13. Pao W. A personal view on precision medicine, 2016. Opublikovano onlajn: URL: www.roche.com (data obrashheniya 02.02.16).
14. Marth J. D. A unified vision of the building blocks of life, *Nature Cell Biol.*, 2008, vol. 10 (9), pp. 1015–1016.
15. Schork N. J. Time for one-person trials, *Nature News*, 2015, vol. 520, pp. 609–611.
16. Spear B. B., Heath-Chiozzi M., Huff J. Clinical application of pharmacogenetics, *Trends Mol. Med.*, 2001, vol. 7 (5), pp. 201–204.
17. Freedman M. S. Treatment options for patients with multiple sclerosis who have a suboptimal response to interferon- β -therapy, *Eur. J. Neurol.*, 2014, vol. 21, pp. 377–387.
18. Laupacis A., Sackett D. L., Roberts R. S. Anassessmentofclinicallyusefulmeasuresoftheconsequencesoftreatment, *N. Engl. J. Med.*, 1988, vol. 318 (26), pp. 1728–1733.
19. <https://www.whitehouse.gov/the-press-office/2015/01/30/fact-sheet-president-obama-s-precision-medicine-initiative>.
20. *Toward precision medicine: building a new taxonomy of disease*, Washington, DC: National Academies Press, 2011, 142 p.
21. Ashley E. A. The precision medicine initiative: a new national effort, *JAMA*, 2015, vol. 313 (21), pp. 2119–2120.
22. Harries M., Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin), *Endocrine-Related Cancer*, 2002, vol. 9, pp. 75–85.
23. Tutt A., Robson M., Garber J. E. et al. Oral poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial, *Lancet*, 2010, vol. 376 (9737), pp. 235–244.
24. The case for personalized medicine, 4th ed, Personalized Medicine Coalition, 2014. Opublikovanoonlajn: URL:http://www.personalizedmedicinecoalition.org/Userfiles/PMCCorporate/file/pmc_the_case_for_personalized_medicine.pdf (dataobrashheniya 02.02.16).
25. Allison M. Is personalized medicine finally arriving? *Nat. Biotechnol.*, 2008, vol. 26, P. 509–517.
26. Shin J, Kayser S. R., Langae T. Y. Pharmacogenetics: from discovery to patient care, *Am. J. HealthSyst. Pharm.*, 2009, vol. 66, pp. 625–637.
27. Ikediobi O. N., Shin J., Nussbaum R. L. et. al. UCSF Center for Translational and Policy Research on Personalized Medicine. Addressing the challenges of the clinical application of pharmacogenetic testing., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2009, vol. 86, pp. 28–31.

28. Ginsburg G. S., McCarthy J. J. Personalized medicine: revolutionizing drug discovery and patient care, *Trends Biotechnol.*, 2001, vol. 19 (12), pp. 491–496.
29. Furka Á., Sebestyen F., Asgedom M. et. al. General method for rapid synthesis of multicomponent peptide mixtures, *Int. J. Peptide Protein Res.*, 1991, vol. 37, pp. 487–493.
30. Ahn B. C. Applications of molecular imaging in drug discovery and development process, *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2011, vol. 12 (4), pp. 459–468.
31. Jørgensen J. T. Companion diagnostics: the key to personalized medicine, *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2015, vol. 15 (2), pp. 153–156.
32. Ipatova O. M., Medvedeva N. V., Archakov A. I. i dr. *Translyacionnaya medicina — put' ot fundamental'noj biomedicinskoj nauki v zdravooxranenie*, Vestnik RAMN, 2012, T. 67, No. 6, pp. 57–65.
33. Jørgensen J. T. Are we approaching the post-blockbuster era? Pharmacodiagnosics and rational drug development., *Expert. Rev. Mol. Diagn.*, 2008, vol. 8 (6), pp. 689–695.
34. Piotrovskij L.B. *Oчерки о наномедицине*, St. Petersburg: Rostok, 2013, 206 p.
35. <http://www.forbes.com/sites/henrymiller/2013/09/25/personalized-medicine-may-be-good-for-patients-but-bad-for-drug-companies-bottom-line/#68f6edc21d12>.
36. Struewing J. P., Hartge P., Wacholder S. et. al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews, *N. Engl. J. Med.*, 1997, vol. 336 (20), pp. 1401–1408.
37. Hood L. A. Personal View of Molecular Technology and How It Has Changed Biology, *J. Proteome Res.*, 2002, vol. 1 (5), pp. 399–409.
38. Weston A. D., Hood L. Systems biology, proteomics, and the future of health care: toward predictive, preventative, and personalized medicine, *J. Proteome Res.*, 2004, vol. 3, pp. 179–196.
39. Sung N. S., Crowley W. F. Jr, Genel M. et. al. Central challenges facing the national clinical research enterprise, *JAMA*, 2003, vol. 289 (10), pp. 1278–1287.
40. Woolf S. H. The meaning of translational research and why it matters, *JAMA*, 2008, vol. 299 (2), pp. 211–213.
41. Aksenov V. A. *Rossijskaya nanomedicina: kak vy'dat' sitro za shampanskoe*, Dokazatel'naya medicina i klinicheskaya e'pidemiologiya, 2009, No. 2, pp. 38–42.

Поступила в редакцию: 15.01.2016 г.

Контакт: Пиотровский Левон Борисович, levon-piotrovsky@yandex.ru

Сведения об авторе:

Пиотровский Левон Борисович — доктор биологических наук, руководитель лаборатории синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ отдела нейрофармакологии Института экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12; тел.: 8 (812) 234-32-38; e-mail: levon-piotrovsky@yandex.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 616.132.2-004.6:616.12-009.72

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ТРИГГЕРАХ
ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ
(ПО ДАННЫМ МЕТА-АНАЛИЗА)¹Д. С. Щеглов, ²М. В. Авдеева, ^{1,2}Л. В. Щеглова, ¹член-корреспондент РАН И. П. Дуданов¹Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, РоссияCURRENT CONCEPTS ABOUT TRIGGERS OF INFLAMMATORY
REACTIONS IN ATHEROSCLEROSIS (A META-ANALYSIS OF
PUBLISHED DATA)¹D. S. Shcheglov, ²M. V. Avdeeva, ^{1,2}L. V. Shcheglova,¹corresponding member of the Russian Academy of Sciences I. P. Dudanov¹City Mariinsky hospital, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Цель исследования: изучение современной концепции возникновения иммунновоспалительных реакций при атеросклерозе на основе анализа научной литературы. С помощью специализированных поисковых систем проведен поиск и отбор литературы, освещающей проблему атерогенеза с современных научных позиций. Использованные методы исследования — контент-анализ, аналитический и исторический. **Результаты:** ведущим пусковым механизмом развития атеросклероза является ответная реакция врожденного и адаптивного иммунитета на антигенные свойства окисленных липопротеидов низкой плотности и родственных к ним соединений, гибель клеток, белки теплового шока, возбудители инфекции, наличие в анамнезе хронических аутоиммунных заболеваний, воспаление адвентиции, кровоизлияние в интиму сосудов, снижение продукции проатерогенных антител. Развитие атеросклероза может быть обусловлено генетически детерминированными иммунновоспалительными реакциями. **Заключение.** Существуют множественные доказательства того, что в основе развития атеросклероза лежат хронические иммунновоспалительные реакции.

Ключевые слова: атеросклероз, теории атерогенеза, патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, иммунновоспалительные реакции при атеросклерозе.

Objective: Examination of the current concept of development of inflammatory reactions in atherosclerosis as presented in the available literature. **Materials and methods:** Dedicated query tools were used to search for publications addressing the problem of atherogenesis from the modern standpoints. The publications found were subjected to content analysis and reviewed in the historical and analytical perspectives. **Results:** the primary triggers of the development of atherosclerosis are believed to be the responses of inborn and adaptive immunity to the antigenic activity of oxidized low density lipoproteins and related species, cell death, heat shock proteins, infectious agents, chronic autoimmune diseases in anamnesis, inflammation of the adventitia, hemorrhages in vascular intima, and decreased antiatherogenic antibodies production. Atherosclerosis may be caused by genetically determined inflammatory reactions. **Conclusion:** Numerous data suggest that chronic inflammatory reactions are at the base of the development of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, theories of atherogenesis, pathogenesis of cardiovascular diseases, inflammatory reactions in atherosclerosis.

Введение. Атеросклероз признан хроническим воспалительным аутоиммунным заболеванием и основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [1–3]. Исследования последних лет показали, что развитие иммунновоспалительных реакций при атеросклерозе в основном провоциру-

ется антигенными свойствами окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и родственных им соединений, гибелью клеток, белками теплового шока (HSP60), инфекционными возбудителями, наличием в анамнезе хронических аутоиммунных заболеваний, воспалением адвентиции, кровоизлия-

нием в интиме, снижением продукции противоатерогенных антител и др. [4]. Также существуют данные в пользу генетической детерминированности иммуновоспалительных реакций в интиме артерий [5]. Однако из всех известных механизмов атерогенеза доминирующим считается развитие иммуновоспалительных реакций в ответ на антигенные свойства модифицированных ЛПНП [6].

Иммуномодулирующие эффекты окисленных ЛПНП и родственных к ним соединений. ЛПНП начинают проникать в интиму на самых ранних стадиях развития атеросклероза, после чего они закрепляются в протеогликановом матриксе и подвергаются модификации путем окисления и/или ферментативной трансформации. Известно несколько вариантов модифицирования ЛПНП, включая окисление, гликозилирование, десалинизацию, ацетилирование, ацетоацетилирование, модификацию малоновым диальдегидом, карбамилирование, образование комплекса ЛПНП-декстран, частичный протеолиз, образование комплекса ЛПНП-антитело и др. [7]. Процесс окисления ЛПНП может протекать в два этапа [8]. Первый этап представляет собой «мягкое» окисление, когда ЛПНП модифицируется лишь незначительно и без изменения молекулярной структуры аполипопротеина Apo-100. Второй этап сопровождается более существенной модификацией ЛПНП за счет окисления, протеолиза и сшивания аминокислот аполипопротеина ApoB-100 [9, 10]. Незначительно окисленные ЛПНП не обладают иммуногенными свойствами, так как распознаются иммунной системой как собственные вещества, в то время как значительно окисленные ЛПНП могут восприниматься организмом как чужеродные субстанции [11, 12]. Наиболее всего антигенными свойствами обладают 661–680 (p45) и 3136–3155 (p210) компоненты аполипопротеина ApoB-100, входящего в состав ЛПНП [13]. Установлено, что степень Т-клеточного ответа на естественные ApoB-100 напрямую коррелирует с развитием атеросклероза [14]. Иммуновоспалительные свойства окисленных ЛПНП проявляются тем, что они стимулируют продукцию провоспалительных факторов эндотелиальными клетками, а через взаимодействие с Toll-подобными рецепторами и рецепторами-мусорщиками активируют Т-, В-клетки, моноциты и макрофаги, т. е. модулируют врожденный и адаптивный иммунный ответ [15]. Также известно, что окисленные ЛПНП взаимодействуют с липидсвязывающим белком плазмы β_2 -гликопротеином I (β_2 GPI) с образованием комплекса окЛПНП/ β_2 GPI, обладающего свойствами проатеротромботического антигена [16–18]. При остром коронарном синдроме циркуляция комплексов

ЛПНП/ β_2 GPI ассоциируется с тяжестью течения ишемической болезни сердца и с 3,5-кратным увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в течение последующих 2 лет [19].

Особую роль в атерогенезе играют ферментативно измененные ЛПНП, которые через фосфолипазу-2 активируют дендритные клетки, выполняющие антигенпрезентирующую функцию [20]. Модифицированные ЛПНП стимулируют действие провоспалительных фосфолипидов, а они, как известно, являются одними из главных индукторов атеросклеротического поражения [21]. Помимо этого, измененные ЛПНП вовлекают в патологический процесс провоспалительный фосфолипид лизофосфатидилхолин, имеющий в составе фосфорилхолин в качестве антигенного эпитопа, а он уже через особые рецепторы активирует тромбоциты [22]. Малоновый диальдегид, являющийся продуктом окисления ЛПНП, участвует в образовании аддуктов на белках, углеводах и ДНК, что придает им антигенные свойства. В запуске иммуновоспалительных реакций при атеросклерозе также могут участвовать окисленные эфиры холестерина [23]. Ответной иммунной реакцией организма является выработка антител к окисленным ЛПНП [24]. В высоких концентрациях окисленные ЛПНП очень токсичны, поэтому могут быть причиной непосредственного повреждения и гибели клеток, особенно эндотелиальных [25].

Иммуномодулирующие эффекты гибели клетки. Роль гибели клеток как причины воспаления при атеросклерозе и разрыва бляшки сложна и, скорее всего, зависит от стадии заболевания и от того, как наступила гибель — в результате апоптоза или некроза клетки. Апоптоз, индуцированный клеточным дефектом, и последующий некроз клетки могут спровоцировать воспалительную реакцию. Гибнущие клетки способны активировать врожденный иммунитет и инициировать воспалительный процесс за счет нескольких механизмов: выпуска провоспалительных цитокинов (IL-1 β), выброса эндогенных факторов повреждения (протеина В1, двухцепочечной ДНК, амилоид- β -пептида, белков теплового шока) и активации инфламмасом (особых белковых комплексов в макрофагах и нейтрофилах, запускающих воспалительную реакцию) [26, 27]. Даже если гибель клеток не свойственна ранним стадиям атеросклероза, она может играть значимую роль на более позднем этапе атерогенеза, способствуя воспалению.

Иммуномодулирующие эффекты фосфолипидсвязанных эпитопов. Антитела к фосфолипидам, особенно к кардиолипину, имеют отношение к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Эта связь

наиболее выражена у больных системной красной волчанкой, однако доказательства проатерогенности или антиатерогенности антител к фосфолипидам пока неоднозначны [28]. Так, некоторые исследования не обнаружили убедительной связи между антителами к фосфолипидам и атеросклеротическим поражением у больных системной красной волчанкой [29]. В противовес этой точке зрения другие авторы полагают, что антитела к фосфолипидам все же играют определенную роль в атерогенезе, о чем свидетельствуют исследования на животных, экспериментальные данные и клинические испытания [30]. Оказалось, что антитела к натуральным фосфолипидам не влияют на развитие сердечно-сосудистой патологии, в то время как высокие концентрации IgM и IgG к окисленному кардиолипину снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, а низкий уровень антител к окисленному кардиолипину повышает риск их развития, поэтому они признаны новыми маркерами сердечно-сосудистого риска [31]. Интересен тот факт, что иммунизация мышей пневмококком способствует замедлению атерогенеза наряду с одновременным увеличением продукции антител к фосфолипидам [32]. Важно отметить, что и пассивная и активная иммунизация фосфолипидами замедляет процесс атерогенеза у мышей [33]. Поэтому антитела к фосфолипидам признаны маркером защиты от развития атеросклероза, так же как и антитела к малоновому диальдегиду ЛПНП и окисленным ЛПНП. Механизмы, с помощью которых антитела к фосфолипидам улучшают течение атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, включают противовоспалительные эффекты, подавление действия воспалительных фосфолипидов [34], ингибирование поглощения окисленных ЛПНП через рецепторы-мусорщики [35] и предотвращение гибели клеток, индуцированной воспалительными фосфолипидами [36]. Выработка IgM к фосфолипидам вполне может противостоять развитию атеросклероза благодаря связыванию с уже погибшими и погибающими клетками в очагах поражения, повышению фагоцитоза и выведению провоспалительных соединений [37].

Иммуномодулирующие эффекты белков теплового шока. Белки теплового шока, особенно HSP60, а также предположительно HSP70 и HSP90 представляют собой еще одну потенциальную причину возникновения иммуновоспалительных реакций при сердечно-сосудистых заболеваниях, поскольку они обладают иммуногенными свойствами. Белок теплового шока HSP60 обнаруживается как в свежих, так и в старых атеросклеротических бляшках [38]. Иммуногенные реакции могут запускаться через

перекрестное реагирование белков теплового шока человеческого организма с аналогичными белками микроорганизмов, в частности HSP бактерий [39]. Клетки артериальной стенки продуцируют большое количество HSP в ответ на инфекцию, лихорадку, механический и окислительный стрессы, цитокины, тяжелые металлы, алкоголь или ингибиторы энергетического метаболизма [40]. При артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, каротидном атеросклерозе, инфаркте миокарда и ишемии уровень белков теплового шока в крови повышен. Уже создано первое поколение вакцин против атеросклероза на основе пептидов, полученных из apoB100 и белков теплового шока, которые показали многообещающие результаты в исследованиях на животных и в настоящее время готовятся к клиническим испытаниям на человеке [13].

Иммуномодулирующие эффекты возбудителей инфекции. Среди наиболее перспективных кандидатов, которые присутствуют в бляшках и в тоже время доказали способность вызывать атеросклероз в экспериментах на животных и имеют связь с заболеваниями у человека, следует отметить *Chlamydia pneumoniae*, *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Helicobacter pylori* и *Cytomegalovirus* [41]. К числу других инфекционных агентов, которые обсуждаются как возможные факторы развития сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза относятся ВИЧ, вирус Эпштейна–Барр, вирус гриппа, *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Borrelia* [42]. Недавно описан микробиом крови человека [43], а нарушение микробиоты крови в виде дисбаланса протеобактерий и последовательности бактериального гена 16S-рДНК, который является общим для подавляющего большинства бактерий, признано рядом исследователей независимым маркером риска сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Также существуют множественные доказательства нарушения микробиоты кишечника в развитии сердечно-сосудистой патологии [44].

Другие факторы воспаления, имеющие отношение к развитию атеросклероза. Повышенный уровень С-реактивного белка признан маркером риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний во многих исследованиях, хотя не ясно, может ли С-реактивный белок играть иницирующую роль [45]. Кроме того, роль цитокинов (IL-6 и др.), а также значение повышенного уровня окисленных ЛПНП изучались во многих исследованиях по атерогенезу. Другая группа воспалительных соединений, таких как лейкотриены, также обнаруживается в развитых атеросклеротических бляшках [46].

Пациенты, страдающие аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, ревматоидным артритом и др.), имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний независимо от действия традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [47–50]. Согласно Фрамингемскому исследованию у больных системной красной волчанкой риск возникновения сердечно-сосудистой патологии увеличился в 50 раз [51]. В дополнение к иммунным реакциям, описанным для интимы, обнаружены новые аспекты иммунных механизмов при атеросклерозе, при этом особое значение придается воспалению адвентиции кровозилиянию в интимае [52, 53].

Генетически детерминированные иммуновоспалительные реакции сердечно-сосудистые заболевания. Развитие атеросклероза ассоциировано с полиморфизмом более 400 генов [54], в том числе некоторых генов, регулирующих воспаление. В частности, на развитие атеросклероза влияет полиморфизм гена 5-липоксигеназы, кодирующего производство лейкотриенов [55]. Так, лица с аллельными вариантами этого гена имеют более высокие показатели толщины комплекса интима-медиа и повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Кроме того, полиморфизм гена 5-липоксигеназы ассоциирован с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [56, 57]. Была продемонстрирована связь между полиморфизмом гена лимфотоксина- α , также известного как ген TNF- β , с возникновением инфаркта миокарда [58], однако эти данные не удалось воспроизвести в более поздних исследованиях [59, 60]. В исследованиях, изучавших

связь полиморфизма гена TNF- α с развитием ишемической болезни сердца, были получены противоречивые результаты [60, 61]. Некоторые аллельные варианты генов HLA (Human Leucocyte Antigens) II класса ассоциированы с риском развития сахарного диабета 1-го типа, аутоиммунных заболеваний, а также повышенной восприимчивостью к инфекционным заболеваниям, поэтому полиморфизм генов HLA вполне может влиять на развитие сердечно-сосудистой патологии [62]. Полиморфизм системы HLA по локусам HLA-A, HLA-B и HLA-C оказывает влияние на предрасположенность к развитию ишемической болезни сердца, в том числе к инфаркту миокарда. Присутствие в фенотипе некоторых антигенов HLA способно изменить риск развития ишемической болезни сердца при наличии или отсутствии таких факторов риска, как артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, наследственная отягощенность и курение [63].

Выводы. Накоплено множество доказательств того, что в основе развития атеросклероза лежат иммуновоспалительные реакции, запускаемые окисленными ЛПНП и/или родственными к ним соединениями, гибелью клеток, белками теплового шока, возбудителями инфекции, наличием в анамнезе хронических аутоиммунных заболеваний, воспалением адвентиции, кровозилиянием в интимае, снижением продукции противоатерогенных антител и др. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности совершенствования подходов к диагностике, лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний с учетом нового понимания механизмов развития атеросклероза.

Литература

1. Grundtman C., Wick G. The autoimmune concept of atherosclerosis // *Curr. Opin. Lipidol.*— 2011.— № 5.— P. 327–334.
2. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // *Eur. Heart J.*— 2014.— Vol. 35, № 42.— P. 2950–2959.
3. Global status report on noncommunicable diseases 2014.— Geneva: World Health Organization, 2014 — URL: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (дата обращения 26.01.2016).
4. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease // *BMC Med.*— 2013.— № 11.— P. 117–125.
5. Bobryshev Y.V., Andreeva E.R., Mikhailova I.A., Andrianova I.V., Moiseyevich M.M., Khapchaev S., Agapov I.I., Sobenin I.A., Lusta K.A., Orekhov A.N. Correlation between lipid deposition, immune-inflammatory cell content and MHC class II expression in diffuse intimal thickening of the human aorta // *Atherosclerosis.*— 2011.— Vol. 219, № 1.— P. 171–183.
6. Ketelhuth D.F., Hansson G.K. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis // *Circ. Res.*— 2016.— Vol. 118, № 4.— P. 668–678.
7. Virella G., Colglazier J., Chassereau C., Hunt K.J., Baker N.L., Lopes-Virella M.F. Immunoassay of modified forms of human low density lipoprotein in isolated circulating immune complexes // *J. Immunoassay Immunochem.*— 2013.— Vol. 34, № 1.— P. 61–74.
8. Parthasarathy S., Raghavamenon A., Carelnabi M.O., Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein // *Methods. Mol. Biol.*— 2010.— № 610.— P. 403–417.

9. Babakr A.T., Elsheikh O.M., Almarzouki A.A., Assiri A.M., Abdalla B.E., Zaki H.Y., Fatani S.H., Nour Eldin E.M. Relationship between oxidized low-density lipoprotein antibodies and obesity in different glycemic situations // *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.*— 2014.— № 7.— P. 513–520.
10. Matsuura E., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Turiel M., Lopez L.R., Nurmohamed M.T. Is atherosclerosis an autoimmune disease? // *BMC Med.*— 2014.— № 12.— P. 47–52.
11. Zhang J., Wang D., He S. Roles of antibody against oxygenized low density lipoprotein in atherosclerosis: recent advances // *Int. J. Clin. Exp. Med.*— 2015.— № 8.— P. 11922–11929.
12. Nilsson J., Fredrikson G.N., Schioppa A., Shah P.K., Jansson B., Carlsson R. Oxidized LDL antibodies in treatment and risk assessment of atherosclerosis and associated cardiovascular disease // *Curr. Pharm. Des.*— 2007.— Vol. 13, № 10.— P. 1021–1030.
13. Nilsson J., Wågren M., Shah P.K. Vaccines against atherosclerosis // *Expert. Rev. Vaccines.*— 2013.— № 3.— P. 311–321.
14. Ketelhuth D.F., Rios F.J., Wang Y., Liu H., Johansson M.E., Fredrikson G.N., Hedin U., Gidlund M., Nilsson J., Hansson G.K., Yan Z.Q. Identification of a danger-associated peptide from apolipoprotein B100 (ApoBDS-1) that triggers innate proatherogenic responses // *Circulation.*— 2011.— Vol. 124, № 22.— P. 2433–2443.
15. Greig F.H., Kennedy S., Spickett C.M. Physiological effects of oxidized phospholipids and their cellular signaling mechanisms in inflammation // *Free Radic. Biol. Med.*— 2012.— № 52.— P. 266–280.
16. Kobayashi K., Matsuura E., Liu Q., Furukawa J., Kaihara K., Inagaki J., Atsumi T., Sakairi N., Yasuda T., Voelker D.R., Koike T. A specific ligand for beta(2)-glycoprotein I mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages // *J. Lipid Res.*— 2001.— Vol. 42, № 5.— P. 697–709.
17. Kobayashi K., Kishi M., Atsumi T., Bertolaccini M.L., Makino H., Sakairi N., Yamamoto I., Yasuda T., Khamashta M.A., Hughes G.R., Koike T., Voelker D.R., Matsuura E. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen // *J. Lipid Res.*— 2003.— Vol. 44, № 4.— P. 716–726.
18. Lopez L.R., Simpson D.F., Hurley B.L., Matsuura E. OxLDL/beta2GPI complexes and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and antiphospholipid syndrome: pathogenic implications for vascular involvement // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*— 2005.— Vol. 1051.— P. 313–322.
19. Greco T.P., Conti-Kelly A.M., Anthony J.R., Greco T. Jr., Doyle R., Boisen M., Kojima K., Matsuura E., Lopez L.R. Oxidized-LDL/beta(2)-glycoprotein I complexes are associated with disease severity and increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes // *Am. J. Clin. Pathol.*— 2010.— Vol. 133, № 5.— P. 737–743.
20. Atout R., Karabina S.A., Dollet S., Carreras M., Payré C., André P., Lambeau G., Lotteau V., Ninio E., Perrin-Cocon L. Human group X secreted phospholipase A2 induces dendritic cell maturation through lipoprotein-dependent and -independent mechanisms // *Atherosclerosis.*— 2012.— Vol. 222.— P. 367–374.
21. Gonçalves I., Edsfeldt A., Ko N.Y., Grufman H., Berg K., Björkbacka H., Nitulescu M., Persson A., Nilsson M., Prehn C., Adamski J., Nilsson J. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2012.— № 32.— P. 1505–1512.
22. Frostegard J., Huang Y.H., Ronnelid J. Platelet-activating factor and oxidized LDL induce immune activation by a common mechanism // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 1997.— № 17.— P. 963–968.
23. Miller Y.I., Choi S.H., Wiesner P. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity // *Circ. Res.*— 2011.— Vol. 108, № 2.— P. 235–248.
24. Atout R., Karabina S.A., Dollet S., Carreras M., Payré C., André P., Lambeau G., Lotteau V., Ninio E., Perrin-Cocon L. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis // *Clin. Exp. Immunol.*— 2015.— Vol. 179, № 2.— P. 173–187.
25. Frostegard J., Wu R., Giscombe R., Holm G., Lefvert A.K., Nilsson J. Induction of T-cell activation by oxidized low density lipoprotein // *Arterioscler. Thromb.*— 1992.— № 12.— P. 461–467.
26. Iyer S.S., Pulsikens W.P., Sadler J.J., Butter L.M., Teske G.J., Ulland T.K., Eisenbarth S.C., Florquin S., Flavell R.A., Leemans J.C., Sutterwala F.S. Necrotic cells trigger a sterile inflammatory response through the Nlrp3 inflammasome // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 2009.— Vol. 106, № 48.— P. 20388–20393.
27. Zheng Y., Gardner S.E., Clarke M.C. Cell death, damage-associated molecular patterns, and sterile inflammation in cardiovascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2011.— № 31.— P. 2781–2786.
28. Frostegard J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2005.— Vol. 25, № 9.— P. 1776–1785.
29. Anania C., Gustafsson T., Hua X., Su J., Vikström M., de Faire U., Heimbürger M., Jogestrand T., Frostegard J. Increased prevalence of vulnerable atherosclerotic plaques and low levels of natural IgM antibodies against phosphorylcholine in patients with systemic lupus erythematosus // *Arthritis. Res. Ther.*— 2010.— Vol. 12, № 6.— P. 214.
30. Frostegard J. Low level natural antibodies against phosphorylcholine: a novel risk marker and potential mechanism in atherosclerosis and cardiovascular disease // *Clin. Immunol.*— 2010.— Vol. 134.— P. 47–54.

31. Su J., Hua X., Vikström M., Leander K., Gigante B., Hellenius M.L., de Faire U., Frostegård J. Low levels of IgM antibodies to oxidized cardiolipin increase and high levels decrease risk of cardiovascular disease among 60-year olds: a prospective study // *BMC Cardiovasc. Disord.*— 2013.— Vol. 13.— doi: 10.1186/1471-2261-13-1.
32. Binder C.J., Hörrkö S., Dewan A., Chang M.K., Kieu E.P., Goodyear C.S., Shaw P.X., Palinski W., Witztum J.L., Silverman G.J. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL // *Nat. Med.*— 2003.— Vol. 9.— P. 736–743.
33. Caligiuri G., Khallou-Laschet J., Vandaele M., Gaston A.T., Delignat S., Mandet C., Kohler H.V., Kaveri S.V., Nicoletti A. Phosphorylcholine-targeting immunization reduces atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2007.— Vol. 50.— P. 540–546.
34. Su J., Hua X., Concha H., Svenungsson E., Cederholm A., Frostegård J. Natural antibodies against phosphorylcholine as potential protective factors in SLE // *Rheumatology (Oxford)*.— 2008.— Vol. 47, № 10.— P. 144–150.
35. De Faire U., Su J., Hua X., Frostegård A., Halldin M., Hellenius M.L., Wikström M., Dahlbom I., Grönlund H., Frostegård J. Low levels of IgM antibodies to phosphorylcholine predict cardiovascular disease in 60-year old men: effects on uptake of oxidized LDL in macrophages as a potential mechanism // *J. Autoimmun.*— 2010.— Vol. 34.— P. 73–79.
36. Fiskesund R., Su J., Vikström M., Faire U., Frostegård J. Phosphorylcholine antibodies of the Group I idiotype inhibit cell death and, at high levels, are strong protection markers for atherosclerosis development, particularly when combined with other antibodies against modified LDL // *Results Immunol.*— 2012.— № 2.— P. 13–18.
37. Gronwall C., Vas J., Silverman G.J. Protective roles of natural IgM antibodies // *Front. Immunol.*— 2012.— № 3.— P. 66.
38. Rossmann A., Henderson B., Heidecker B., Seiler R., Fraedrich G., Singh M., Parson W., Keller M., Grubeck-Loebenstien B., Wick G. T-cells from advanced atherosclerotic lesions recognize hHSP60 and have a restricted T-cell receptor repertoire // *Exp. Gerontol.*— 2008.— Vol. 43.— P. 229–237.
39. Knoflach M., Kiechl S., Mayrl B., Kind M., Gaston J.S., van der Zee R., Faggionato A., Mayr A., Willeit J., Wick G. T-cell reactivity against HSP60 relates to early but not advanced atherosclerosis // *Atherosclerosis*.— 2007.— Vol. 195.— P. 333–338.
40. Lamb D.J., El-Sankary W., Ferns G.A. Molecular mimicry in atherosclerosis: a role for heat shock proteins in immunization // *Atherosclerosis*.— 2003.— Vol. 167, № 2.— P. 177–185.
41. Rosenfeld M.E., Campbell L.A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis // *Thromb. Haemost.*— 2011.— Vol. 106, № 5.— P. 858–867.
42. Amar J., Lange C., Payros G., Garret C., Chabo C., Lantieri O., Courtney M., Marre M., Charles M.A., Balkau B., Burcelin R. Blood microbiotadysbiosis is associated with the onset of cardiovascular events in a large general population: the D.E.S.I.R. Study // *PLoS One*.— 2013.— № 8.— doi: 10.1371/journal.pone.0054461.
43. Amar J., Serino M., Lange C., Chabo C., Iacovoni J., Mondot S., Lepage P., Klopp C., Mariette J., Bouchez O., Perez L., Courtney M., Marre M., Klopp P., Lantieri O., Doré J., Charles M., Balkau B., Burcelin R. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept // *Diabetologia*.— 2011.— Vol. 54, № 12.— P. 3055–3061.
44. Лобзин Ю.В., Авдеева М.В., Сидоренко С.В., Лучкевич В.С. Дисбаланс кишечной микробиоты как фактор риска развития кардиометаболических заболеваний // *Журнал инфектологии*.— 2014.— № 4.— С. 12–18.
45. Закирова Н.Э., Хафизов Н.Х., Карамова И.М. Иммуновоспалительные реакции при ишемической болезни сердца // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*.— 2007.— № 2.— С. 16–19.
46. Haeggstrom J.Z., Funk C.D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease // *Chem. Rev.*— 2011.— Vol. 111.— P. 5866–5898.
47. Skaggs B.J., Hahn B.H., McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE—mechanisms and management // *Nat. Rev. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 8, № 4.— P. 214–223.
48. Zeller C.B., Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors // *Curr. Cardiol. Rev.*— 2008.— № 4.— P. 116–122.
49. Kaplan M.J. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment // *Rheum. Dis. Clin. North Am.*— 2010.— № 36.— P. 405–426.
50. Tyrrell P.N., Beyene J., Feldman B.M., McCrindle B.W., Silverman E.D., Bradley T.J. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness a systematic review and meta-analysis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2010.— Vol. 30.— P. 1014–1026.
51. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E., Conte C.G., Medsger T.A. Jr., Jansen-McWilliams L., D'Agostino R.B., Kuller L.H. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study // *Am. J. Epidemiol.*— 1997.— Vol. 145.— P. 408–415.
52. Moos M.P., John N., Gräbner R., Nossmann S., Günther B., Vollandt R., Funk C.D., Kaiser B., Habenicht A.J. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2005.— Vol. 25.— P. 2386–2391.

53. Falk E., Nakano M., Bentzon J.F., Finn A.V., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view // *Eur. Heart J.*— 2013.— Vol. 34.— P. 719–728.
54. Doevandans P.A., Jukema W., Spiering W. Molecular genetics and gene expression in atherosclerosis // *Int. J. Cardiol.*— 2001.— Vol. 80.— P. 161–172.
55. Mehrabian M., Allayee H., Wong J. Identification of 5-lipoxygenase as a major gene contributing to atherosclerosis susceptibility in mice // *Circ. Res.*— 2002.— Vol. 91.— P. 120–126.
56. Helgadottir A., Manolescu A., Thorleifsson G. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke // *Nat. Genet.*— 2004.— Vol. 36.— P. 233–239.
57. Lotzer K., Funk C.D., Habenicht A.J. The 5-lipoxygenase pathway in arterial wall biology and atherosclerosis // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2005.— Vol. 1736.— P. 30–37.
58. Ozaki K., Ohnishi Y., Iida A. Functional SNP synthelipotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction // *Nat. Genet.*— 2002.— Vol. 32.— P. 650–654.
59. Yamada A., Ichihara S., Murase Y. Lack of association of polymorphisms of the lymphotoxin alpha gene with myocardial infarction in Japanese // *J. Mol. Med.*— 2004.— Vol. 82.— P. 477–483.
60. Koch W., Kastrati A., Bottiger C. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction // *Atherosclerosis.*— 2001.— Vol. 159.— P. 137–144.
61. Elghannam H., Tavackoli S., Ferlic L. A prospective study of genetic markers of susceptibility to infection and inflammation, and the severity, progression and regression of coronary atherosclerosis and its response to therapy // *J. Mol. Med.*— 2000.— Vol. 78.— P. 562–568.
62. Dzau V.J., Liew C. Cardiovascular genetics and genomics for the cardiologist.— USA, 2007.— 329 p.
63. Александрова Н.Л. Антигены системы HLA и факторы риска ишемической болезни сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.06 / Александрова Наталия Леонидовна.— Саратов, 1995.— 22 с.

References

1. Grundtman C., Wick G. The autoimmune concept of atherosclerosis, *Curr. Opin. Lipidol.*, 2011, No. 5, pp. 327–334.
2. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update, *Eur. Heart J.*, 2014, vol. 35, No. 42, pp. 2950–2959.
3. *Global status report on noncommunicable diseases 2014*, Geneva: World Health Organization, 2014, URL: <http://www.who.int/nmh/publications/sncd-status-report-2014/en> (data obrashheniya 26.01.2016).
4. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease, *BMC Med.*, 2013, No. 11, pp. 117–125.
5. Bobryshev Y.V., Andreeva E.R., Mikhailova I.A., Andrianova I.V., Moiseyev M.M., Khapchaev S., Agapov I.I., Sobenin I.A., Lusta K.A., Orekhov A.N. Correlation between lipid deposition, immune-inflammatory cell content and MHC class II expression in diffuse intimal thickening of the human aorta, *Atherosclerosis*, 2011, T. 219, No. 1, pp. 171–183.
6. Ketelhuth D.F., Hansson G.K. Adaptive Response of T and B Cells in Atherosclerosis, *Circ. Res.*, 2016, vol. 118, No. 4, pp. 668–678.
7. Virella G., Colglazier J., Chassereau C., Hunt K.J., Baker N.L., Lopes-Virella M.F. Immunoassay of modified forms of human low density lipoprotein in isolated circulating immune complexes, *J. Immunoassay Immunochem.*, 2013, vol. 34, No. 1, pp. 61–74.
8. Parthasarathy S., Raghavamenon A., Garelnabi M. O., Santanam N. Oxidized low-density lipoprotein, *Methods. Mol. Biol.*, 2010, No. 610, pp. 403–417.
9. Babakr A.T., Elsheikh O.M., Almarzouki A.A., Assiri A.M., Abdalla B.E., Zaki H.Y., Fatani S.H., NourEldin E.M. Relationship between oxidized low-density lipoprotein antibodies and obesity in different glycemic situations Diabetes, *Metab. Syndr. Obes.*, 2014, No. 7, pp. 513–520.
10. Matsuura E., Atzeni F., Sarzi-Puttini P., Turiel M., Lopez L.R., Nurmohamed M.T. Is atherosclerosis an autoimmune disease? *BMC Med.*, 2014, No. 12, pp. 47–52.
11. Zhang J., Wang D., He S. Roles of antibody against oxygenized low density lipoprotein in atherosclerosis: recent advances, *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, No. 8, pp. 11922–11929.
12. Nilsson J., Fredrikson G.N., Schiopu A., Shah P.K., Jansson B., Carlsson R. Oxidized LDL antibodies in treatment and risk assessment of atherosclerosis and associated cardiovascular disease, *Curr. Pharm. Des.*, 2007, vol. 13, No. 10, pp. 1021–1030.
13. Nilsson J., Wigren M., Shah P.K. Vaccines against atherosclerosis, *Expert. Rev. Vaccines.*, 2013, No. 3, pp. 311–321.
14. Ketelhuth D.F., Rios F.J., Wang Y., Liu H., Johansson M.E., Fredrikson G.N., Hedin U., Gidlund M., Nilsson J., Hansson G.K., Yan Z.Q. Identification of a danger-associated peptide from apolipoprotein B100 (ApoBDS-1) that triggers innate proatherogenic responses, *Circulation*, 2011, vol. 124, No. 22, pp. 2433–2443.
15. Greig F. H., Kennedy S., Spickett C. M. Physiological effects of oxidized phospholipids and their cellular signaling mechanisms in inflammation, *Free Radic. Biol. Med.*, 2012, No. 52, pp. 266–280.

16. Kobayashi K., Matsuura E., Liu Q., Furukawa J., Kaihara K., Inagaki J., Atsumi T., Sakairi N., Yasuda T., Voelker D.R., Koike T. A specific ligand for beta(2)-glycoprotein I mediates autoantibody-dependent uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages, *J. Lipid Res.*, 2001, vol. 42, No. 5, pp. 697–709.
17. Kobayashi K., Kishi M., Atsumi T., Bertolaccini M.L., Makino H., Sakairi N., Yamamoto I., Yasuda T., Khamashta M.A., Hughes G.R., Koike T., Voelker D.R., Matsuura E. Circulating oxidized LDL forms complexes with beta2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen, *J. Lipid Res.*, 2003, vol. 44, No. 4, pp. 716–726.
18. Lopez L. R., Simpson D. F., Hurley B. L., Matsuura E. OxLDLbeta2GPI complexes and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and antiphospholipid syndrome: pathogenic implications for vascular involvement, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2005, vol. 1051, pp. 313–322.
19. Greco T. P., Conti-Kelly A. M., Anthony J. R., Greco T. Jr., Doyle R., Boisen M., Kojima K., Matsuura E., Lopez L. R. Oxidized-LDL beta(2)-glycoprotein I complexes are associated with disease severity and increased risk for adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes, *Am. J. Clin. Pathol.*, 2010, vol. 133, No. 5, pp. 737–743.
20. Atout R., Karabina S.A., Dollet S., Carreras M., Payré C., André P., Lambeau G., Lotteau V., Ninio E., Perrin-Cocon L. Human group X secreted phospholipase A2 induces dendritic cell maturation through lipoprotein-dependent and independent mechanisms, *Atherosclerosis*, 2012, vol. 222, pp. 367–374.
21. Gonçalves I., Edsfeldt A., Ko N.Y., Grufman H., Berg K., Björkbacka H., Nitulescu M., Persson A., Nilsson M., Prehn C., Adamski J., Nilsson J. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012, No. 32, pp. 1505–1512.
22. Frostegard J., Huang Y.H., Ronnelid J. Platelet-activating factor and oxidized LDL induce immune activation by a common mechanism, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1997, No. 17, pp. 963–968.
23. Miller Y.I., Choi S.H., Wiesner P. Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity, *Circ. Res.*, 2011, vol. 108, No. 2, pp. 235–248.
24. Atout R., Karabina S.A., Dollet S., Carreras M., Payré C., André P., Lambeau G., Lotteau V., Ninio E., Perrin-Cocon L. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis, *Clin. Exp. Immunol.*, 2015, vol. 179, No. 2, pp. 173–187.
25. Frostegard J., Wu R., Giscombe R., Holm G., Lefvert A.K., Nilsson J. Induction of T-cell activation by oxidized low density lipoprotein, *Arterioscler. Thromb.*, 1992, No. 12, pp. 461–467.
26. Iyer S.S., Pulsikens W.P., Sadler J.J., Butter L.M., Teske G.J., Ulland T.K., Eisenbarth S.C., Florquin S., Flavell R.A., Leemans J.C., Sutterwala F.S. Necrotic cells trigger a sterile inflammatory response through the Nlrp3 inflammasome, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, vol. 106, No. 48, pp. 20388–20393.
27. Zheng Y., Gardner S. E., Clarke M. C. Cell death, damage-associated molecular patterns, and sterile inflammation in cardiovascular disease, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2011, No. 12, pp. 2781–2786.
28. Frostegard J. Atherosclerosis in patients with autoimmune disorders, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, vol. 25, No. 9, pp. 1776–1785.
29. Anania C., Gustafsson T., Hua X., Su J., Vikström M., de Faire U., Heimbürger M., Jogestrand T., Frostegard J. Increased prevalence of vulnerable atherosclerotic plaques and low levels of natural IgM antibodies against phosphorylcholine in patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis. Res. Ther.*, 2010, vol. 12, No. 6, p. 214.
30. Frostegard J. Low level natural antibodies against phosphorylcholine: a novel risk marker and potential mechanism in atherosclerosis and cardiovascular disease, *Clin. Immunol.*, 2010, vol. 134, R. 47–54.
31. Su J., Hua X., Vikström M., Leander K., Gigante B., Hellenius M.L., de Faire U., Frostegard J. Low levels of IgM antibodies to oxidized cardiolipin increase and high levels decrease risk of cardiovascular disease among 60-year olds: a prospective study BMC, *Cardiovasc. Disord.*, 2013, vol. 13, doi: 10.1186/1471-2261-13-1.
32. Binder C.J., Hörrkö S., Dewan A., Chang M.K., Kieu E.P., Goodyear C.S., Shaw P.X., Palinski W., Witztum J.L., Silverman G.J. Pneumococcal vaccination decreases atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between *Streptococcus pneumoniae* and oxidized LDL, *Nat. Med.*, 2003, vol. 9, pp. 736–743.
33. Caligiuri G., Khallou-Laschet J., Vandaele M., Gaston A.T., Delignat S., Mandet C., Kohler H.V., Kaveri S. V., Nicoletti A. Phosphorylcholine-targeting immunization reduces atherosclerosis, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2007, vol. 50, pp. 540–546.
34. Su J., Hua X., Concha H., Svenungsson E., Cederholm A., Frostegård J. Natural antibodies against phosphorylcholine as potential protective factors in SLE, *Rheumatology (Oxford)*, 2008, vol. 47, No. 10, pp. 144–150.
35. De Faire U., Su J., Hua X., Frostegård A., Halldin M., Hellenius M.L., Wikström M., Dahlbom I., Grönlund H., Frostegård J. Low levels of IgM antibodies to phosphorylcholine predict cardiovascular disease in 60-year old men: effects on uptake of oxidized LDL in macrophages as a potential mechanism, *J. Autoimmun.*, 2010, vol. 34, pp. 73–79.
36. Fiskesund R., Su J., Vikström M., Faire U., Frostegård J. Phosphorylcholine antibodies of the Group I idiootype inhibit cell death and, at high levels, are strong protection markers for atherosclerosis development, particularly when combined with other antibodies against modified LDL, *Results Immunol.*, 2012, No. 2, pp. 13–18.

37. Gronwall C., Vas J., Silverman G.J. Protective roles of natural IgM antibodies, *Front. Immunol.*, 2012, No. 3, pp. 66.
38. Rossmann A., Henderson B., Heidecker B., Seiler R., Fraedrich G., Singh M., Parson W., Keller M., Grubeck-Loebenstien B., Wick G. T-cells from advanced atherosclerotic lesions recognize hHSP60 and have a restricted T-cell receptor repertoire, *Exp. Gerontol.*, 2008, vol. 43, pp. 229–237.
39. Knoflach M., Kiechl S., Mayrl B., Kind M., Gaston J. S., van der Zee R., Faggionato A., Mayr A., Willeit J., Wick G. T-cell reactivity against HSP60 relates to early but not advanced atherosclerosis, *Atherosclerosis*, 2007, vol. 195, pp. 333–338.
40. Lamb D.J., El-Sankary W., Ferns G.A. Molecular mimicry in atherosclerosis: a role for heat shock proteins in immunization, *Atherosclerosis*, 2003, vol. 167, No. 2, pp. 177–185.
41. Rosenfeld M.E., Campbell L.A. Pathogens and atherosclerosis: update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis, *Thromb. Haemost.*, 2011, vol. 106, No. 5, pp. 858–867.
42. Amar J., Lange C., Payros G., Garret C., Chabo C., Lantieri O., Courtney M., Marre M., Charles M. A., Balkau B., Burcelin R. Blood microbiotadysbiosis is associated with the onset of cardiovascular events in a large general population: the D.E.S.I.R. Study, *PLoSOne*, 2013, No. 8, doi: 10.1371/journal.pone.0054461.
43. Amar J., Serino M., Lange C., Chabo C., Iacovoni J., Mondot S., Lepage P., Klopp C., Mariette J., Bouchez O., Perez L., Courtney M., Marre M., Klopp P., Lantieri O., Doré J., Charles M., Balkau B., Burcelin R. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: evidence for a concept, *Diabetologia*, 2011, vol. 54, No. 12, pp. 3055–3061.
44. Lobzin Yu.V., Avdeeva M.V., Sidorenko S.V., Luchkevich V.S. Disbalans kishhechnoj mikrobioty' kak faktor riska razvitiya kardiometabolicheskix zabolevanij, *Zhurnal infektologii*, 2014, No. 4, pp. 12–18.
45. Zakirova N.E., Xafizov N.X., Karamova I.M. Immunovospalitel'ny'e reakcii pri ishemicheskoj bolezni serdca, *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2007, No. 2, pp. 16–19.
46. Haeggstrom J.Z., Funk C.D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease, *Chem. Rev.*, 2011, vol. 111, pp. 5866–5898.
47. Skaggs B.J., Hahn B.H., McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE—mechanisms and management, *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2012, vol. 8, No. 4, pp. 214–223.
48. Zeller C.B., Appenzeller S. Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: the role of traditional and lupus related risk factors, *Curr. Cardiol. Rev.*, 2008, No. 4, pp. 116–122.
49. Kaplan M.J. Cardiovascular complications of rheumatoid arthritis: assessment, prevention, and treatment, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2010, No. 36, pp. 405–426.
50. Tyrrell P.N., Beyene J., Feldman B.M., McCrindle B.W., Silverman E.D., Bradley T.J. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness a systematic review and meta-analysis, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010, vol. 30, pp. 1014–1026.
51. Manzi S., Meilahn E.N., Rairie J.E., Conte C.G., Medsger T.A. Jr., Jansen-McWilliams L., D'Agostino R.B., Kuller L.H. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study, *Am. J. Epidemiol.*, 1997, vol. 145, pp. 408–415.
52. Moos M.P., John N., Gräbner R., Nossmann S., Günther B., Vollandt R., Funk C.D., Kaiser B., Habenicht A.J. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, vol. 25, pp. 2386–2391.
53. Falk E., Nakano M., Bentzon J. F., Finn A. V., Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view, *Eur. Heart J.*, 2013, vol. 34, pp. 719–728.
54. Doevendans P. A., Jukema W., Spiering W. Molecular genetics and gene expression in atherosclerosis, *Int. J. Cardiol.*, 2001, vol. 80, pp. 161–172.
55. Mehrabian M., Allayee H., Wong J. Identification of 5-lipoxygenase as a major gene contributing to atherosclerosis susceptibility in mice, *Circ. Res.*, 2002, vol. 91, pp. 120–126.
56. Helgadottir A., Manolescu A., Thorleifsson G. The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke, *Nat. Genet.*, 2004, vol. 36, pp. 233–239.
57. Lotzer K., Funk C.D., Habenicht A.J. The 5-lipoxygenase pathway in arterial wall biology and atherosclerosis, *Biochim. Biophys. Acta*, 2005, vol. 1736, pp. 30–37.
58. Ozaki K., Ohnishi Y., Iida A. Functional SNP synthelphotoxin-alpha genethatare associated with susceptibility to myocardial infarction, *Nat. Genet.*, 2002, vol. 32, pp. 650–654.
59. Yamada A., Ichihara S., Murase Y. Lack of association of polymorphisms of the lymphotoxin alpha gene with myocardial infarction in Japanese, *J. Mol. Med.*, 2004, vol. 82, pp. 477–483.
60. Koch W., Kastrati A., Bottiger C. Interleukin-10 and tumor necrosis factor gene polymorphisms and risk of coronary artery disease and myocardial infarction, *Atherosclerosis*, 2001, vol. 159, pp. 137–144.

61. Elghannam H., Tavackoli S., Ferlic L. A prospective study of genetic markers of susceptibility to infection and inflammation, and the severity, progression and regression of coronary atherosclerosis and its response to therapy, *J. Mol. Med.*, 2000, vol. 78, pp. 562–568.
62. Dzau V.J., Liew C. *Cardiovascular genetics and genomics for the cardiologist*, USA, 2007, 329 p.
63. Aleksandrova N.L. *Antigeny' sistemy' HLA i faktory' riska is hemicheskoj bolezni serdca*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.06, Saratov, 1995, 22 s.

Поступила в редакцию: 7.02.2016 г.

Контакт: Авдеева Марина Владимировна, Lensk69@mail.ru

Сведения об авторах:

Щеглов Дмитрий Сергеевич — врач отделения ангиографии и эндовидеохирургии СПб ГБУЗ «Городская Марининская больница», Санкт-Петербург, 194104, Литейный проспект, д. 56, e-mail: shcheglovalar@mail.ru, тел.: +7 812 275-74-54;

Дуданов Иван Петрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой общей и факультетской хирургии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»; Руководитель Регионального сосудистого центра СПбГБУЗ Городская Марининская больница; e-mail: ipdudanov@gmail.com; тел. +7 921 189-30-42;

Щеглова Лариса Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2, e-mail: shcheglovalar@mail.ru, тел.: +7 812 275-73-84;

Авдеева Марина Владимировна — доктор медицинских наук, доцент кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, 194100, ул. Литовская, д. 2, e-mail: Lensk69@mail.ru, тел.: +7 812 275-73-84.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.821

ДИСТАНТНОЕ ВЛИЯНИЕ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ НА ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В МОЗГЕ

¹К. И. Павлов, ¹В. Н. Мухин, ²В. Г. Каменская, ¹В. М. Клименко¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия²Елецкий государственный университет им. И. А. Бунина, г. Елец, Россия

THE DISTANT INFLUENCE OF COPPER NANOPARTICLES ON ELECTROPHYSIOLOGICAL MANIFESTATIONS OF COGNITIVE PROCESS IN THE BRIAN

¹K. I. Pavlov, ¹V. N. Mukhin, ²V. G. Kamenskaya, ¹V.M. Klimenko¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia²Bunin Yelets State University, Yelets, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

В литературе представлены противоречивые данные о негативном и позитивном влиянии наночастиц при непосредственном их контакте с организмом животных и человека, но отсутствуют сведения о дистантном воздействии наночастиц. Цель исследования: изучить дистантное влияние наночастиц меди на электрофизиологические проявления когнитивных процессов — зрительных когнитивных вызванных потенциалов P300. Объектом исследования являлась группа студенток-добровольцев ($n=10$), средний возраст которых составил $25,9\pm 3,5$ года. Показано, что наночастицы меди дистантно влияют на количественные характеристики зрительных вызванных потенциалов: сокращаются латентности пиков P1 и N2 в правом центральном отведении, P3 и N3 в левом теменном отведении. Результаты исследования свидетельствуют об интенсификации когнитивных процессов восприятия и опознания, памяти и принятия решений по выделению значимых зрительных стимулов. **Ключевые слова:** наночастицы, нанопокртия, зрительные когнитивные вызванные потенциалы, P300, когнитивные функции.

Published data on negative and positive effects of nanoparticles immediately contacting human and animal organisms are inconsistent. No published data about the distant effects of nanoparticles are available. The objective of the present study was to examine the distant effects of copper nanoparticles on electrophysiological manifestations of cognitive processes assessed by P300 cognitive visually evoked potentials in 10 volunteers who were female students aged $25,9\pm 3,5$ years. Copper nanoparticles were found to distantly influence some quantitative parameters of visually evoked potentials: the latencies of peaks P1 and N2 were reduced when assessed via the right central lead, and of peaks P3 and N3, when assessed via the left parietal lead. The results suggests enhancement of the cognitive processes of perception, recognition, memorization, and decision making concerning the significance of visual stimuli.

Key words: nanoparticles, nanoenvelopes, visually evoked cognitive potentials, P300, cognitive functions.

Введение. Развитие нанотехнологий является одной из приоритетных задач фундаментальной и прикладной науки. Практическое применение нанотехнологий поставило задачу определения потенциального вреда наночастиц для здоровья человека.

В литературе представлены противоречивые данные о негативном и позитивном влиянии наночастиц на организм животных и человека, зависящем от типа химического элемента и его соединений, а также от тканей и органов, на которые распростра-

няются эти влияния [1–10]. Несмотря на значительное количество работ в данной области, механизмы воздействия наночастиц на живые системы до сих пор остаются малоизученными. Некоторые гипотезы основаны на взаимодействии наночастиц с внешними излучениями.

Показано, что фуллерен C₆₀ при освещении галогеновой лампой оказывает окислительное действие на культуры клеток MA-104, а при отсутствии освещения проявляет антиоксидантные свойства.

Предполагается, что при воздействии света повреждение и гибель клеток происходит за счет активных форм кислорода, генерируемых S_{60} [11]. Установлено уменьшение диаметра клеток стафилококка (*Staphylococcus aureus* 209 P) при комплексном влиянии наночастиц Fe_2O_3 и синего светодиодного (405 нм) излучения [12]. Доказано эффективное влияние комплексного использования суспензии наночастиц меди и лазерного излучения на процесс эпителизации ожоговой раны, инфицированной золотистым стафилококком [13].

Мы предполагаем, что физическим основанием подобных эффектов является способность наночастиц к пространственной самоорганизации под действием внешнего излучения. Этому есть подтверждения в ряде работ.

Установлено, что наночастицы способны к изменению пространственной конфигурации и самоорганизации в поле лазерного излучения оптического диапазона при определенном подборе частоты этого излучения [14]. Показано наличие электромагнитных эффектов поглощения, деполяризации и ослабления ультрафиолетового излучения суспензией наночастиц диоксида титана [15]. Обнаружено смещение максимума выхода рентгеновской флуоресценции в область больших углов при увеличении концентрации наночастиц железа в исследуемом образце, что может объясняться изменением отражающей способности наночастиц в зависимости от их концентрации [16]. Наночастицы в зависимости от своего типа, размеров и объема, нанесенные на катод, способны к изменениям спектра тепловой эмиссии [17].

Возможно, что механизм сочетанного влияния наночастиц и излучения на живые системы зависит от типа, размера, количества наночастиц, их пространственной конфигурации, спектральных характеристик внешнего электромагнитного излучения, падающего на наночастицы, и эффекта отраженного излучения с уже измененными частотно-амплитудными характеристиками.

В природе имеется множество источников электромагнитных излучений видимого и невидимого спектра. Опубликован ряд работ, в которых показана зависимость между параметрами ЭЭГ и сезонными изменениями земной и космической погоды, в том числе изменениями электромагнитной природы: освещения, цвета, геомагнитной и солнечной активности, широким спектром излучений дальнего космоса [18–25].

Можно допустить, что под воздействием искусственно созданных и природных электромагнитных излучений происходят изменения отражающих

свойств наноструктур, способных вызывать специфические физиологические эффекты, отличные от эффектов, вызываемых непосредственно природными излучениями. Однако это предположение до сих пор не находит прямых экспериментальных доказательств.

В литературе почти полностью отсутствуют работы, касающиеся дистантного влияния наночастиц на биоэлектрическую активность головного мозга и когнитивные функции человека. Однако показано, что предъявление испытуемым холста, покрытого наночастицами меди, сопровождается увеличением абсолютных значений мощности высокочастотных полос ЭЭГ (бета-1 и бета-2) в теменно-затылочных отведениях правого полушария в группе добровольцев [26].

Цель исследования: изучить влияние наночастиц меди на электрофизиологические проявления когнитивных процессов — зрительных когнитивных вызванных потенциалов P300.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлась группа испытуемых-добровольцев — студентов Института детства РГПУ им. А. И. Герцена ($n=10$) первого периода зрелого возраста от 23 до 34 лет ($25,9 \pm 3,5$ года) как более физиологически стабильного периода жизни женщины. Все испытуемые были праворукими.

На расстоянии 2,5 метра от испытуемых располагались две поверхности, покрытые наночастицами меди, различающиеся типами подложек. Это были картина, выполненная на холсте преимущественно в тонах красного цвета, и льняной холст серого цвета (без рисунка), которые предъявлялись в зависимости от серии исследования. Для сравнения добровольцам демонстрировались аналогичная картина и холст, но без нанопокрывтия. Визуальных органолептических различий между поверхностями с нанопокрывтием и без него не было. Размеры предъявляемых картин и холстов были одинаковыми и составляли 40×60 см. Длительность экспозиции стимульного материала составляла 15 мин, при этом испытуемым не предлагалось специально смотреть и сосредотачиваться на нем.

Нанесение нанослоев меди на картину и холст проводилось методом лазерной абляции, позволяющим получить неравномерное нанопокрывтие с отдельными изолированными кластерами.

Оценка влияния нанопокрывтия на когнитивные процессы производилась по изменению количественных характеристик зрительных когнитивных вызванных потенциалов (ЗКВП) P300. Когнитивные вызванные потенциалы рассматриваются как нейрофизиологические корреляты процессов, связанные с привлечением внимания к сти-

му, формированием ориентировочного рефлекса, возрастанием неопределенности ожидаемой ситуации, опознанием, принятием решения, ростом уверенности субъекта в правильности идентификации сигнального стимула, процессами оперативной памяти [27]. Они отражают нейрональные процессы на уровне различных структур мозга: неспецифических ядер таламуса, медиальной височной доли, гиппокампа, медиобазальных и корковых отделов лобных долей, теменных долей, ретикулярной формации ствола мозга [28, 29]. Таким образом, когнитивные, связанные с событиями потенциалы, отражают функциональную активность головного мозга и могут быть использованы как маркеры эффективности деятельности когнитивных функций: опознания, оперативной памяти и произвольного внимания [30].

Выбор зрительных вызванных потенциалов был обусловлен особенностями зрительного анализатора, способного обрабатывать около 90% всей поступающей в мозг информации.

Для регистрации ЗКВП использовался электроэнцефалограф-регистратор «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» модификация «Мини» (НПКФ Медиком МТД, г. Таганрог). Четыре пары активных электродов располагались по стандартной системе 10–20 в симметричных точках правого и левого полушария (F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2). Референтные электроды (A1, A2) прикреплялись за ушами в области сосцевидных отростков. Заземляющий электрод находился в точке Fz. Сопротивление электродов составляло 10–30 кОм. С помощью вертикальной окулограммы и компьютерной программы «Энцефалан» (версия — профессиональная, 2012) были автоматически выявлены и удалены глазодвигательные и мышечные артефакты (порог режекции — 100 мкВ).

Выделение ЗКВП было основано на распознавании значимых зрительных стимулов (вспышек света длительностью 0,1 мс; доля от общего количества стимулов — 20%) в серии незначимых зрительных стимулов (вспышек света длительностью 5 мс; доля от общего количества стимулов — 80%) более редких. Длительность паузы между стимулами — 1500 мс, общее количество предъявлений — 60. Испытуемых просили считать в уме количество распознанных значимых стимулов («odd-ball парадигма»). Во время регистрации ЗКВП испытуемые находились в положении сидя, в спокойном состоянии, с закрытыми глазами.

После регистрации проводился анализ латентностей (мс) и амплитуд (мкВ) основных компонентов ЗКВП для значимых стимулов: P1, N1, P2, N2, P3, N3. Эпоха анализа составляла 700 мс. Количество усреднений для значимых стимулов составляло 10–

15. Проанализировано 40 электроэнцефалограмм, время регистрации которых равномерно распределялось по всему периоду исследования. Для оценки текущего нервно-психического состояния использовался 8-цветовой тест М. Люшера.

С целью установления влияний наночастиц меди на проявления когнитивных функций проведен анализ сдвигов средних значений характеристик ЗКВП в группе добровольцев, находившихся сначала вблизи поверхности с нанопокрывтием, а затем вблизи поверхности без нанопокрывтия. Для оценки статистической значимости различий средних использовался критерий Вилкоксона. Эксперимент проведен дважды на одних и тех же группах добровольцев.

Для исключения влияния на результаты эксперимента времени регистрации (в сущности, внешних естественных сезонных погодных условий) и, вместе с тем, для выявления возможного взаимодействия фактора нанопокрывтия с внешними условиями проведена серия повторных экспериментов и, далее, дисперсионный анализ с повторными измерениями. В него были включены три фактора: нанопокрывтие, содержание изображения (картина или просто холст) и фактор времени проведения эксперимента.

Таким образом, проведены четыре серии регистрации ЗКВП, распределенные во времени следующим образом:

- 1-я серия проводилась с 19.02.2013 по 05.03.2013 г. и включала запись ЗКВП с предъявлением картины с нанопокрывтием;
- во 2-й серии (с 05.03.2013 по 29.03.2013 г.) при записи ЗКВП обследуемым предъявлялась такая же картина, как и в первой серии, но без нанопокрывтия;
- в 3-й серии (с 25.04.2013 по 20.05.2013 г.) добровольцам демонстрировался серый холст без рисунка, но с нанопокрывтием;
- в рамках 4-й серии (с 22.05.2013 по 11.06.2013 г.) предъявлялся серый холст без рисунка и без нанопокрывтия.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что при предъявлении картины с нанопокрывтием медью амплитуды пика N2 достоверно больше в обоих лобных отведениях (F4-A2, F3-A1) и в левом центральном отведении (C3-A1), чем при экспозиции аналогичной картины без нанопокрывтия (рис. 1).

Амплитуда пиков ЗКВП является количественной оценкой числа нейронов, вовлеченных в поддержание когнитивных функций [31]. Можно предположить, что нанопокрывтие, расположенное вблизи испытуемого, способствовало включению в ответ на зрительные стимулы большего количества нейронов [28, 32].

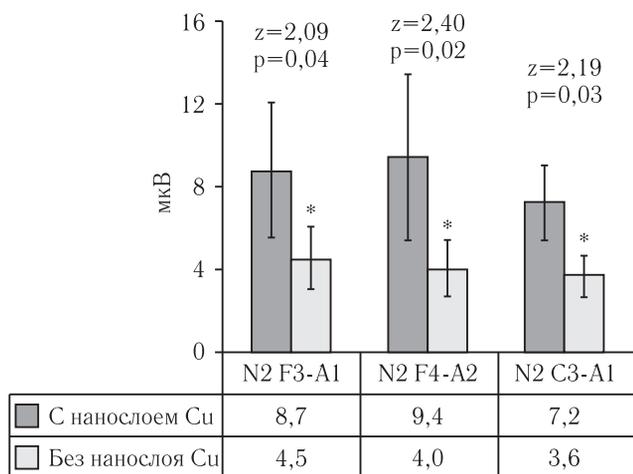


Рис. 1. Значения амплитуд пиков N2 зрительных когнитивных вызванных потенциалов P300 при предъявлении картин с нанопокрывтием и без нанопокрывтия.

Здесь и на рис. 2, 3: * — достоверные различия между среднегрупповыми значениями на уровне значимости $p < 0,05$, установленные по z-критерию Вилкоксона.

Показано, что при экспозиции холста с нанопокрывтием латентности пиков P1 и N2 в правом центральном отведении (C4-A2), P3 и N3 в левом теменном отведении (P3-A1) статистически значимо меньше, чем при предъявлении холста без нанопокрывтия (рис. 2).

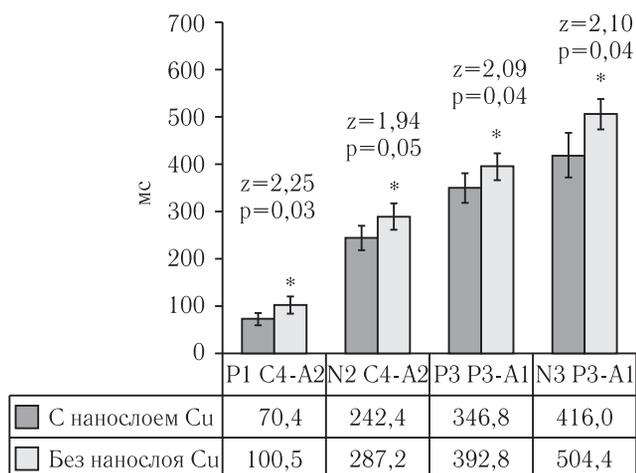


Рис. 2. Значения латентностей пиков P1, N2, P3, N3 зрительных когнитивных вызванных потенциалов P300 при предъявлении холстов с нанопокрывтием и без нанопокрывтия.

Сокращение латентности пиков ЗКВП свидетельствует о большей эффективности когнитивных функций [31]. Латентность пика P1 в литературе рассматривается как мера скорости восприятия информации, латентность пика N2 является маркером скорости первичного опознания и классификации предъявляемых стимулов, а латентности компонентов P3 и N3 связаны с процессами запоминания

информации о стимуле, его категоризации и принятием решения по поводу данного стимула [28].

Более короткая латентность пика P1 в правом центральном отведении, возможно, объясняется большей чувствительностью теменно-височных генераторов P300 к значимому стимулу при расположении вблизи нанопокрывтия [33, 34]. Можно предположить, что теменные доли с их системами связей между подкорковыми структурами функционируют в таком случае как единое целое, концентрируя все ведущие модальности и реализуя такую операцию мышления, как синтез.

Сокращение латентности пика P3 в левом теменном отведении может свидетельствовать о том, что расположение вблизи нанопокрывтия способствует активации структур лимбической системы, интенсификации когнитивных процессов восприятия и опознания, памяти и принятия решений по выделению значимых зрительных стимулов [35–37].

Эти выводы соответствуют результатам работ, в которых было показано увеличение абсолютной мощности ритмов бета-1 и бета-2, сопутствующее экспозиции холста с поверхностью, модифицированной наночастицами меди, что свидетельствует об активации коры головного мозга [26]. В частности, увеличение мощности в полосе бета-1, И. С. Никишеной и соавт. интерпретируется как показатель активации процессов внимания [38].

При предъявлении холста с нанопокрывтием амплитуда пиков P2 в правом теменном отведении и N3 в левом затылочном отведении достоверно меньше, а амплитуда пика N2 в правом теменном отведении больше в сравнении со значениями аналогичных пиков, полученных при экспозиции холста без нанопокрывтия (рис. 3).

По данным литературы, изменение комплекса P2-N2-P3 отражает деятельность медиальной поверхности нижних частей затылочных долей, вентромедиальной поверхности височных долей и связанной с ними лимбической системы [39].

Известно, что пик P2 является показателем качества работы селективного внимания, при котором значимый стимул подавляет нейрональную активность, вызванную незначимыми стимулами [40]. В свете этих данных уменьшение амплитуды пика P2, наблюдавшееся в нашем исследовании, может свидетельствовать об уменьшении числа активно функционирующих нейронов, вовлеченных в процессы селективного внимания.

Пик N2, согласно данным литературы, обычно регистрируется перед моторным ответом и связан с познавательными процессами отождествления стимула и выявления различий [41–44]. Наблюдав-

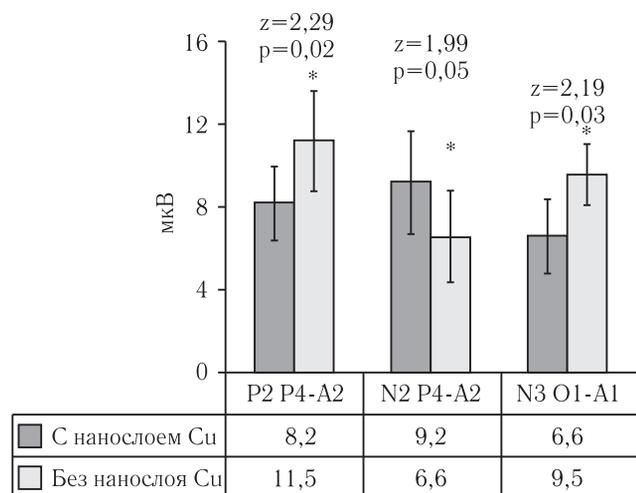


Рис. 3. Значения амплитуд пиков P2, N2, N3 зрительных когнитивных вызванных потенциалов P300 при предъявлении холстов с нанопокрывтием и без него.

шееся вблизи нанопокрывтия увеличение амплитуды пика N2 может свидетельствовать о вовлечении большого количества активно работающих нейронов на этапе опознания зрительных стимулов.

Наблюдавшееся вблизи нанопокрывтия снижение амплитуды пика N3 может свидетельствовать о замедлении обращения к системам памяти и процесса перевода информации из оперативной памяти в долговременную память [39]. Однако более вероятно, что этот эффект сопряжен со снятием излишнего напряжения и нормализацией психоэмоционального состояния испытуемых в момент обследования [45].

Обобщая описанные результаты, можно предположить, что при воздействии зрительных стимулов вблизи нанопокрывтия поддержание селективного внимания не требует большого числа возбужденных нейронов, тогда как на этапе опознания происходит увеличение количества возбужденных нервных клеток. Таким образом, обеспечивается высокая эффективность поддержания селективного внимания, не требующего значительных энергетических затрат нейрофизиологических ресурсов, в отличие от более сложной когнитивной функции — опознания, которая невозможна без активации большого числа нейронов. Вероятно, нанопокрывтие способно дистантно оптимизировать работу высших отделов головного мозга. При этом регулируется распределение числа задействованных нейронов, следствием чего является возрастание эффективности когнитивной деятельности.

Двухфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями показал, что выявленные различия параметров ЗКВП были вызваны именно фактором нанопокрывтия, а не изменением неконтролируемых условий внешней среды (фактор времени). Так, амплитуда пика N2 в левом центральном отве-

дении зависит только от фактора экспозиции картины ($F=5,21$; $\rho=0,05$); а от фактора демонстрации холста зависят амплитуды пика N2 в правом теменном отведении ($F=6,44$; $\rho=0,03$) и пика N3 в левом затылочном отведении ($F=12,70$; $\rho=0,006$).

Кроме того, результаты дисперсионного анализа показали, что фактор неконтролируемых условий внешней среды (т. е. времени проведения эксперимента) усиливает влияние фактора нанопокрывтия на амплитуду пика N2 в правом лобном отведении ($F=7,44$; $\rho=0,023$) при экспозиции картины и на латентность пика N2 в правом центральном отведении при экспозиции холста ($F=10,77$; $\rho=0,01$).

Таким образом, подтвержден факт выраженного дистантного воздействия самих наночастиц на количественные характеристики ЗКВП. Чувствительными к этому воздействию оказались процессы опознания стимулов и эмоциональное состояние испытуемых.

Удалось показать взаимодействие нанопокрывтия с естественными сезонными погодными изменениями. Наиболее чувствительными к сочетанному воздействию наночастиц и погодных факторов являются также когнитивные функции опознания зрительных стимулов.

Планируется проведение корреляционно-регрессионного анализа возможных связей между психофизиологическими показателями ЗКВП и факторами земной и космической погоды, имеющими электромагнитную природу, в каждой из экспериментальных серий.

Заключение. Вблизи плоской поверхности, покрытой слоем наночастиц меди, изменяются характеристики электрофизиологических проявлений когнитивных процессов — вызванные когнитивные зрительные потенциалы. В лобных и левом центральном отведениях увеличивается амплитуда пика N2. В правом центральном отведении уменьшается латентность пиков P1 и N2. В левом теменном отведении уменьшается латентность пиков P3 и N3. В правом теменном отведении увеличивается амплитуда пика N2, но уменьшается амплитуда пика P2. В левом затылочном отведении уменьшается амплитуда пика N3. Данные особенности электрической активности мозга могут свидетельствовать о влиянии слоя наночастиц на нейрональную активность, обусловленную опознанием и дифференциацией предъявляемых стимулов. Вероятно, происходят интенсификация когнитивных процессов восприятия и опознания, памяти и принятия решений по выделению значимых зрительных стимулов, уменьшение числа активно функционирующих нейронов, обеспечивающих селективное внимание, и нормализация психоэмоционального состояния испытуемых в момент обследования.

Предполагается, что влияние наночастиц на организм зависит от следующих факторов:

— внешнего электромагнитного излучения, падающего на наночастицы (видимой части спектра, инфракрасного, ультрафиолетового излучения и радиоизлучения);

— спектральных характеристик отраженного излучения с измененными частотно-амплитудными характеристиками;

— поглощательных и лучеиспускающих свойств нанопокрyтия, зависящих от площади стьюмального материала.

Влияние слоя наночастиц на биоэлектрическую активность мозга зависит от внешних условий, имеющих сезонную динамику.

Необходимы дальнейшие исследования механизмов влияния наночастиц и сезонных факторов внешней среды, модулирующих это влияние.

* * *

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации, 49/12 ГЭПЗН № 4.638.2011 на тему «Исследование влияния поверхностей с нанопокрyтиями на функциональные ресурсы участников образовательного процесса в высшей школе» (руководитель — В. Г. Каменская).

Литература

1. Чеканов А. В., Баранова О. А., Левин А. Д., Соловьёва Э. Ю., Федин А. И., Казаринов К. Д. Исследование влияния наночастиц золота на активацию полиморфно-ядерных лейкоцитов крови человека // Биофизика. — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 495–500.
2. Алипов В. В., Лебедев М. С., Чепелевич Н. В., Алипов Н. В. Особенности парентерального накопления золотых наночастиц и их влияние на некоторые показатели гомеостаза в эксперименте // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2011. — Т. 1, № 2. — С. 54–56.
3. Колбин И. А., Колесников О. Л., Трофимова Н. В. Оценка влияния наночастиц оксида кремния на выработку цитокинов клетками иммунной системы периферической крови доноров // Вестник Уральской медицинской академической науки. — 2012. — № 4 (41). — С. 42.
4. Рассказова В. Ю., Злобина О. В., Пахомий С. С., Бучарская А. Б. Морфофункциональное состояние тимуса под влиянием золотых наночастиц в эксперименте // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2013. — Т. 3, № 5. — С. 928–930.
5. Стрелец А. А. Влияние наночастиц меди на активность индикаторных ферментов сыворотки крови при перкутанном введении лабораторным животным // Бюллетень медицинских интернет-конференций. Наука и инновации (Саратов). — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 180.
6. Бабушкина И. В., Гладкова Е. В., Мамонова И. А., Белова С. В., Карякина Е. В. Регенерация экспериментальной раны под влиянием наночастиц цинка // Вестник новых медицинских технологий. — 2012. — Т. 19, № 4. — С. 16–18.
7. Скоркина М. Ю., Федорова М. З., Сладкова Е. А., Деркачев Р. В., Забияков Н. А. Влияние наночастиц железа на дыхательную функцию крови // Ярославский педагогический вестник. — 2010. — Т. 3, № 2. — С. 101–106.
8. Vorobyov V., Kapsov V., Gordon R., Makarova E., Podolski I., Sengpiel F. Neuroprotective effects of hydrated fullerene C60: cortical and hippocampal EEG interplay in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease // J. Alzheimers Dis. — 2015. — Vol. 45 (1). — P. 217–233. doi: 10.3233/JAD-142469.
9. Dim N., Perepelyuk M., Gomes O., Thangavel C., Liu Y., Den R., Lakshmiikuttyamma A., Shoyele S. A. Novel targeted siRNA-loaded hybrid nanoparticles: preparation, characterization and in vitro evaluation // J. Nanobiotechnology. — 2015. — Sep. 26, Vol. 13 (1). — P. 61.
10. Yook S., Cai Z., Lu Y., Winnik M. A., Pignol J. P., Reilly R. M. Radiation Nanomedicine for EGFR-Positive Breast Cancer — Panitumumab Modified Gold Nanoparticles Complexed to the α -Particle-Emitter, ^{177}Lu // Mol. Pharm. — 2015. — Sep 24. [Epub ahead of print].
11. Пиотровский Л. Б., Еропкина М. Ю., Еропкина Е. М., Думпис М. А., Киселев О. И. Механизмы биологического действия фуллеренов — зависимость от агрегатного состояния // Психофармакология и биологическая наркология. — 2007. — Т. 7, № 2. — С. 1548–1554.
12. Шелест Н. А., Волкова Е. К., Козина К. В., Корченкова М. В., Тучина Е. С., Захаревич А. М., Кочубей В. И., Тучин В. В. Влияние светодиодного синего (405 нм) излучения и наночастиц оксида железа (III) на выживаемость и морфологию клеток *Staphylococcus aureus* 209 p // Известия саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. — 2014. — Т. 14, № 4. — С. 62–68.
13. Алипов В. В., Беляев П. А., Добрейкин Е. А., Урусова А. И. Оценка сочетанного применения наночастиц меди и низкоинтенсивного лазерного излучения на ожоговую рану в эксперименте // Бюллетень медицинских интернет-конференций. — 2012. — Т. 2, № 11. — С. 970.
14. Ципотан А. С., Александровский А. С., Лямкина Н. Э., Слабко В. В. Управляемая самоорганизация квазирезонансных наночастиц в поле лазерного излучения // Известия высших учебных заведений. Физика. Национальный исследовательский Томский государственный университет (Томск). — 2013. — Т. 56, № 2–2. — С. 314–319.
15. Попов А. П., Приезжев А. В., Федосеева М. С., Ладеман Ю., Мюллюля Р. Расчет поглощения, отражения, пропускания и деполяризации излучения уф-диапазона для слоя суспензии наночастиц диоксида титана // Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия. — 2009. — № 5. — С. 39–43.
16. Каныгин М. А., Окотруб А. В., Гусельников А. В., Куреня А. Г., Булушева Л. Г. Влияние наночастиц железа в пленках композиционных материалов и углеродных нанотрубок на угловую зависимость выхода рентгеновского излучения // Журнал структурной химии. — 2011. — Т. 52, № S7. — С. 55–59.

17. *Ghanekar A., Lin L., Su J., Sun H., Zheng Y.* Role of nanoparticles in wavelength selectivity of multilayered structures in the far-field and near-field regimes // *Opt Express.*— 2015.— Sep. 21, Vol. 23 (19).— A1129–1139. doi: 10.1364/OE.23.0A1129.
18. *Гудинова Ж. В., Акимова И. С.* Результаты исследования погодных условий на работоспособность школьников (на примере г. Омска) // *Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск).*— 2010.— Т. 93, № 2.— С. 100–102.
19. *Канунников И. Е., Белов Д. Р., Гетманенко О. В.* Влияние геомагнитной активности на электроэнцефалограмму человека // *Экология человека.*— 2010.— № 6.— С. 6–11.
20. *Сороко С. И., Андреева С. С., Бекшаев С. С.* Перестройки параметров электроэнцефалограммы у детей — жителей о. Новая Земля // *Вестник Северо-Восточного научного центра ДВО РАН.*— 2009.— № 2.— С. 49–59.
21. *Ходанович М. Ю., Кривова Н. А., Гуль Е. В., Зеленская А. Е., Бондарцева Н. С.* Влияние долговременного снижения уровня геомагнитного поля на биоэлектрическую активность мозга лабораторных крыс // *Вестник Томского государственного университета.*— 2011.— № 348.— С. 155–160.
22. *Хорсева Н. И.* Возможность использования психофизиологических показателей для оценки влияния космофизических факторов // *Геофизические процессы и биосфера.*— 2013.— Т. 12, № 2.— С. 34–56.
23. *Mulligan B. P., Persinger M. A.* Experimental simulation of the effects of sudden increases in geomagnetic activity upon quantitative measures of human brain activity: validation of correlational studies // *Neurosci. Lett.*— 2012.— Vol. 516, № 1.— P. 54–56.
24. *Vodolazhskii M. G., Vodolazhskii G. I., Naïmanova M. D., Roslyi I. M.* The influence of geophysical factors on the parameters of human electroencephalogram // *Biofizika.*— 2010.— Vol. 55, № 3.— P. 544–551.
25. *Vodolazhskii G. I., Vodolazhskaya M. G.* Weather sensitivity of healthy organism // *Aviakosm. Ekolog.Med.*— 2013.— Vol. 47, № 2.— P. 3–8.
26. *Каменская В. Г., Павлов К. И., Деханова И. М., Томанов Л. В., Суворов А. И.* Влияние наноповоротностей на частотно-спектральные характеристики ЭЭГ молодых женщин // *Мат-лы Международной научно-практической конференции «Комплексные проблемы техносферной безопасности» РАН, ВГТУ. Воронеж, 12 ноября 2014 г. Ч. IV.*— 2014.— С. 229–238.
27. *Грибанов А. В., Кожевникова И. С., Джос Ю. С., Нехорошкова А. Н.* Спонтанная и вызванная электрическая активность головного мозга при высоком уровне тревожности // *Экология человека.*— 2013.— № 1.— С. 39–47.
28. *Гнездицкий В. В.* Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга).— М.: МЕДпрессинформ, 2004.— 624 с.
29. *Verleger R., Heide W., Butt Ch., Kompf D.* P300 reducing in patients with parietal and temporal lesions // *Cognitive brain research.*— 1994.— P. 103–116.
30. *Polich J., Kok A.* Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review // *Biol. Psychol.*— 1995.— № 41.— P. 103–146.
31. *Linden D. E. J.* The P300: Where in the brain is it produced and what does it tell us? // *Neuroscientist.*— 2005.— № 11.— P. 563–576.
32. *Зенков Л. Р., Ронкин М. А.* Функциональная диагностика нервных болезней.— М.: МЕДпресс-информ, 2004.— 492 с.
33. *Higashima M., Kawasaki Y., Urata K., Maeda Y., Sakai N., Mizukoshi C., Nagasawa T., Kamiya T., Yamaguchi N., Koshino Y., Matsuda H., Tsuji S., Sumiya H., Hisasda K.* Simultaneous observation of regional cerebral blood flow and event-related potential during performance of an auditory task // *Cogn. Brain Res.*— 1996.— Vol. 4.— P. 289–296.
34. *Winterer G., Mulert C., Mientus S., Gallinat J., Schlattmann P., Dorn H., Herrmann W. M.* P300 and LORETA: comparison of normal subjects and schizophrenic patients // *Brain Topogr.*— 2001.— Vol. 13.— P. 299–313.
35. *Donchin E., Karis D.* Cognitive psychophysiology and human information processing // *Psychophysiology: systems, processes and applications.*— 1986.— P. 349–411.
36. *Halgren E., Marinkovic K., Chauvel P.* Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*— 1998.— № 106.— P. 156–164.
37. *McCarthy G., Wood C. C., Williamson P. D., Spencer D.* Task-dependent field potentials in human hippocampal formation // *J. of Neuroscience.*— 1989.— Vol. 9.— P. 4235–4268.
38. *Никишена И. С., Яковенко Е. А., Сурушкина С. Ю., Чутко Л. С., Кропотов Ю. Д., Пономарев В. А.* Увеличение мощности ЭЭГ вальфа-полосе у детей с нарушениями внимания как признак несоответствия функционального состояния возрастной норме // *Новые исследования.*— 2010.— Т. 1, № 25.— С. 18–22.
39. *Морозова А. В., Евтушенко С. К., Морозова Т. М.* Мультифокальные вызванные потенциалы, связанные с событием, в ранней диагностике когнитивной дезинтеграции: клиничко-нейрофизиологическая трактовка // *Международный неврологический журнал.*— 2012.— № 3.— С. 26–41.
40. *Наатанен Р.* Внимание и функции мозга: учеб. пособие: пер. с англ. / под ред. Е. Н. Соколова.— М.: Изд-во МГУ, 1998.— 560 с.
41. *Folstein J.R., Van Petten C.* Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review // *Psychophysiology.*— 2008.— № 45.— P. 152–170.
42. *Patel S. H., Azzam P. N.* Characterization of N200 and P300: Selected Studies of the EventRelated Potential // *Trends in Cognitive Sciences.*— 2010.— Vol. 14, № 6.— P. 277–290.
43. *Smith J.L., Smith E.A., Provost A.L., Heathcote A.* Sequence effects support the conflict theory of N2 and P3 in the Go/NoGo task // *International Journal of Psychophysiology.*— 2010.— № 75.— P. 217–226.

44. Окнина Л. Б., Толочко Ю. С., Шарова Е. В. и др. Особенности пространственной организации компонента P300 АВГП при «активном» и «пассивном» восприятии стимула у здоровых испытуемых // Журнал высшей нервной деятельности. — 2001. — Т. 51, № 2. — С. 5–13.
45. Kolassa I. T., Musial F., Kolassa S., Miltner W. Event-related potentials when identifying or color naming threatening schematic stimuli in spider phobic and non-phobic individuals // BMC Psychiatry. — 2006. — Vol. 6. — P. 38.

References

1. Chekanov A. V., Baranova O. A., Levin A. D., Solov'eva E'. Yu., Fedin A. I., Kazarinov K. D. Issledovanie vliyaniya nanochastic zolota na aktivnuyu polimorfno-yaderny'x lejkocitov krovi cheloveka, *Biofizika*, 2013, vol. 58, No. 3, pp. 495–500.
2. Alipov V. V., Lebedev M. S., Chepelevich N. V., Alipov N. V. Osobennosti parenteral'nogo nakopleniya zoloty'x nanochastic i ix vliyanie na nekotory'e pokazateli gomeostaza v e'ksperimente, *Byulleten' medicinskix internet-konferencij*, 2011, vol. 1, No. 2, pp. 54–56.
3. Kolbin I. A., Kolesnikov O. L., Trofimova N. V. Ocenka vliyaniya nanochastic oksida kremniya na vy'rabotku citokinov kletkami immunnnoj sistemy' perifericheskoj krovi donorov, *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki*, 2012, No. 4 (41), pp. 42.
4. Rasskazova V. Yu., Zlobina O. V., Paxomij S. S., Bucharskaya A. B. Morfofunkcional'noe sostoyanie timusa pod vliyaniem zoloty'x nanochastic v e'ksperimente, *Byulleten' medicinskix internet-konferencij*, 2013, vol. 3, No. 5, pp. 928–930.
5. Strode A. A. Vliyanie nanochastic medi na aktivnost' indikatorny'x fermentov sy'vorotki krovi pri perkutannom vvedenii laboratorny'm zhivotny'm, *Byulleten' medicinskix internet-konferencij. Nauka i innovacii (Saratov)*, 2012, vol. 2, No. 4, pp. 180.
6. Babushkina I. V., Gladkova E. V., Mamonova I. A., Belova S. V., Karyakina E. V. Regeneraciya e'ksperimental'noj rany' pod vliyaniem nanochastic cinka, *Vestnik novy'x medicinskix texnologij*, 2012, vol. 19, No. 4, pp. 16–18.
7. Skorkina M. Yu., Fedorova M. Z., Sladkova E. A., Derkachev R. V., Zabinyakov N. A. Vliyanie nanochastic zheleza na dy'xatel'nyuyu funkciyu krovi, *Yaroslavskij pedagogicheskij vestnik*, 2010, vol. 3, No. 2, pp. 101–106.
8. Vorobyov V., Kaptsov V., Gordon R., Makarova E., Podolski I., Sengpiel F. Neuroprotective effects of hydrated fullerene C60: cortical and hippocampal EEG interplay in an amyloid-infused rat model of Alzheimer's disease, *J. Alzheimers Dis*, 2015, vol. 45 (1), pp. 217–233. doi: 10.3233/JAD-142469.
9. Dim N., Perepelyuk M., Gomes O., Thangavel C., Liu Y., Den R., Lakshmikuttyamma A., Shoyele S. A. Novel targeted siRNA-loaded hybrid nanoparticles: preparation, characterization and in vitro evaluation, *J. Nanobiotechnology*, 2015, Sep. 26; vol. 13 (1), pp. 61.
10. Yook S., Cai Z., Lu Y., Winnik M. A., Pignol J. P., Reilly R. M. Radiation Nanomedicine for EGFR-Positive Breast Cancer — Panitumumab Modified Gold Nanoparticles Complexed to the β -Particle-Emitter, ^{177}Lu , *Mol. Pharm*, 2015, Sep 24. [Epub ahead of print].
11. Piotrovskij L. B., Eropkin M. Yu., Eropkina E. M., Dumpis M. A., Kiselev O. I. Mexanizmy' biologicheskogo dejstviya fullerenov — zavisimost' ot agregatnogo sostoyaniya, *Psixofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*, 2007, vol. 7, No. 2, pp. 1548–1554.
12. Shelest N. A., Volkova E. K., Kozina K. V., Korchenova M. V., Tuchina E. S., Zaxarevich A. M., Kochubej V. I., Tuchin V. V. Vliyanie svetodionnogo siniego (405 nm) izlucheniya i nanochastic oksida zheleza (III) na vy'zhivaemost' i morfologiyu kletok *Staphylococcus aureus* 209 p, *Izvestiya saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya: Ximiya. Biologiya. E'kologiya*, 2014, vol. 14, No. 4, pp. 62–68.
13. Alipov V. V., Belyaev P. A., Dobrejkin E. A., Urusova A. I. Ocenka sochetannogo primeneniya nanochastic medi i nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya na ozhogovuyu ranu v e'ksperimente, *Byulleten' medicinskix internet-konferencij*, 2012, vol. 2, No. 11, pp. 970.
14. Cipotan A. S., Aleksandrovskij A. S., Lyamkina N. E', Slabko V. V. Upravlyaemaya samoorganizaciya kvazirezonsny'x nanochastic v pole lazernogo izlucheniya, *Izvestiya vy'sshix uchebny'x zavedenij. Fizika. Nacional'ny'j issledovatel'skij Tomskij gosudarstvenny'j universitet (Tomsk)*, 2013, vol. 56, No. 2–2, pp. 314–319.
15. Popov A. P., Priezhev A. V., Fedoseeva M. S., Lademan Yu., Myullyulya R. Raschet pogloshheniya, otrazheniya, propuskaniya i depolyarizacii izlucheniya uf-diapazona dlya sloya suspenzii nanochastic dioksida titana, *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 3: Fizika. Astronomiya*, 2009, No. 5, pp. 39–43.
16. Kany'gin M. A., Okotrub A. V., Guse'nikov A. V., Kurenaya A. G., Bulusheva L. G. Vliyanie nanochastic zheleza v plenkax kompozicionny'x materialov i uglerodny'x nanotrub na uglovuyu zavisimost' vy'xoda rentgenovskogo izlucheniya, *Zhurnal strukturnoj ximii*, 2011, vol. 52, No. S7, pp. 55–59.
17. Ghanekar A., Lin L., Su J., Sun H., Zheng Y. Role of nanoparticles in wavelength selectivity of multilayered structures in the far-field and near-field regimes, *Opt. Express*, 2015, Sep. 21; vol. 23 (19), pp. 1129–1139. doi: 10.1364/OE.23.0A1129.
18. Gudinova Zh. V., Akimova I. S. Rezul'taty' issledovaniya pogodny'x uslovij na rabotosposobnost' shkol'nikov (na primere g. Omska), *Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk)*, 2010, vol. 93, No. 2, pp. 100–102.
19. Kanunnikov I. E., Belov D. R., Getmanenko O. V. Vliyanie geomagnitnoj aktivnosti na e'lektroencefalogrammu cheloveka, *E'kologiya cheloveka*, 2010, No. 6, pp. 6–11.
20. Soroko S. I., Andreeva S. S., Bekshaev S. S. Perestrojki parametrov e'lektroencefalogrammy' u detej — zhitelej o. Novaya Zemlya, *Vestnik Severo-Vostochnogo nauchnogo centra DVO RAN*, 2009, No. 2, pp. 49–59.
21. Xodanovich M. Yu., Krivova N. A., Gul' E. V., Zelenskaya A. E., Bondarceva N. S. Vliyanie dolgovremennogo snizheniya urovnya geomagnitnogo polya na bio'lektricheskuyu aktivnost' mozga laboratorny'x kry's, *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2011, No. 348, pp. 155–160.
22. Xorseva N. I. Vozmozhnost' ispol'zovaniya psixofiziologicheskix pokazatelej dlya ocenki vliyaniya kosmofizicheskix faktorov, *Geofizicheskie processy' i biosfera*, 2013, vol. 12, No. 2, pp. 34–56.

23. Mulligan B. P., Persinger M. A. Experimental simulation of the effects of sudden increases in geomagnetic activity upon quantitative measures of human brain activity: validation of correlational studies, *Neurosci. Lett*, 2012, vol. 516, No. 1, pp. 54–56.
24. Vodolazhskaya M. G., Vodolazhskii G. I., Naïmanova M. D., Roslyi I. M. The influence of geophysical factors on the parameters of human electroencephalogram, *Biofizika*, 2010, vol. 55, No. 3, pp. 544–551.
25. Vodolazhskii G. I., Vodolazhskaya M. G. Weather sensitivity of healthy organism, *Aviakosm. Ekolog. Med*, 2013, vol. 47, No. 2, pp. 3–8.
26. Kamenskaya V. G., Pavlov K. I., Dexanova I. M., Tomanov L. V., Suvorov A. I. Vliyanie nanopoverxnostej na chastotno-spektral'ny'e karakteristiki E'EG molody'x zhenshhin, mat-ly' Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii «Kompleksny'e problemy' texnosfernoj bezopasnosti» RAN, VGTU. Voronezh, 12 noyabrya 2014 g. Chast' IV, 2014, pp. 229–238.
27. Griбанov A. V., Kozhevnikova I. S., Dzhos Yu. S., Nexoroshkova A. N. Spontannaya i vy'zvanaya e'lektricheskaya aktivnost' golovnogo mozga pri vy'sokom urovne trevozhnosti, *E'kologiya cheloveka*, 2013, No 1, pp. 39–47.
28. Gnezdickij V. V. Obratnaya zadacha E'EG i klinicheskaya e'lektroencefalografiya (kartirovanie i lokalizaciya istochnikov e'lektricheskoy aktivnosti mozga), Moscow: MEDpressinform, 2004, 624 p.
29. Verleger R., Heide W., Butt Ch., Kompf D. P300 reducing in patients with parietal and temporal lesions, *Cognitive brain research*, 1994, pp. 103–116.
30. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review, *Biol. Psychol.*, 1995, No. 41, pp. 103–146.
31. Linden D. E. J. The P300: Where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*, 2005, No. 11, pp. 563–576.
32. Zenkov L. R., Ronkin M. A. Funkcional'naya diagnostika nervny'x boleznej, Moscow: MEDpress-inform, 2004, 492 p.
33. Higashima M., Kawasaki Y., Urata K., Maeda Y., Sakai N., Mizukoshi C., Nagasawa T., Kamiya T., Yamaguchi N., Koshino Y., Matsuda H., Tsuji S., Sumiya H., Hisasda K. Simultaneous observation of regional cerebral blood flow and event-related potential during performance of an auditory task, *Cogn. Brain Res.*, 1996, vol. 4, pp. 289–296.
34. Winterer G., Mulert C., Mientus S., Gallinat J., Schlattmann P., Dorn H., Herrmann W. M. P300 and LORETA: comparison of normal subjects and schizophrenic patients, *Brain Tomogr.*, 2001, vol. 13, pp. 299–313.
35. Donchin E., Karis D. *Cognitive psychophysiology and human information processing*, Psychophysiology: systems, processes and applications, 1986, pp. 349–411.
36. Halgren E., Marinkovic K., Chauvel P. Generators of the late cognitive potentials in auditory and visual oddball tasks, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1998, No. 106, pp. 156–164.
37. McCarthy G., Wood C. C., Williamson P. D., Spencer D. Task-dependent field potentials in human hippocampal formation, *J. of Neuroscience*, 1989, vol. 9, pp. 4235–4268.
38. Nikishina I. S., Yakovenko E. A., Surushkina S. Yu., Chutko L. S., Kropotov Yu. D., Ponomarev V. A. Uvelichenie moshhnosti E'EG v al'fapolose u detej s narusheniyami vnimaniya kak priznak nesootvetstviya funkcional'nogo sostoyaniya vozrastnoj norme, *Novy'e issledovaniya*, 2010, vol. 1, No. 25, pp. 18–22.
39. Morozova A. V., Evtushenko S. K., Morozova T. M. Mul'tifokal'ny'e vy'zvanyye potentsialy', svyazanny'e s soby'tiem, v rannej diagnostike kognitivnoj dezintegracii: kliniko-nejrofiziologicheskaya traktovka, *Mezhdunarodny'j nevrologicheskij zhurnal*, 2012, No 3, pp. 26–41.
40. Naatanen R. *Vnimanie i funkcii mozga: ucheb. posobie: per. s angl. / pod red. E. N. Sokolova. M.: Izd-vo MGU, 1998, 560 p.*
41. Folstein J. R., Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review, *Psychophysiology*, 2008, No. 45, pp. 152–170.
42. Patel S. H., Azzam P. N. Characterization of N200 and P300: Selected Studies of the Event Related Potential, *Trends in Cognitive Sciences*, 2010, vol. 14, No. 6, pp. 277–290.
43. Smith J. L., Smith E. A., Provost A. L., Heathcote A. Sequence effects support the conflict theory of N2 and P3 in the Go/NoGo task, *Int. J. of Psychophysiology*, 2010, No. 75, pp. 217–226.
44. Oknina L. B., Tolochko Yu. S., Sharova E. V. i dr. Osobennosti prostranstvennoj organizacii komponenta R300 AVP pri «aktivnom» i «passivnom» vospriyatii stimula u zdorovy'x ispy'tuemy'x, *Zhurnal vy'sshej nervnoj deyatel'nosti*, 2001, vol. 51, No. 2, pp. 5–13.
45. Kolassa I. T., Musial F., Kolassa S., Miltner W. Event-related potentials when identifying or colornaming threatening schematic stimuli in spider phobic and non-phobic individuals, *BMC Psychiatry*, 2006, vol. 6, p. 38.

Поступила в редакцию: 29.12.2015 г.

Контакт: Павлов Константин Иванович, youngexp@yandex.ru

Сведения об авторах:

Константин Иванович Павлов — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник, Физиологический отдел им. И. П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. Тел.: +7 960 262-26-73, e-mail: youngexp@yandex.ru;
Валерий Николаевич Мухин — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Физиологический отдел им. И. П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. Тел.: +7 921 362-08-45, e-mail: Valery.Mukhin@gmail.com;
Валентина Георгиевна Каменская — доктор психологических наук, профессор, ГОУВПО «Елецкий государственный университет им. И. А. Бунина», г. Елец. Тел.: +7 911 831-19-49, e-mail: kamenskaya-v@mail.ru;
Виктор Матвеевич Клименко — доктор медицинских наук, профессор, заведующий Физиологическим отделом им. И. П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. Тел.: +7 952 380-07-52, e-mail: klimenko_victor@mail.ru.

УДК 616.12-07:616.127-004

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ГРУДНОГО И БРЮШНОГО ОТДЕЛОВ АОРТЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА

¹Член-корреспондент РАН В. Р. Вебер, ¹М. П. Рубанова, ¹С. В. Жмайлова, ¹П. М. Губская, ¹Л. Г. Прошина, ²В. Е. Карев, ¹Е. Е. Румянцев, ¹И. А. Атаев, ¹Н. А. Кулик
¹Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия
²НИИ детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

EFFECTS OF ENALAPRIL ON THORACIC AND ABDOMINAL AORTA REMODELING IN EXPERIMENTAL MODELS OF DIFFERENT VARIANTS OF CHRONIC STRESS

¹Corresponding member of the Russian Academy of Sciences V. R. Veber, ¹M. P. Rubanova, ¹S. V. Zhmailova, ¹P. M. Gubskaya, ¹L. G. Proshina, ²V. E. Karev, ¹Y. Y. Rumyantsev, ¹I. A. Ataev, ¹N. A. Kulik
¹Novgorod State University, Novgorod, Russia
²SRI of childhood infections, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Цель исследования: изучить влияние эналаприла на структурные изменения внеклеточного матрикса в меди грудного и брюшного отделов аорты крыс линии Вистар при моделировании различных вариантов хронического стресса. Эксперимент проводился на крысах линии Вистар. Моделирование хронического адренергического и холинергического стресса производилось путем интраперитонеального введения адреналина и прозерина соответственно на протяжении 2 нед. Также изучалось воздействие введения энапа при моделировании хронического стресса. Подсчитывалась объемная плотность внеклеточных пространств, коллагеновых и эластических волокон в меди грудного и брюшного отделов аорты. Результаты исследования показали, что влияние эналаприла на ремоделирование компонентов внеклеточного матрикса более выражено в грудном отделе аорты, где при хроническом адренергическом стрессе эналаприл предотвращал развитие фиброза и уменьшал деградацию коллагена, а при хроническом холинергическом стрессе, несмотря на уменьшение плотности эластина, предотвращал ремоделирование внеклеточных пространств и сдерживал прогрессирование фиброза. В брюшной аорте под влиянием эналаприла при моделировании обоих вариантов хронического стресса нарастала деградация эластина. При хроническом холинергическом стрессе наряду с прогрессирующим изменением эластинового каркаса отмечалось и прогрессирование фиброза. **Заключение:** эналаприл проявлял протективные свойства по отношению к ремоделированию внеклеточного матрикса по-разному в зависимости от вида хронического стресса и локализации в аорте крыс линии Вистар. Протективный эффект эналаприла был выражен в грудном отделе аорты при хроническом адренергическом стрессе и умеренно выражен при хроническом холинергическом стрессе. В брюшном отделе аорты и при обоих вариантах холинергического стресса протективного эффекта эналаприла не обнаружено.

Ключевые слова: грудная аорта, брюшная аорта, внеклеточные пространства, коллаген, эластин, ремоделирование, эластин, хронический стресс, адренергический стресс, холинергический стресс, ингибиторы АПФ, эналаприл.

Objective: To study the effect of Enalapril on structural changes in the extracellular matrix of the media of the thoracic and abdominal segments of rat aorta under conditions that model different variants of chronic stress. **Materials and methods:** Wistar rats were used in experiments. Chronic adrenergic or cholinergic stresses were modeled by intraperitoneal administrations of adrenaline or Proserpine, respectively, during two weeks. The effects of Enalapril on modeled stresses were assessed by determination of the volume density of the extracellular space and collagen and elastin fibers of the media of the thoracic and abdominal segments of aorta. **Results:** The effects of Enalapril on extracellular matrix remodeling were most expressed in the thoracic aorta where the drug, upon the chronic adrenergic stress, prevented fibrosis and decreased collagen degradation and, upon the chronic cholinergic stress, decreased extracellular space remodeling and inhibited progression of fibrosis, in spite of a decrease in the density of elastin. In the abdominal aorta, elastin degradation increased under the effects of either, Enalapril and both variants of chronic stress. Upon chronic cholinergic stress, progressing changes in elastin network were associated with progressing fibrosis. **Conclusion:** Enalapril is protective against extracellular matrix remodeling differently, depending on the conditions of stress and on the segment of aorta. Enalapril effects were most pronounced in

the thoracic segment of Wistar rat aorta upon chronic adrenergic stress and less pronounced upon chronic cholinergic stress. No protective effects of Enalapril were found in the abdominal segment of aorta upon any of stress variants.

Key words: thoracic aorta, abdominal aorta, extracellular space, collagen, elastin, remodeling, chronic stress, adrenergic stress, cholinergic stress, ACE inhibitors, Enalapril.

Введение. Ингибиторы АПФ входят в пятерку основных групп антигипертензивных препаратов, также они незаменимы в лечении хронической сердечной недостаточности, бессимптомной дисфункции левого желудочка и ишемической болезни сердца [1–4]. Немало клинических исследований показывают положительное воздействие ИАПФ на диастолическую функцию левого желудочка у больных АГ [5, 6]. Улучшение диастолической функции сердца под влиянием ИАПФ, вероятно, частично связано со способностью этого класса препаратов вызывать регрессию фиброза за счет подавления выработки ангиотензина II и альдостерона, стимулирующих фибротические процессы [7, 8]. Влияние терапии ИАПФ на сосудистое ремоделирование до настоящего времени остается недостаточно исследованным. В ряде публикаций обсуждается способность ИАПФ вызывать регресс сосудистого ремоделирования у больных АГ [9, 10]. Однако есть работы, свидетельствующие, что регресса увеличения толщины комплекса интима-медия сонной артерии у пациентов на фоне терапии ИАПФ не происходит [11].

Цель исследования: изучить влияние эналаприла на структурные изменения внеклеточного матрикса (ВКМ) в медиі грудного и брюшного отделов аорты крыс линии Вистар при моделировании различных вариантов хронического стресса.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проводился на крысах-самцах линии Вистар, сопоставимых по возрасту и массе (200 ± 20 г). Животные содержались в помещении с температурой воздуха 22°C с 12-часовым циклом свет/темнота. Животные имели свободный доступ к воде и пище.

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите животных, используемых в эксперименте (Директива 86/609/ЕЕС). Протокол эксперимента, содержание животных и выведение их из опыта соответствовали принципам биоэтики, изложенным в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и приказе МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

В эксперименте создавались модели двух вариантов стресса — хронического адренергического стресса (ХАС) и хронического холинергического стресса

(ХХС). Моделирование обоих вариантов стресса производилось путем интраперитонеального введения лекарственных препаратов, дозы которых были максимальными терапевтическими для человека в пересчете на килограмм массы тела. Главным условием было отсутствие при данной дозе препарата некроза кардиомиоцитов.

В I серии эксперимента при моделировании ХАС 5 крысам на протяжении 2 нед 3 раза в сутки интраперитонеально вводился адреналин из расчета 50 мкг/кг.

Во II серии эксперимента при моделировании ХХС 5 крысам на протяжении 2 нед 3 раза в сутки интраперитонеально вводился антихолинэстеразный препарат прозерин из расчета 20 мкг/кг.

Кроме того, при экспериментальном исследовании оценивались возможности протективного действия ингибитора ангиотензинпревращающего фермента на структурное ремоделирование медиі грудного и брюшного отделов аорты при моделировании ХАС и ХХС. В качестве ингибитора ангиотензинпревращающего фермента нами был выбран препарат энап для внутривенного введения. Фармакодинамика энапа не зависит от способа введения (интраперитонеального или внутривенного), так как энап Р, используемый нами в эксперименте, содержит действующее вещество эналаприлат — метаболит эналаприла, не требующий метаболизма в печени.

В III серии 5 крысам на протяжении 2 нед 3 раза в сутки интраперитонеально одновременно вводились адреналин из расчета 50 мкг/кг и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) для внутривенного введения энап (эналаприлат) в дозе 20 мкг/кг.

В IV серии 5 крысам на протяжении 2 нед 3 раза в сутки интраперитонеально одновременно вводились прозерин из расчета 20 мкг/кг и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) для внутривенного введения энап (эналаприлат) в дозе 20 мкг/кг.

Через 2 нед введения препаратов под эфирным наркозом проводилась декапитация животных каждой серии эксперимента и осуществлялся забор материала на исследование.

Контрольную серию составили 5 крыс, сопоставимых по возрасту и массе (200 ± 20 г). Крысы контрольной серии содержались в отдельном помещении

и не подвергались никаким медикаментозным и стрессовым воздействиям.

Кусочки стенки грудной и брюшной аорты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, дегидратировали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике с последующим изготовлением срезов ткани толщиной 4 мкм. Парафиновые срезы, окрашенные по Ван Гизону, исследовались с использованием све-

объемной плотности коллагена и объемной плотности внеклеточных пространств (ВКП).

Для исследования изменения эластинового каркаса грудного и брюшного отделов аорты парафиновые срезы окрашивали орсеином по Шиката (рис. 1, 2). Морфометрия парафиновых срезов, окрашенных орсеином, проводилась планиметрическим методом. Относительный объем структур оценивался по относительной площади, занимаемой ими на фотографиях микропрепара-

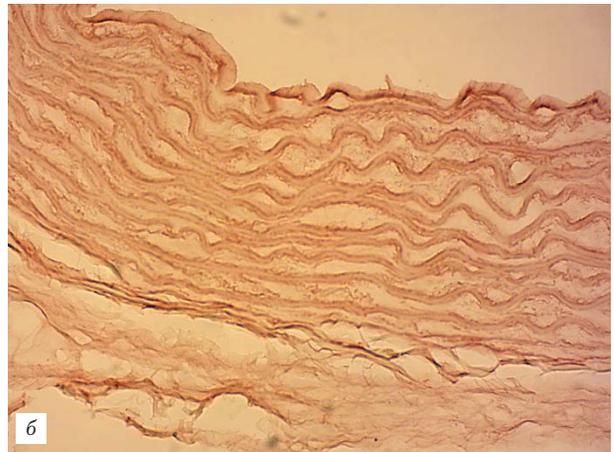
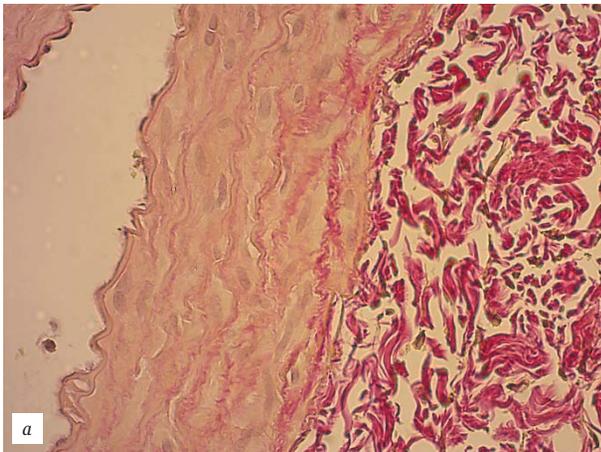


Рис. 1. Стенка грудной аорты после двухнедельного одновременного введения адреналина и эналаприла, ув. $\times 400$: а — окраска по Ван Гизону. Отмечаются дистрофические изменения эндотелия, умеренный отек меди, выраженный отек адвентиции, фиброзные изменения в меди; б — окраска орсеином по Шиката. Отмечаются выраженная дезорганизация, деструкция эластических мембран, уменьшение содержания эластина в меди.

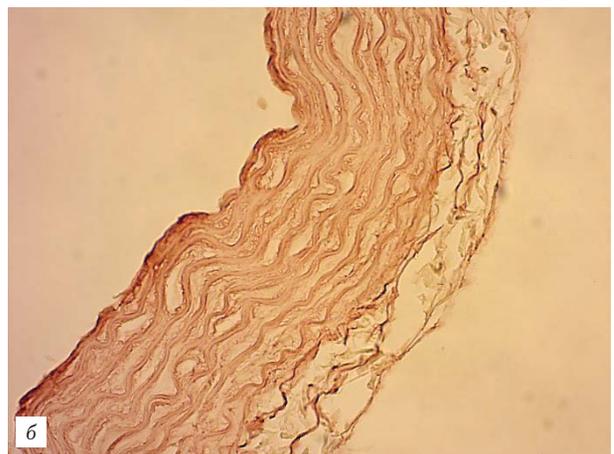
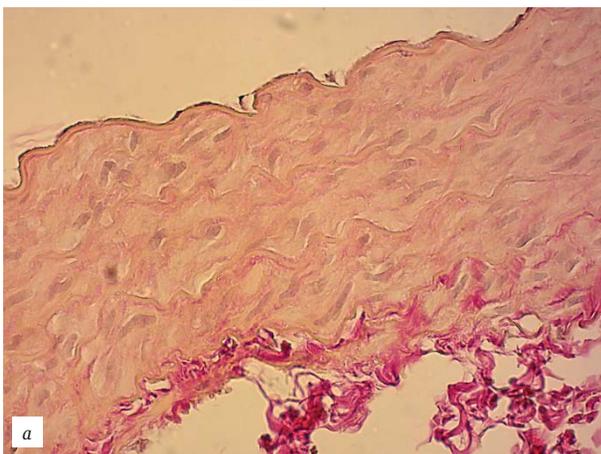


Рис. 2. Стенка грудной аорты после двухнедельного одновременного введения прозерина и эналаприла, ув. $\times 400$: а — окраска по Ван Гизону. Отмечаются дистрофические изменения эндотелия, умеренный отек меди, выраженный отек, отрыв адвентиции, фиброзные изменения наружной трети в меди; б — окраска орсеином по Шиката. Отмечаются выраженная дезорганизация, эластических мембран, уменьшение содержания эластина в меди.

тооптического бинокулярного микроскопа Axioscope A1 (CarlZeiss, Германия). В 9 полях зрения ($0,42 \times 0,32$ мм, площадь кадра $0,13$ мм²) при увеличении $\times 400$ у каждой крысы в меди грудного и брюшного отделов аорты во всех сериях эксперимента с помощью сетки Г. Г. Автандилова [12] производился подсчет в объемных процентах (об.%)

тов. Относительная площадь структур измерялась с подсчетом с помощью сетки Г. Г. Автандилова [12]. Измерения проводились в 11 полях зрения ($1,08 \times 0,81$ мм, площадь кадра $0,87$ мм²) при увеличении $\times 400$ у каждой крысы во всех сериях эксперимента. Производился подсчет в объемных процентах (об.%) объема эластина в средней оболочке грудной и брюшной аорты.

Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 99.

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты показали, что введение эналаприла оказывало влияние на структуру и содержание компонентов ВКМ в стенке грудной аорты при моделировании хронического стресса.

Результаты исследования влияния эналаприла на ремоделирование ВКМ грудного отдела аорты при моделировании ХАС показали, что объемная плотность ВКП (рис. 3) в меди грудной аорты при одновременном введении адреналина и эналаприла

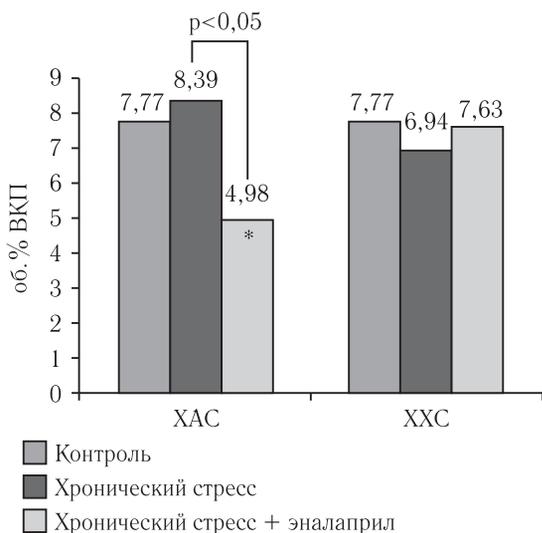


Рис. 3. Динамика объемной плотности ВКП (об.%) в меди грудной аорты при моделировании ХАС, ХХС и одновременном введении эналаприла.

была на 40,6% меньше значений плотности ВКП в серии крыс, которым в течение 2 нед вводился только адреналин ($4,98 \pm 0,48$ об.% и $8,39 \pm 0,56$ об.% соответственно; $t=4,312$, $p=0,0001$) и на 35,9% меньше значений контрольной серии ($7,77 \pm 0,65$ об.% и $4,98 \pm 0,48$ об.% соответственно; $t=2,840$, $p=0,006$) (рис. 3).

Объемная плотность коллагена (рис. 4) под влиянием эналаприла уменьшилась с $21,43 \pm 1,37$ об.% на адреналине до $14,71 \pm 1,92$ об.% на адреналине и эналаприле ($t=2,890$, $p=0,006$) и стала сопоставимой со значениями контрольной серии ($15,72 \pm 0,83$ об.% в контроле и $14,71 \pm 1,92$ об.% на адреналине и эналаприле; $p>0,05$).

Объемная плотность эластина (рис. 5) под влиянием эналаприла была на том же уровне, что и через 2 нед введения адреналина ($78,91 \pm 1,06$ об.% на адреналине и $77,49 \pm 1,64$ об.% на адреналине и эналаприле; $p>0,05$), что значительно ниже значений контрольной серии ($84,64 \pm 0,77$ об.%; $t=3,946$, $p=0,0001$).

Исследование влияния эналаприла на изменения ВКМ грудного отдела аорты при моделировании ХХС показало, что в серии крыс с одновременным введением прозерина и эналаприла объемная плотность ВКП и коллагена практически не отличалась от соответствующих значений серии крыс, которым в течение 2 нед вводился только прозерин. Объемная плотность эластина по сравнению с двухнедельным моделированием ХХС при одновременном введении прозерина и эналаприла увеличилась с $72,21 \pm 1,94$ об.% на прозерине до $81,21 \pm 1,15$ об.% при введении прозерина и эналаприла ($t=-4,250$, $p=0,0001$).

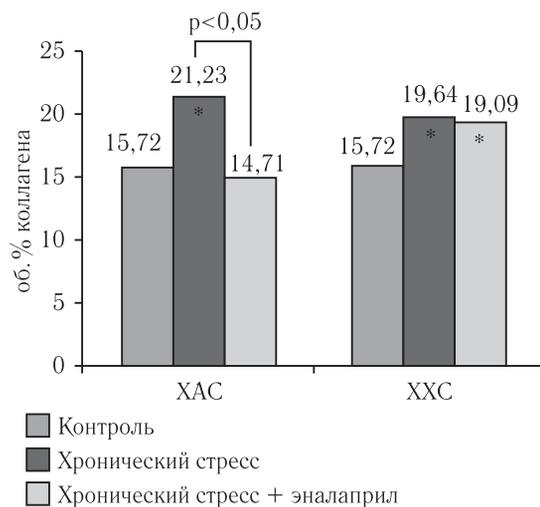


Рис. 4. Динамика объемной плотности коллагена (об.%) в меди грудной аорты при моделировании ХАС, ХХС и одновременном введении эналаприла.

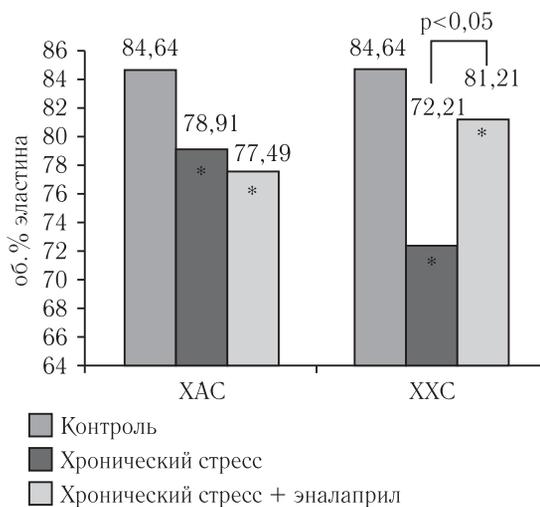


Рис. 5. Динамика объемной плотности эластина (об.%) в меди грудной аорты при моделировании ХАС, ХХС и одновременном введении эналаприла.

Таким образом, исследование показало, что вызванное эналаприлом протективное влияние на компоненты ВКМ при моделировании ХАС различается. Эналаприл оказывает протективный эффект

только на ремоделирование коллагена. На деградацию эластических волокон эналаприл не влияет, а объемная плотность ВКП значительно уменьшается, что в дальнейшем приведет к значительным структурным и функциональным изменениям стенки аорты. При моделировании ХХС эналаприл выражено не влиял на ремоделирование ВКП и коллагена, но увеличивал объемную плотность эластина по сравнению с двух недельным введением прозерина, т. е. уменьшал деградацию эластиновых волокон, вызванную введением прозерина.

Морфологические изменения, обусловленные различными вариантами хронического стресса (отек меди, накопление коллагена и деградация эластина), изменялись при одновременном введении эналаприла и в брюшной аорте (рис. 6–9).

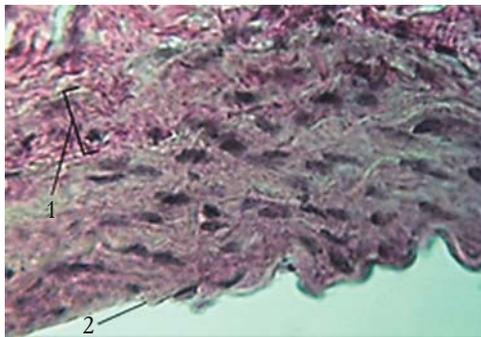


Рис. 6. Стенка брюшной аорты после двухнедельного одновременного введения адреналина и эналаприла, ув. $\times 400$, окраска по Ван Гизону. Отмечается умеренный отек адвентиции: 1 — фиброзные изменения в наружных слоях меди; 2 — разрыв эндотелия интимы.

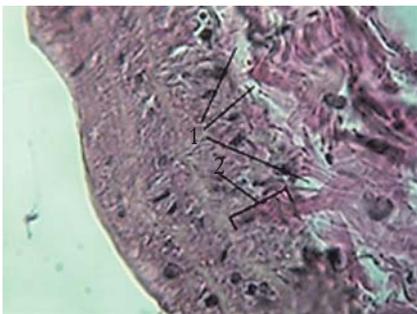


Рис. 7. Стенка брюшной аорты после двухнедельного одновременного введения прозерина и эналаприла, ув. $\times 400$, окраска по Ван Гизону. Отмечается выраженный отек адвентиции и наружных слоев меди: 1 — отрыв адвентиции; 2 — фиброзные изменения в наружных слоях меди.

В меди брюшного отдела аорты через 2 нед после одновременного введения адреналина и эналаприла по сравнению с серией крыс, которым вводился только адреналин, значительно (на 54,9%) уменьшилась объемная плотность ВКП (с $15,00 \pm 0,64$ об.% до $6,76 \pm 0,54$ об.%; $t=9,840$, $p=0,0001$) (рис. 10).

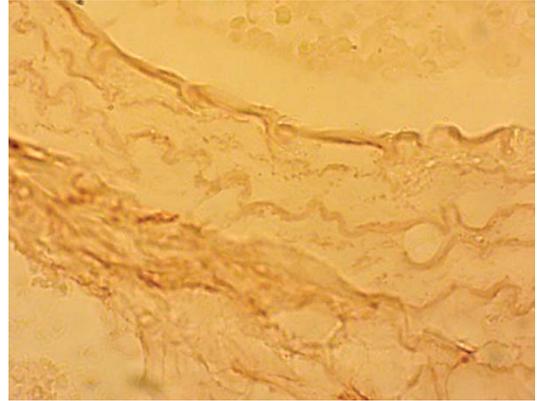


Рис. 8. Стенка брюшной аорты крысы через 2 нед после введения адреналина и эналаприла, ув. $\times 400$, окраска орсеином по Шиката. Отмечаются уменьшение количества слоев эластических мембран, выраженная дезорганизация, деструкция эластических мембран, уменьшение содержания эластина в меди.

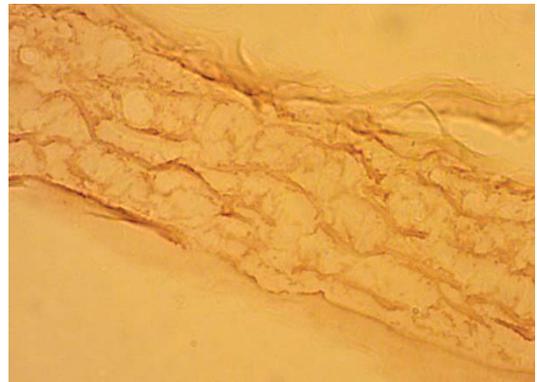


Рис. 9. Стенка брюшной аорты крысы через 2 нед после введения прозерина и эналаприла, ув. $\times 400$, окраска орсеином по Шиката. Отмечаются уменьшение количества слоев эластических мембран, выраженная дезорганизация, деструкция эластических мембран, уменьшение содержания эластина в меди.

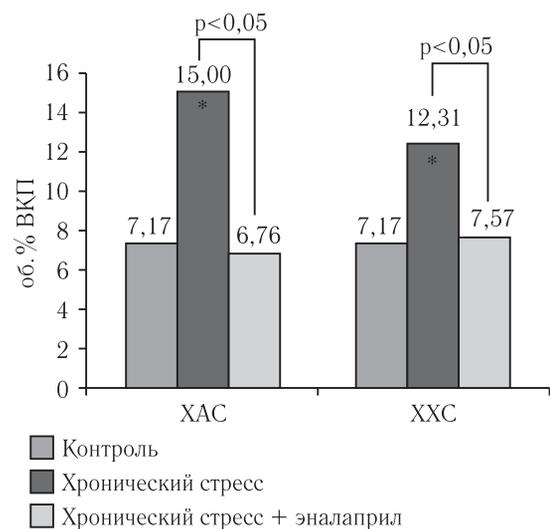


Рис. 10. Динамика объемной плотности ВКП (об.%) в меди брюшной аорты при моделировании ХАС, ХХС и одновременном введении эналаприла.

Объемная плотность коллагена при одновременном введении адреналина и эналаприла была сопо-

ставима со значениями серии с двухнедельным введением адреналина ($p > 0,05$) (рис. 11).

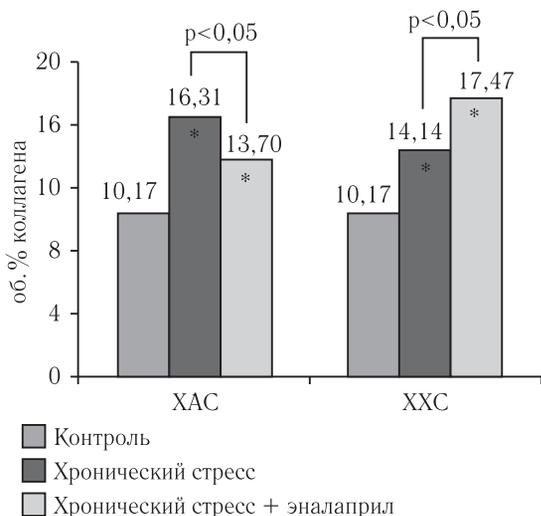


Рис. 11. Динамика объемной плотности коллагена (об.%) в меди брюшной аорты при моделировании ХАС, ХХС и одновременном введении эналаприла.

Объемная плотность эластина уменьшилась с $43,25 \pm 0,83$ об.% после 2 нед введения адреналина до $34,22 \pm 1,29$ об.% через 2 нед одновременного введения адреналина и эналаприла (на 20,9%; $t = 4,118$, $p = 0,0001$) (рис. 12).

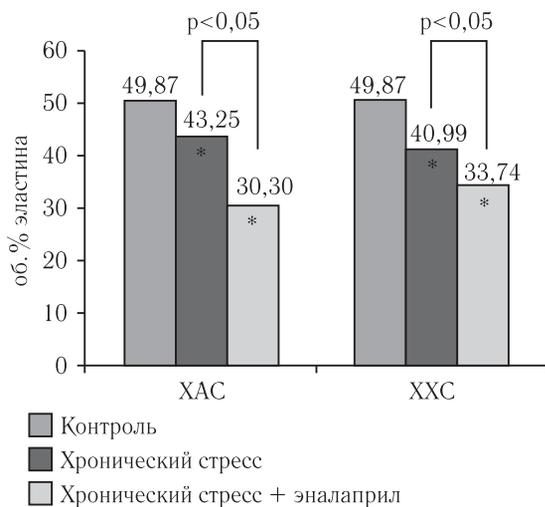


Рис. 12. Динамика объемной плотности эластина (об.%) в меди брюшной аорты при моделировании ХАС, ХХС и одновременном введении эналаприла.

Таким образом, в меди брюшной аорты протективный эффект эналаприла при ХАС проявился в уменьшении ВКП до значений контрольной серии и уменьшении прогрессирования фиброза — объемная плотность коллагена при одновременном введении адреналина и эналаприла была достоверно меньше значений серии после 2 нед введения только

адреналина, хотя не достигла значений контрольной серии. В то же время эналаприл не только не предотвращал деградацию эластиновых волокон, но происходило дальнейшее снижение объемной плотности эластина в меди брюшного отдела аорты.

Исследование влияния эналаприла на изменения ВКМ брюшного отдела аорты при моделировании ХХС показало, что при одновременном введении прозерина и эналаприла объемная плотность ВКП уменьшилась по сравнению со значениями после введения прозерина (с $12,31 \pm 0,51$ об.% на прозерине до $7,57 \pm 0,53$ об.%; $t = 6,444$, $p = 0,0001$) практически до уровня контрольной серии ($7,17 \pm 0,87$ об.%; $p > 0,05$) (см. рис. 10), тогда как объемная плотность коллагена продолжала нарастать с $14,14 \pm 0,77$ об.% через 2 нед введения прозерина до $17,47 \pm 1,08$ об.% через 2 нед одновременного введения прозерина и эналаприла ($t = -2,511$, $p = 0,015$) (рис. 11).

Объемная плотность эластиновых волокон еще более уменьшилась с $40,99 \pm 0,84$ об.% через 2 нед введения прозерина до $33,74 \pm 0,94$ об.% через 2 нед одновременного введения прозерина и эналаприла ($t = 5,751$, $p = 0,0001$) (рис. 12).

Таким образом, при введении ингибитора АПФ эналаприла в течение 2 нед одновременно с адреналином (III серия) и одновременно с прозеринем (IV серия) наблюдается еще более выраженное достоверное снижение плотности эластина. Вероятно, это связано с усилением отека внеклеточных пространств в результате гипотензивного и вазодилатирующего эффектов эналаприла. Действие препарата еще более усугубляет развивающуюся под влиянием адреналина и прозерина деградацию эластиновых волокон.

Схематично влияние эналаприла на ремоделирование ВКМ при различных вариантах хронического стресса можно представить следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Изменения ВКМ аорты при введении эналаприла одновременно с индукцией ХАС и ХХС по сравнению с сериями ХАС и ХХС

Компоненты ВКМ	Грудная аорта		Брюшная аорта	
	ХАС	ХХС	ХАС	ХХС
ВКП	↓	↔	↓	↓
Коллаген	↓	↔	↔	↑
Эластин	↔	↑	↓	↓

Результаты исследования показали, что влияние эналаприла на ремоделирование компонентов ВКМ, вызванное адреналином и прозеринем при моделировании ХАС и ХХС, более выражено в грудном

отделе аорты, где при ХАС эналаприл предотвращал развитие фиброза и уменьшал деградацию коллагена, а при ХХС, несмотря на уменьшение плотности эластина, предотвращал ремоделирование ВКП и сдерживал прогрессирование фиброза.

Таблица 2

Изменения ВКМ аорты при введении эналаприла одновременно с индукцией ХАС и ХХС по сравнению с контрольной серией

Компоненты ВКМ	Грудная аорта		Брюшная аорта	
	ХАС	ХХС	ХАС	ХХС
ВКП	↓	↔ (N)	↔ (N)	↔ (N)
Коллаген	↔ (N)	↑	↑	↑
Эластин	↓	↓	↓	↓

В брюшной аорте под влиянием эналаприла при моделировании обоих вариантов хронического стресса нарастала деградация эластина. При моделировании ХХС наряду с прогрессирующим изменением

эластинового каркаса отмечалось и прогрессирующее фиброза. Причины непонятны, но результаты исследования показали, что в условиях моделирования ХХС эналаприл способствует прогрессирующему ремоделированию меди.

Таким образом, по сравнению с контрольной серией протективный эффект эналаприла проявлялся только в отношении ВКП при ХХС в грудной аорте и при обоих вариантах хронического стресса в брюшной аорте, а также в отношении коллагена в грудной аорте при ХАС. Объемная плотность коллагена при ХХС в грудной аорте и при обоих вариантах стресса в брюшной аорте значительно увеличивалась, а объемная плотность эластина как в грудном, так и в брюшном отделах аорты при обоих вариантах стресса достоверно уменьшалась.

Столь значительная деградация эластина и развитие фиброза меди аорты позволяет говорить об отсутствии полного протективного эффекта эналаприла на ремоделирование внеклеточного матрикса аорты, особенно брюшного отдела.

Литература

1. Braunwald E., Domanski M. J., Fowler S. E., Geller N. L., Gersh B. J., Hsia J., Pfeffer M. A., Rice M. M., Rosenberg Y. D., Rouleau J. L. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.*— 2004.— Vol. 351.— P. 2058.
2. Дикур О. Н., Драпкина О. Н. Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении ишемической болезни сердца // *Российские медицинские вести.*— 2010.— Т. 15 (2).— С. 20–25.
3. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г., Беленков Ю. Н., Васюк Ю. А., Галвич А. С., Гарганеева А. А., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Козиолова Н. А., Коц Я. И., Лопатин Ю. М., Мартынов А. И., Моисеев В. С., Ревизишвили А. Ш., Ситникова М. Ю., Скибицкий В. В., Соколов Е. И., Сторожаков Г. И., Фомин И. В., Чесникова А. И., Шляхто Е. В. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3 пересмотр) // *Сердечная недостаточность.*— 2010.— Т. 11 (57).— С. 1–62.
4. Laura C. Van Vark, Michel Bertrand, K. Martijn Akkerhuis, Jasper J. Brugts, Kim Fox, Jean-Jacques Mourad, Eric Boersma. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients // *Eur. Heart. J.*— 2012.— Vol. 33.— P. 2088–2097.
5. Агеев Ф. Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства // *Сердечная недостаточность.*— 2010.— № 11.— С. 5–6.
6. Zile M. R., Baicu C. F. Biomarkers of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis: application to heart failure with apreserve ejection fraction // *J. Cardiovasc. Transl. Res.*— 2013.— Aug; Vol. 6 (4).— P. 501–515.
7. Преображенский Д. В., Сидоренко Б. А., Батаралиев Т. А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.— М.: Литтерра, 2007.— 351 с.
8. Weber K., Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and rennin-angiotensin-aldosterone system // *Circulation.*— 1991.— Vol. 83.— P. 1849–1865.
9. Фомин В. В. Стратегия антигипертензивной терапии при атеросклеротическом поражении сонных артерий: роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента // *Consilium medicum.*— 2009.— Т. 11, № 5.— С. 21–26.
10. Беленков Ю. Н., Привалова Е. В., Данилогорская Ю. А., Железных Е. А., Щендрыгина А. А. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной гипертензией: возможности диагностики и коррекции // *Кардиология.*— 2012.— Т. 6.— С. 67–72.
11. Napoli C. et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension // *Am. Heart J.*— 2008.— Vol. 156 (6).— P. 1154–1154.
12. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия. Руководство.— М.: Медицина, 1990.— С. 204–205.

References

1. Braunwald E., Domanski M. J., Fowler S. E., Geller N. L., Gersh B. J., Hsia J., Pfeffer M. A., Rice M. M., Rosenberg Y. D., Rouleau J. L. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease, *N. Engl. J. Med.*, 2004, vol. 351, pp. 2058.
2. Dikur O. N., Drapkina O. N. Vozmozhnosti ingibitorov angiotenzinprevrashhayushhego fermenta v lechenii ishemicheskoy bolezni serdca, *Rossijskie medicinskie vesti*, 2010, T. 15 (2), pp. 20–25.
3. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. Belenkov Yu. N., Vasyuk Yu. A., Galyavich A. S., Garganeeva A. A., Gilyarevskij S. R., Glezer M. G., Koziolova N. A., Koc Ya. I., Lopatin Yu. M., Marty'nov A. I., Moiseev V. S., Revishvili A. Sh., Sitnikova M. Yu., Skibickij V. V., Sokolov E. I., Storozhakov G. I., Fomin I. V., Chesnikova A. I., Shlyaxto E. V. Nacional'ny'e rekomendacii VNOK i OASN po diagnostike i lecheniyu XSN (3 peresmotr), *Serdechnaya nedostatochnost'*, 2010, T. 11 (57), pp. 1–62.
4. Van Vark L. C., Bertrand M., Akkerhuis K. M., Brugs J. J., Fox K., Mourad J.-J., Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients, *Eur. Heart J.*, 2012, vol. 33, pp. 2088–2097.
5. Ageev F. T. Diastolicheskaya serdechnaya nedostatochnost': 10 let znakomstva, *Serdechnaya nedostatochnost'*, 2010, No. 11, pp. 5–6.
6. Zile M. R., Baicu C. F. Biomarkers of diastolic dysfunction and myocardial fibrosis: application to heart failure with apreserve ejection fraction, *J. Cardiovasc. Transl. Res.*, 2013, Aug; vol. 6 (4), pp. 501–515.
7. Preobrazhenskij D. V., Sidorenko B. A., Bataraliev T. A. Ingibitory' angiotenzinprevrashhayushhego fermenta, Moscow: *Litterra*, 2007, 351 p.
8. Weber K., Brilla C. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and rennin-angiotensin-aldosterone system, *Circulation*, 1991, vol. 83, pp. 1849–1865.
9. Fomin V. V. Strategiya antigipertenzivnoj terapii pri ateroskleroticheskom porazhenii sonny'x arterij: rol' ingibitorov angiotenzinprevrashhayushhego fermenta, *Consilium medicum*, 2009, T. 11, No. 5, pp. 21–26.
10. Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Danilogorskaya Yu. A., Zhelezny'x E. A., Shhendry'gina A. A. Remodelirovanie sosudistogo rusla u bol'ny'x arterial'noj gipertoniej: vozmozhnosti diagnostiki i korrekcii, *Kardiologiya*, 2012, T. 6, pp. 67–72.
11. Napoli C. et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension, *Am. Heart J.*, 2008, vol. 156 (6), pp. 1154–1154.
12. Avtandilov G. G. *Medicinskaya morfometriya*. Rukovodstvo, Moscow: Medicina, 1990, pp. 204–205.

Поступила в редакцию: 30.12.2015 г.

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

Сведения об авторах:

Вебер Виктор Робертович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ректор Новгородского государственного университета, служебный адрес: 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41, тел.: +7 8162 62-72-44;

Рубанова Марина Павловна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Новгородского государственного университета, служебный адрес: 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41, тел.: +7 8162 67-14-85;

Жмайлова Светлана Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии Новгородского государственного университета, служебный адрес: 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41, тел.: +7 8162 67-14-85, e-mail: zhmailova.svetlana@yandex.ru;

Губская Прасковья Михайловна — кандидат медицинских наук, докторант Новгородского государственного университета, служебный адрес 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41;

Прошина Лидия Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой морфологии человека Новгородского государственного университета, служебный адрес: 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41, тел.: +7 8162 67-14-85;

Карев Владимир Евгеньевич — кандидат медицинских наук, и.о. руководителя отдела тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА», служебный адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел. +7 812 234-60-04, vadimkarev@yandex.ru;

Румянцев Егор Евгеньевич — аспирант Новгородского государственного университета, служебный адрес: 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41;

Атаев Исмаил Абакарович — аспирант Новгородского государственного университета, служебный адрес: 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41;

Кулик Надежда Александровна — аспирант Новгородского государственного университета, служебный адрес: 173000, Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41.

УДК616.13.1:616-005.7

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМОДИНАМИКИ В ЛЕГКИХ И ВЕНОЗНОГО ВОЗВРАТА ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

В. И. Евлахов, И. З. Поясов, Е. В. Шайдаков
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

THE INTERACTION OF CHANGES IN PULMONARY HEMODYNAMICS AND VENOUS RETURN FOLLOWING PULMONARY THROMBOEMBOLISM

V. I. Evlakhov, I. Z. Poyassov, E. V. Shaidakov
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

В острых опытах на кроликах изучали изменения легочной гемодинамики при моделировании тромбоэмболии легочной артерии в условиях целостного кровообращения и на фоне перфузии легких постоянным объемом. У животных в условиях целостного кровообращения давление в легочной артерии при тромбоэмболии возрастало меньше, чем при перфузии легких, поскольку легочный кровоток снижался. В обоих случаях легочное сосудистое сопротивление возрастало в равной степени. При стенозе каудальной полой вены давление и кровоток в легочной артерии уменьшались, причем последний снижался на такую же величину, как и при тромбоэмболии. Вместе с тем на фоне стеноза каудальной полой вены легочное сосудистое сопротивление возрастало в два раза меньше, чем в ответ на тромбоэмболию легочной артерии. В условиях тромбоэмболии легочной артерии величина давления в ней зависела от сдвигов легочного кровотока и сопротивления легочных сосудов. Изменения кровотока в легочной артерии были обусловлены сдвигами венозного возврата и сократимости миокарда правого желудочка и не коррелировали с величиной легочного сосудистого сопротивления.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, давление и кровоток в легочной артерии, легочное сосудистое сопротивление, сердечный выброс, венозный возврат, сократимость миокарда.

Acute experiments with rabbits were used to study changes in pulmonary haemodynamics in a model of pulmonary artery thromboembolism under intact circulatory conditions and upon volumetric clamp perfusion of the lungs. Under intact circulatory conditions, blood pressure in the pulmonary artery increased upon thromboembolism to a lesser degree than under perfusion of the lungs, because pulmonary blood flow decreased. In both cases, pulmonary vascular resistance increased equally. Upon caudal vena cava stenosis, blood pressure and flow decreased in the pulmonary artery, the later decrement being the same as in the case of thromboembolism. At the same time, upon caudal vena cava stenosis, pulmonary vascular resistance increased two time less than in response to pulmonary artery thromboembolism. Under pulmonary artery thromboembolism, blood pressure in the artery depended on changes in pulmonary blood flow and pulmonary vascular resistance. Changes in blood flow through the pulmonary artery were caused by changes in venous return and myocardial contractility and did not correlate with pulmonary vascular resistance.

Key words: pulmonary artery thromboembolism, blood pressure and flow in the pulmonary artery, pulmonary vascular resistance, cardiac output, venous return, myocardial contractility.

Введение. Острая тромбоэмболия легочной артерии занимает третье место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта. Вместе с тем, несмотря на длительную историю изучения указанной патологии, однозначной точки зрения на гемодинамические механизмы ее развития нет [1]. Согласно широко распространенному в клинической литературе мнению ведущей причиной гемодинамических нарушений в ответ на тромбоэмболию легочной артерии является разви-

тие острого «легочного сердца» в результате значительного увеличения легочного сосудистого сопротивления [2–5]. В указанных условиях уменьшаются легочный кровоток и наполнение левого желудочка, что приводит к снижению сердечного выброса и артериального давления [2, 6]. Однако в ряде клинических наблюдений на человеке [1, 3, 7] не выявлено непосредственной взаимосвязи между степенью повышения сопротивления сосудов легких при тромбоэмболии легочной артерии и развитием право-

желудочковой недостаточности. В ранее проведенных исследованиях [8] нами было показано, что в ответ на применение прессорных вазоактивных веществ сдвиги легочного кровотока обусловлены изменениями венозного возврата крови к сердцу и не коррелируют с изменениями давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления. При действии же на систему кровообращения прессорных нейрогенных стимулов давление в легочной артерии достигает максимальных значений и возвращается к исходному уровню раньше, чем легочный кровоток. При этом сдвиги давления в легочной артерии могут быть разнонаправленными, а кровоток всегда увеличивается [9]. Полученные данные позволяют предположить, что механизмы изменений легочной гемодинамики в условиях тромбоэмболии легочной артерии более сложны, чем они представлены в доступной нам литературе.

Цель исследования: изучение гемодинамических механизмов изменений легочного кровообращения при экспериментальной микротромбоэмболии легочной артерии.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено с соблюдением биоэтических норм обращения с экспериментальными животными в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267) на 24 кроликах массой 3–4 кг под наркозом (уретан + хлоралоза (500 и 50 мг/кг, соответственно), внутривенно), при вскрытой грудной клетке и искусственной вентиляции легких, осуществляемой аппаратом «Фаза-9». Параметры легочной вентиляции (частота дыхания 30–40 циклов/мин, дыхательный объем 15–20 см³/кг) подбирали таким образом, чтобы у животных не было гипоксии и нарушения кислотно-основного состояния, которое контролировали газоанализатором ABL-50 («Radiometer», Дания). Артериальное давление у кроликов измеряли в указанной артерии тензодатчиком MLT0380/D («ADInstruments», Австралия), а давление в легочной артерии — датчиком такого же типа при помощи катетера диаметром 1,5 мм, введенного в указанную артерию через переднюю стенку правого желудочка. Давление в левом предсердии у животных измеряли тензодатчиком MLT00699 («ADInstruments», Австралия) при проведении катетера в предсердие через его ушко. Частоту сердечных сокращений у кроликов определяли тахометром по интервалу R-R электрокардиограммы, регистрируемой во II стандартном отведении. Измерение кровотоков в легочной артерии и по полым венам, а также сердечного выброса (в восходящей аорте) осуществляли манже-

точными датчиками ультразвукового расходомера T-206 («Transonic», США). Легочное сосудистое сопротивление рассчитывали по формуле Пуазейля, а венозный возврат крови к сердцу — по сумме кровотоков в полых венах [8, 9].

Проведено четыре серии экспериментов. В первой из них (7 животных) у кроликов моделировали тромбоэмболию легочной артерии путем введения в левую яремную вену болюсно в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида микроэмболов размером 0,8×1 мм, приготовленных из 1 мл аутологичной крови [10]. С этой целью в начале эксперимента набирали кровь из указанной вены в катетер длиной 15 см, внутренним диаметром 0,8 мм, и шприц объемом 1 мл. Сформировавшийся кровяной сгусток удаляли из шприца и катетера и изготавливали из него микроэмболы. После забора крови для предотвращения тромбообразования в датчиках животным внутривенно вводили гепарин в дозе 1000 ЕД/кг.

Во второй серии экспериментов (5 кроликов) тромбоэмболия легочной артерии проводилась в условиях перфузии изолированных легких *in situ* по модифицированной методике [11] насосом постоянной производительности PD 5001 («Heidolph», ФРГ). Первым этапом забирали кровь для приготовления микроэмболов. Затем животным внутривенно вводили гепарин и из левой сонной артерии через катетер полностью удаляли кровь в подогреваемый резервуар. После катетеризации легочной артерии и левого предсердия из резервуара осуществляли перфузию легких с объемной скоростью 160 мл/мин при величине давления в легочной артерии 24±5 мм рт. ст., что соответствовало его значению у животных в условиях целостного кровообращения. Микроэмболы вводили непосредственно в легочную артерию через T-образный тройник, соединенный с перфузионным насосом.

В третьей серии опытов (7 животных) в условиях целостного кровообращения вызывали стеноз каудальной полой вены с помощью специального зажима при уменьшении ее диаметра на 30–40% в течение 15 мин.

В четвертой серии опытов (5 кроликов) при тромбоэмболии легочной артерии и стенозе каудальной полой вены измеряли сократимость миокарда правого и левого желудочков сердца, которую оценивали по первой производной давления (dP/dt max) [1]. С этой целью через переднюю стенку правого желудочка в его полость проводили катетер, соединенный с датчиком MLT0380/D («AD Instruments», Австралия). Давление в левом желудочке измеряли аналогичным датчиком при помощи катетера, проведенного в его полость через ушко левого предсердия.

Характер и величину изменений исследуемых гемодинамических показателей сравнивали у животных на 5-й минуте тромбоэмболии легочной артерии и стеноза каудальной полой вены, когда были отмечены максимальные сдвиги давления в легочной артерии. Измеряемые показатели записывали на жесткий диск компьютера после аналого-цифрового преобразования платой L-Card L-783 с последующим определением расчетных гемодинамических параметров и анализом по программе АСТ (Россия). Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента (проверялась гипотеза отличий сдвигов исследуемых гемодинамических показателей от нуля), оригинальных и стандартных (Axum 5.0, MathSoft Inc.) программ на компьютере IBM PC Pentium.

Результаты и их обсуждение. Экспериментальная тромбоэмболия легочной артерии у кроликов, сопровождающаяся уменьшением артериального давле-

ного сопротивления при тромбоэмболии отмечено на фоне снижения кровотока в легочной артерии, возник вопрос, каковы будут сдвиги сопротивления легочных сосудов при его непосредственном измерении в условиях стабилизации легочного кровотока.

С этой целью были проведены опыты, в которых тромбоэмболия легочной артерии проводилась при перфузии изолированных легких *in situ*. Результаты экспериментов показали, что в исходном состоянии давление в легочной артерии составляло 24 ± 4 мм рт. ст., легочный кровоток — 160 мл/мин, давление в левом предсердии $4,8 \pm 0,2$ мм рт. ст., а легочное сосудистое сопротивление — 159 ± 10 дин \times с \times см $^{-5}$. Величины указанных показателей были близки к таковым у животных в условиях целостного кровообращения (таблица).

При тромбоэмболии легочной артерии на фоне перфузии легких давление в ней возрастало на $50 \pm 6\%$ ($p < 0,01$), т. е. практически в два раза больше, чем у животных в условиях целостного кро-

Таблица

Характер и величина изменений показателей легочной гемодинамики при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии и стенозе каудальной полой вены у кроликов

Показатель	Исходное значение	Изменение показателя при тромбоэмболии легочной артерии	Изменение показателя при стенозе задней полой вены
Давление в легочной артерии, мм рт. ст.	19 ± 4	$23 \pm 7^*$	$-22 \pm 5^{**}$
Кровоток в легочной артерии, мл/мин	192 ± 18	$-31 \pm 4^{**}$	$-38 \pm 9^{**}$
Легочное сосудистое сопротивление, дин \times с \times см $^{-5}$	100 ± 25	$92 \pm 10^{**}$	$50 \pm 18^*$
Давление в левом предсердии, мм рт. ст.	$4,6 \pm 0,1$	$-17 \pm 3^{**}$	$-21 \pm 3^{**}$
Сократимость миокарда правого желудочка (dP/dt max), мм рт. ст./с	498 ± 37	$-9 \pm 2^{**}$	$-20 \pm 5^{**}$
Сократимость миокарда левого желудочка (dP/dt max), мм рт. ст./с	1520 ± 22	-3 ± 2	$-12 \pm 3^{**}$
Артериальное давление, мм рт. ст.	73 ± 4	$-21 \pm 8^*$	$-30 \pm 7^{**}$
Сердечный выброс, мл/мин	198 ± 24	$-43 \pm 6^{**}$	$-37 \pm 10^{**}$
Венозный возврат, мл/мин	184 ± 18	$-43 \pm 6^{**}$	$-41 \pm 9^{**}$
Частота сердечных сокращений, уд/мин	224 ± 7	$-8 \pm 2^{**}$	-2 ± 2

Изменения показателей представлены в процентах к исходному уровню в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая изменений показателей, m — средняя ошибка средней. Цифры со знаком (-) — снижение показателя; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. Отсутствие звездочки — недостоверные изменения показателя.

ния и сердечного выброса, приводила к повышению давления в легочной артерии. При этом легочный кровоток, давление в левом предсердии и сократимость миокарда правого желудочка уменьшались, а легочное сосудистое сопротивление возрастало (таблица). Результаты проведенных экспериментов согласуются с данными литературы [10, 12]. Поскольку в условиях целостного кровообращения повышение расчетного показателя легочного сосуди-

вообращения (таблица). Сопротивление легочных сосудов при этом повышалось на $95 \pm 13\%$ ($p < 0,01$), т. е. примерно на такую же величину, как и у животных в условиях целостного кровообращения (таблица). Поскольку в обоих случаях давление в левом предсердии снижалось практически одинаково, соответственно на $17 \pm 3\%$ ($p < 0,01$) и $16 \pm 4\%$ ($p < 0,01$), сдвиги этого показателя не могли быть причиной различий величин прироста

давления в легочной артерии. Однако в условиях целостного кровообращения у животных в ответ на тромбоэмболию легочной артерии легочный кровоток уменьшался (см. таблицу). Следовательно, снижение легочного кровотока явилось причиной того, что при тромбоэмболии у животных в условиях целостного кровообращения давление в легочной артерии возрастало в меньшей степени, чем в случае перфузии легких *in situ*.

Следует подчеркнуть, что в современной литературе нет единой точки зрения о причинах снижения легочного кровотока в условиях тромбоэмболии легочной артерии [1, 3, 13, 14]. Одним из распространенных является мнение, что к уменьшению указанного показателя приводит снижение сократимости правого желудочка в ответ на увеличение его постнагрузки, т. е. давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [3, 6, 7, 14]. Однако в работе [15] было показано, что даже при увеличении сопротивления легочных сосудов на 80% и резкого повышения давления в легочной артерии в результате экспериментального стеноза легочной артерии, у животных (мини-свиней) не отмечено выраженного снижения сократимости правого желудочка. Можно поэтому полагать, что повышение постнагрузки правого желудочка и в условиях тромбоэмболии не является ведущей причиной снижения легочного кровотока.

Результаты клинических наблюдений на человеке [1, 3, 6, 7] также свидетельствуют, что при указанной патологии отсутствует прямая взаимосвязь между степенью повышения легочного сосудистого сопротивления и развитием правожелудочковой недостаточности. Из литературы известно [1], что мелкие эмболы вызывают более выраженные гемодинамические нарушения, чем крупные, хотя легочное сосудистое сопротивление в первом случае может возрастать незначительно или не изменяться.

Поскольку величина сердечного выброса правого желудочка зависит от величины венозного притока и сократимости миокарда [1, 6, 7, 12, 14], нами было высказано предположение о том, что в условиях тромбоэмболии легочной артерии уменьшение легочного кровотока может быть обусловлено снижением венозного возврата крови к сердцу. С целью проверки этого предположения были проведены опыты с искусственным ограничением кровотока по каудальной полой вене (моделированием ее стеноза).

В экспериментах на фоне снижения венозного возврата и легочного кровотока у кроликов уменьшались давление в легочной артерии, а также давление в левом предсердии. При этом легочное сосудистое сопротивление возрастало практически в два

раза меньше, чем в ответ на тромбоэмболию легочной артерии (см. таблицу). Кровоток в легочной артерии на фоне стеноза каудальной полой вены и в условиях тромбоэмболии снижался примерно на одинаковую величину (см. таблицу). Как отмечено выше, при стенозе каудальной полой вены давление в легочной артерии уменьшалось, а при тромбоэмболии указанной артерии оно, напротив, возрастало. Поскольку в обоих случаях давление в левом предсердии, как и легочный кровоток, уменьшалось практически в равной степени, можно полагать, что причиной различий величин давления в легочной артерии явилась разная величина сдвигов легочного сосудистого сопротивления.

Известно [1, 2, 12, 14], что тромбоэмболия легочной артерии сопровождается высвобождением клетками крови и эндотелием сосудов целого комплекса гуморальных веществ (серотонин, простагландины, субстанция P, эндотелины и др.), а также активацией рефлекторных нейрогенных механизмов, способствующих изменению тонуса легочных сосудов и повышению их сопротивления. Однако, поскольку кровоток в легочной артерии на фоне стеноза задней полой вены и в условиях тромбоэмболии снижался примерно одинаково (см. таблицу), можно полагать, что сдвиги сопротивления сосудов легких практически не влияли на величину легочного кровотока; а в обоих случаях она, по-видимому, непосредственно зависела от венозного возврата крови к сердцу.

Обратил на себя внимание факт, что в опытах со стенозом каудальной полой вены венозный возврат, легочный кровоток и сердечный выброс уменьшались примерно в равной степени. В случае же тромбоэмболии легочной артерии у животных было отмечено более выраженное снижение сердечного выброса по сравнению с легочным кровотоком (см. таблицу). Это могло быть обусловлено либо депонированием крови в легких, либо различиями сократимости миокарда правого и левого желудочков сердца. Однако результаты опытов, в которых измеряли указанные параметры, показали, что при тромбоэмболии легочной артерии сократимость миокарда правого желудочка снижалась в большей степени, чем левого (см. таблицу), что не могло явиться причиной большего снижения сердечного выброса, по сравнению с легочным кровотоком. Следовательно, ведущей причиной дисбаланса величин сердечного выброса и кровотока в легочной артерии в указанных условиях может являться депонирование крови в легких. О значимости активных реакций легочных сосудов в формировании различий величин сердечного выброса и легочного кровотока свидетельствует и тот факт, что при стенозе каудальной полой вены

не было отмечено дисбаланса величин указанных показателей, хотя сократимость правого желудочка снижалась в большей степени, чем левого (таблица).

Причиной депонирования крови в легких на фоне тромбоэмболии могли быть выраженные констрикторные реакции легочных артериальных сосудов в ответ на высвобождение вазоактивных веществ клетками крови и эндотелием [1, 2, 12]. Кроме того, особенностью легочного кровообращения является наличие шунтирующего кровотока между системой кровоснабжения бронхов и легочными капиллярами и венами. В случае тромбоэмболии легочной артерии и повышения давления в ней шунтирующий кровоток возрастает, приводя к выраженным сдвигам легочной макро- и микрогемодинамики, что способствует снижению сердечного выброса [2, 14]. По-видимому, в указанных условиях нельзя также исключить констрикторных реакций легочных вен, однако это предположение нуждается в дополнительных исследованиях. Поскольку при тромбоэмболии легочной артерии сердечный выброс и венозный возврат уменьшались практически в равной степени (таблица), можно полагать, что одной из основных причин снижения венозного возврата явилось уменьшение сердечного выброса. Вместе с тем, нельзя исключить, что причинами снижения венозного возврата в условиях тромбоэмболии могли быть и активные реакции венозных сосудов большого круга кровообращения в ответ на высвобождение вазоактивных веществ в сосудистом русле легких [1, 2].

Из литературы известно [1, 3, 5, 16], что при снижении венозного притока уменьшается сократи-

мость миокарда правого желудочка. Об этом также свидетельствовали проведенные нами опыты со стенозом каудальной поллой вены, когда на фоне ограничения венозного притока сократимость миокарда уменьшалась в большей степени, чем при тромбоэмболии легочной артерии, хотя в последнем случае легочное сосудистое сопротивление возрастало практически в два раза больше, чем при стенозе каудальной поллой вены (см. таблицу). Поэтому можно полагать, что к снижению сократимости правого желудочка в условиях тромбоэмболии приводило не столько возрастание его постнагрузки, т. е. давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, сколько уменьшение венозного притока крови к сердцу.

Заключение. В условиях тромбоэмболии легочной артерии величина давления в ней зависит от сдвигов легочного кровотока и сопротивления легочных сосудов. Изменения кровотока в легочной артерии обусловлены сдвигами венозного притока крови к сердцу и сократимости миокарда правого желудочка и не коррелируют с величиной легочного сосудистого сопротивления. К снижению сократимости правого желудочка в условиях тромбоэмболии легочной артерии приводит не столько возрастание его постнагрузки, т. е. давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, сколько уменьшение притока крови к сердцу. Пусковым механизмом снижения венозного возврата в условиях тромбоэмболии легочной артерии является депонирование крови в легких и уменьшение сердечного выброса.

Литература

1. Флебология: руководство для врачей / под ред. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — 664 с.
2. Goldhaber S. Z., Elliott C. G. Acute pulmonary embolism: part I. Epidemiology, pathophysiology and diagnosis // *Circulation*. — 2003. — Vol. 108. — P. 2726–2729.
3. Naeije R., Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. Rev.* — 2014. — Vol. 134. — P. 476–487.
4. Ventetuolo C. E., Klinger J. R. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit // *Ann. Am. Thorac. Soc.* — 2014. — Vol. 11. — P. 811–822.
5. Watts J. A., Marchick M. R., Kline J. A. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension // *J. Card. Fail.* — 2010. — Vol. 16. — P. 250–259.
6. Otero R., Oribe M., Ballaz A., Jimenez D., Uresandi F., Nauffal D., Conget F., Rodriguez C., Elias T., Jara L., Cayuela A., Blanco I., Barberá J. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism // *Thromb. Res.* — 2011. — Vol. 127. — P. 303–308.
7. Naeije R. Physiology of the pulmonary circulation and the right heart // *Curr. Hypertens. Rep.* — 2013. — Vol. 15. — P. 623–631.
8. Ткаченко Б. И., Евлахов В. И., Поясов И. Э. Гемодинамические механизмы изменений давления и кровотоков легочной артерии при применении прессорных веществ // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. — 2008. — Т. 94, № 8. — С. 888–899.
9. Ткаченко Б. И., Евлахов В. И., Поясов И. Э. Соотношения изменений параметров легочной и системной гемодинамики при нейрогенных стимулах // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*. — 2008. — Т. 94, № 4. — С. 421–431.
10. Chen H. M., Duan Y. Y., Li J., Zhou N., Yuan L. J., Cao T. S., Hou W., Zhang H. X., Cao W., Yang Y. H. A rabbit model with acute thrombo-embolic pulmonary hypertension created with echocardiography guidance // *Ultrasound Med. Biol.* — 2008. — Vol. 34. — P. 221–227.

11. Ketabchi F., Ghofrani H. A., Schermuly R. T., Seeger W., Grimminger F., Egemnazarov B., Shid-Moosavi S. M., Dehghani G. A., Weissmann N., Sommer N. Effects of hypercapnia and NO synthase inhibition in sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Respir. Res.* — 2012. — Vol. 30. — P. 13–27.
12. Физиология и патофизиология легочных сосудов: пер. с англ. / ред. Е. К. Уэйр, Дж. Т. Ривс. — М.: Медицина, 1995. — 672 с.
13. Bach A. G., Nansalmaa B., Kranz J., Taute B. M., Wienke A., Schramm D., Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism // *Eur. J. Radiol.* — 2015. — Vol. 84. — P. 332–337.
14. Watts J. A., Marchick M. R., Kline J. A. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension // *J. Card. Fail.* — 2010. — Vol. 16. — P. 250–259.
15. Filho F. B., de Campos K. N., de Oliveira H. A., Fernandes J., Melo e Silva C., Gaio E., Parra E. R., de Carvalho P. H., Fernandes P. M. Hemodynamic Effects of Experimental Acute Right Ventricular Overload // *Arq. Bras. Cardiol.* — 2011. — Vol. 96. — P. 284–292.
16. Kim Y. K., Shin W. J., Song J. G., Jun I. G., Kim H. Y., Seong S. H., Huh I. Y., Hwang G. S. Effect of right ventricular dysfunction on dynamic preload indices to predict a decrease in cardiac output after inferior vena cava clamping during liver transplantation // *Transplant. Proc.* — 2010. — Vol. 42. — P. 2585–2589.

References

1. *Flebologiya: rukovodstvodyavrachej*, pod red. V. S. Savel'eva, Moscow: Medicina, 2001, 664 s.
2. Goldhaber S. Z., Elliott C. G. Acute pulmonary embolism: part I. Epidemiology, pathophysiology and diagnosis, *Circulation*, 2003, vol. 108, pp. 2726–2729.
3. Naeije R., Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension, *Eur. Respir. Rev.*, 2014, vol. 134, pp. 476–487.
4. Ventetuolo C. E., Klinger J. R. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit, *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2014, vol. 11, pp. 811–822.
5. Watts J. A., Marchick M. R., Kline J. A. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension, *J. Card. Fail.*, 2010, vol. 16, pp. 250–259.
6. Otero R., Oribe M., Ballaz A., Jimenez D., Uresandi F., Nauffal D., Conget F., Rodriguez C., Elias T., Jara L., Cayuela A., Blanco I., Barberá J. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism, *Thromb. Res.*, 2011, vol. 127, pp. 303–308.
7. Naeije R. Physiology of the pulmonary circulation and the right heart, *Curr. Hypertens. Rep.*, 2013, vol. 15, pp. 623–631.
8. Ткаченко В. И., Евлахов В. И., Поясов И. З. *Gemodinamicheskie mexanizmy' izmenenij davleniya i krovotokov legochnoj arterii pri primenenii pressorny'x veshhestv*, Ros. fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova, 2008, T. 94, No. 8, pp. 888–899.
9. Ткаченко В. И., Евлахов В. И., Поясов И. З. *Sootnosheniya izmenenij parametrov legochnoj i sistemoj gemodinamiki pri nejrogenny'x stimulyax*, Ros. fiziol. zhurn. im. I. M. Sechenova, 2008, T. 94, No. 4, pp. 421–431.
10. Chen H. M., Duan Y. Y., Li J., Zhou N., Yuan L. J., Cao T. S., Hou W., Zhang H. X., Cao W., Yang Y. H. A rabbit model with acute thrombo-embolic pulmonary hypertension created with echocardiography guidance, *Ultrasound Med. Biol.*, 2008, vol. 34, pp. 221–227.
11. Ketabchi F., Ghofrani H. A., Schermuly R. T., Seeger W., Grimminger F., Egemnazarov B., Shid-Moosavi S. M., Dehghani G. A., Weissmann N., Sommer N. Effects of hypercapnia and NO synthase inhibition in sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction, *Respir. Res.*, 2012, vol. 30, pp. 13–27.
12. *Fiziologiya i patofiziologiya legochny'x sosudov*: per. s angl. red. E. K. Ue'jr, Dzh. T. Rivs., M.: Medicina, 1995, 672 s.
13. Bach A. G., Nansalmaa B., Kranz J., Taute B. M., Wienke A., Schramm D., Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism, *Eur. J. Radiol.*, 2015, vol. 84, pp. 332–337.
14. Watts J. A., Marchick M. R., Kline J. A. Right ventricular heart failure from pulmonary embolism: key distinctions from chronic pulmonary hypertension, *J. Card. Fail.*, 2010, vol. 16, pp. 250–259.
15. Filho F. B., de Campos K. N., de Oliveira H. A., Fernandes J., Melo e Silva C., Gaio E., Parra E. R., de Carvalho P. H., Fernandes P. M. Hemodynamic Effects of Experimental Acute Right Ventricular Overload, *Arq. Bras. Cardiol.*, 2011, vol. 96, pp. 284–292.
16. Kim Y. K., Shin W. J., Song J. G., Jun I. G., Kim H. Y., Seong S. H., Huh I. Y., Hwang G. S. Effect of right ventricular dysfunction on dynamic preload indices to predict a decrease in cardiac output after inferior vena cava clamping during liver transplantation, *Transplant. Proc.*, 2010, vol. 42, pp. 2585–2589.

Поступила в редакцию: 7.02.2016 г.

Контакт: Евлахов Вадим Иванович, viespbu@mail.ru

Сведения об авторах:

Евлахов Вадим Иванович — Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург. Тел.: +7 812 234-54-12; e-mail: viespbu@mail.ru;
 Поясов Илья Залманович — Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург. Тел.: +7 812 234-06-70; e-mail: ilpoar@yandex.ru;
 Шайдаков Евгений Владимирович — Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург. Тел.: +7 812 234-15-17;
 e-mail: evgenyshaydakov@gmail.com.

УДК 606:636.4

ОРЕКСИН-В-СОДЕРЖАЩИЕ НЕЙРОНЫ ГИПОТАЛАМУСА КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА И БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА

В. А. Пугач, Н. С. Новикова, С. В. Перекрест, академик РАН Е. А. Корнева
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

OREXIN-B-CONTAINING NEURONS IN RAT HYPOTHALAMUS AFTER LIPOPOLYSACCHARIDE AND BOVINE SERUM ALBUMIN ADMINISTRATION

V. A. Pugach, N. S. Novikova, S. V. Perekrest, full member of the Russian Academy of Sciences E. A. Korneva
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Исследована реакция орексин-В-содержащих нейронов гипоталамуса крыс в первые часы после введения тимус-зависимого (бычий сывороточный альбумин — БСА) и тимус-независимого (липополисахарид — ЛПС) антигена. Иммуногистохимическим методом выявлено, что только через 1 ч после инъекции ЛПС происходит изменение количества визуализированных орексин-В-позитивных нейронов, а также их относительной оптической плотности (ООП). Показаны 4 варианта ответа орексин-В-позитивных нейронов (увеличение количества и ООП клеток; увеличение количества и снижение ООП клеток; увеличение только количества при неизменной ООП клеток; увеличение только ООП клеток при неизменном их количестве). Таким образом, при введении тимус-независимого антигена наблюдается разнонаправленная реакция орексин-В-позитивных нейронов, что может быть обусловлено морфофункциональной гетерогенностью популяции этих нейронов. Инъекция тимус-зависимого антигена (БСА) не приводит к изменению иммунореактивности орексин-В-позитивных нейронов в первые часы после антигенного воздействия.

Ключевые слова: гипоталамус, орексин В, липополисахарид, бычий сывороточный альбумин.

Hypothalamic orexin-B-containing neurons reaction was investigated during several hours after administration of thymus-dependent (bovine serum albumin — BSA) and thymus-independent (lipopolysaccharide — LPS) antigen. Using immunohistochemical method we revealed changes in quantity of visualized orexin-B positive neurons and their relative optical density (ROD) only 1 hour after LPS injection. Four patterns of changes were distinguished: increase of neurons quantity; increase of neurons ROD; increase of both cells quantity and ROD; simultaneously neurons quantity increase and ROD decrease. Thus injection of T-independent antigen (LPS) causes multidirectional reaction of orexin-B-positive neurons, that could be explained with morphofunctional heterogeneity of these neurons. Administration of T-dependent antigen (BSA) does not change immunoreactivity of orexin-B-positive neurons during several hours after antigen application.

Key words: hypothalamus, orexin B, lipopolysaccharide, bovine serum albumin.

Введение. Представляется актуальным изучение реакции ЦНС на антигенные воздействия, поскольку исследование нейроиммунных взаимодействий позволяет определить характер вовлечения различных структур мозга после введения антигенов различной природы, а также открывает пути для поиска возможности адресного воздействия на четко установленные мишени. Апликация липополисахарида (ЛПС) — наиболее распространенная модель, применяемая с целью исследования ответных реакций мозга на инъекцию антигена. Известно, что ЛПС является экзогенным пирогеном, системное введение которого сопровождается синтезом собственных (эндогенных)

пирогенов — цитокинов. Уже через 30–60 мин после инъекции ЛПС в крови увеличивается концентрация IL-1 β [1], а через 2 ч — TNF α . Уровни IL-6 и IL-8 достигают максимума через 4–6 ч после апликации антигена [2, 3]. Провоспалительные цитокины играют первостепенную роль в развитии продромального синдрома, который характеризуется гипертермией, отсутствием аппетита, сонливостью, активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. Кроме того, ЛПС представляет собой тимус-независимый антиген, который способен обеспечивать созревание В-лимфоцитов до продуцирующих антитела плазмоцитов без вовлечения Т-клеток.

Известно, что в ответ на введение антигенов различной природы происходит усиление синтеза с-Fos белка (маркера активации нейронов) гипоталамическими нейронами, а аппликация тимус-независимого антигена (ЛПС) сопровождается выраженной активацией нейронов определенных структур гипоталамуса: переднего гипоталамического поля (АНН), заднего гипоталамического поля (РН), латеральной гипоталамической области (ЛНА), паравентрикулярного (РВН) и дорсомедиального ядер гипоталамуса (ДМН) [4, 5]. Напротив, введение тимус-зависимого антигена (БСА) способствует активации меньшего количества нейронов, однако содержание в них белка с-Fos возрастает, что проявлялось повышением относительной оптической плотности нейронов вентромедиального ядра (ВМН), ЛНА и РН [4]. В ответных реакциях мозга на инъекцию антигенов участвуют многие нейропептиды, в том числе орексины, синтезируемые небольшой популяцией нейронов гипоталамуса, наиболее многочисленной в ЛНА и ДМН. Орексины и их рецепторы открыты в 1998 г. независимо двумя исследовательскими группами [6, 7]. Доказано участие этих нейропептидов в реализации различных функций организма, в том числе таких, как терморегуляция, пищевое и мотивационное поведение, поддержание состояния бодрствования, аддиктивное поведение, болевое восприятие, стресс-индуцированные реакции и функции иммунной системы [8–10]. Существует ряд работ, посвященных исследованию только орексина А, но не орексина В, в ответных реакциях ЦНС на введение ЛПС. Например, внутривенная инъекция ЛПС крысам в дозе 25 мкг/кг (данная доза характеризуется как несеπτическая) [11] вызывает увеличение количества орексин-А-иммунореактивных нейронов через 2 и 4 ч, а через 6 ч после антигенного воздействия происходит снижение количества исследуемых нейронов в гипоталамических структурах [12]. При введении субсептической дозы ЛПС (500 мкг/кг) изменения выявлены только через 6 ч после аппликации антигена в сторону снижения общего количества визуализированных орексин-А-иммунореактивных нейронов [13]. Ежедневное внутрибрюшинное введение ЛПС мышам (100 мкг/кг) приводит к постепенному снижению количества орексин-А-позитивных нейронов через 4, а затем через 8 нед. Количество нейронов, содержащих орексин А, не отличалось от такового у контрольных животных только через 30 дней после последней аппликации ЛПС [14].

Вопрос о степени вовлечения системы орексин-содержащих нейронов в ответные реакции на введение тимус-зависимых антигенов, аппликация которых приводит к кооперации Т- и В-лимфоцитов,

остается неизученным. Результатом взаимодействия Т- и В-клеток является синтез иммуноглобулинов. В первые часы после введения бычьего сывороточного альбумина (БСА), как любого тимус-зависимого антигена, инициируются ранние процессы иммунного ответа, включающие в себя процессы захвата антигена, активации антигенпрезентирующих клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки, и последующая презентация процессированного антигена.

В связи с тем, что ЛПС и БСА вызывают активацию гипоталамических структур, паттерн которых различен, актуален вопрос о степени вовлечения орексин-содержащих нейронов гипоталамуса в реакции на введение антигенов различной природы.

Приведенные данные литературы позволяют заключить, что орексин-А-иммунореактивные нейроны вовлекаются в механизмы реализации реакций ЦНС на антигенное воздействие, в том числе и после аппликации ЛПС. Однако степень участия орексин-В-иммунореактивных нейронов в ответных реакциях мозга на введение тимус-зависимых и тимус-независимых антигенов остается недостаточно изученной.

Цель работы: провести сравнительный анализ реакций орексин-В-содержащих нейронов гипоталамуса в первые часы после введения липополисахарида и бычьего сывороточного альбумина.

Материалы и методы исследования. Экспериментальная работа выполнена на 80 взрослых самцах крыс линии Wistar, которых содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и на стандартном полнорационном корме. Экспериментальные группы: интактные животные; животные после введения ЛПС (*E. coli* 055:B5, Sigma, L2880; доза 500 мкг/кг); животные после введения БСА (Sigma; доза 25 мг/кг); животные после введения изотонического раствора натрия хлорида (контроль). Объем вводимых в хвостовую вену растворов составлял 200 мкл. Все инъекции выполняли в 11:00 с целью нивелирования различий, обусловленных суточными колебаниями содержания орексина В в нейронах гипоталамуса [15]. Через 1, 2, 4 и 6 ч после инъекций животных наркотизировали посредством внутрибрюшинной инъекции пентобарбитала (60 мг/кг), а затем проводили интракардиальную перфузию сначала изотоническим раствором натрия хлорида (37°С), содержащим гепарин (10 ЕД/мл), далее раствором фиксатора (+4°С) (100 мл 4% раствора параформальдегида на 0,1 М фосфатно-солевом буфере +0,2% раствор пикриновой кислоты, рН 7,4). Через 2 ч после перфузии головной мозг перекладывали в порцию фиксирующей смеси (без пикриновой кислоты) и осуществляли дофиксацию в течение 2 ч. Для последую-

щего иммуногистохимического окрашивания орексин-В-содержащих нейронов, изготавливали фронтальные срезы головного мозга (30 мкм) на замораживающем микротоме. В качестве криопротектора использовали 20% раствор сахарозы. Выявление орексин-В-позитивных нейронов проводили авидин-биотиновым методом. В качестве первых антител использовали козы антитела к орексину В (разведение 1:400) (Santa Cruz Biotechnology), а в качестве вторых — ослиные анти-козы антитела, конъюгированные с биотином (разведение 1:400) (Santa Cruz Biotechnology). Для визуализации иммуногистохимической реакции срезы в течение 5 мин инкубировали в 0,02% растворе диаминобензидина на PBS, содержащем 0,001% перекиси водорода. Затем гистологические препараты высушивали на воздухе и заключали в канадский бальзам. Выявление орексин-В-позитивных нейронов проводили при 10-кратном увеличении светового микроскопа на срезах, соответствующих 28,

и в медиальной зоне вентральной области ЛНА (LNA_{vm}). ООП рассчитывалась по следующей формуле: $ООП = \frac{\text{средняя опт. плотность нейронов}}{\text{средняя опт. плотность фона}}$.

Статистическую обработку данных выполняли в программе «Statistica 8.0», а построение гистограмм — в программе «Microsoft Excell 2010». Определяли средние значения и их стандартные ошибки, для сравнения средних значений использовали t-критерий Стьюдента, за достоверные принимали значения, при которых $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. 1. Определение количества нейронов, содержащих орексин В, после введения ЛПС и БСА. При анализе общего количества орексин-В-позитивных нейронов у интактных животных и животных после введения изотонического раствора натрия хлорида не обнаружено различий в количестве исследуемых нейронов на всех исследуемых сроках и уровнях мозга.

Таблица

Количество орексин-В-позитивных нейронов в гипоталамусе крыс после введения ЛПС и БСА

Уровни мозга	Группы животных	Количество орексин-В-позитивных нейронов			
		1 ч	2 ч	4 ч	6 ч
28	Интактные	154,21±9,83	150,78±8,26	145,55±7,42	149,61±8,04
	Изотонический раствор натрия хлорида	147,77±7,35	155,44±9,18	144,64±6,97	143,42±6,52
	ЛПС (500 мкг/кг)	199,3±9,36*	144,56±8,51	139,13±6,86	134,42±6,7
	БСА (25 мг/кг)	153,82±6,22	144,38±8,79	150,62±8,78	140,17±9,09
29	Интактные	137,35±8,12	141,84±7,63	135,27±7,08	138,52±6,91
	Изотонический раствор натрия хлорида	139,6±7,81	134,42±5,05	130,58±7,54	131,61±6,58
	ЛПС (500 мкг/кг)	163,23±6,19*	146,58±10,21	133,2±8,9	135,62±7,88
	БСА (25 мг/кг)	129,8±5,92	126,53±6,04	135,4±8,55	140,39±7,33
30	Интактные	79,54±5,39	77,61±4,25	80,34±4,67	83,22±5,08
	Изотонический раствор натрия хлорида	76,33±3,71	74,7±3,57	78,58±3,85	77,16±2,29
	ЛПС (500 мкг/кг)	72,4±4,83	67,43±3,94	65,2±4,52	72,04±3,87
	БСА (25 мг/кг)	77,44±4,01	71,32±4,78	82,45±4,28	81,33±3,16

* — $p < 0,05$ по сравнению с количеством орексин-В-позитивных нейронов у животных после введения изотонического раствора натрия хлорида.

29, 30 уровням головного мозга [16], поскольку именно на этих уровнях локализовано наибольшее количество клеток, содержащих орексин. Подсчет нейронов, содержащих орексин В, а также определение их относительной оптической плотности (ООП) осуществляли при помощи компьютерной программы VideoTestMaster в дорсомедиальном ядре гипоталамуса (DMH) и в зонах латеральной гипоталамической области (ЛНА): юкстадорсомедиальной (LNA_{jd}), супрафорникальной (LNA_s), дорсальной (LNA_d)

Через 1 ч после введения ЛПС выявлено увеличение общего количества орексин-В-содержащих нейронов на срезах мозга, соответствующих только 28 и 29 уровням головного мозга. На других сроках (через 2, 4 и 6 ч) не обнаружено достоверно значимых различий в количестве нейронов, содержащих орексин В, после инъекции ЛПС. Аппликация БСА не сопровождается изменением иммунореактивности орексин-В-позитивных нейронов на всех исследуемых сроках и уровнях мозга (таблица).

При исследовании иммунореактивности орексин-В-позитивных нейронов в структурах гипоталамуса (DMH, LHAjd, LHAs, LHAd, LHAvm) констатируется изменение количества исследуемых нейронов только через 1 ч после введения ЛПС. Показано, что увеличение иммунореактивности орексин-В-позитивных нейронов происходит как на срезах мозга 28 уровня (рис. 1) в DMH ($21,0 \pm 1,4$ vs $12,4 \pm 0,5$; $p < 0,05$), LHAjd ($67,8 \pm 4,4$ vs $53,8 \pm 4,1$; $p < 0,05$), LHAs ($51,9 \pm 4,6$ vs $34,5 \pm 3,3$; $p < 0,05$), так и на срезах мозга 29 уровня (рис. 2) в DMH ($18,0 \pm 2,1$ vs $11,4 \pm 1,4$; $p < 0,05$), LHAjd ($64,8 \pm 4,8$ vs $36,2 \pm 5,1$; $p < 0,05$), LHAs ($50,8 \pm 3,5$ vs $32,8 \pm 3,9$; $p < 0,05$). После аппликации БСА не выявлено изменений в распределении нейронов, содержащих орексин В, ни на одном исследуемом сроке.

после инъекции ЛПС происходит увеличение ООП нейронов, локализованных на срезах мозга, соответствующих 28 уровню (рис. 3) в LHAjd ($1,47 \pm 0,05$ vs $1,24 \pm 0,06$; $p < 0,05$), LHAd ($1,49 \pm 0,06$ vs $1,24 \pm 0,06$; $p < 0,05$) и снижение ее в DMH ($1,07 \pm 0,09$ vs $1,39 \pm 0,05$; $p < 0,05$). На срезах, соответствующих 29 уровню мозга (рис. 4), также происходит увеличение ООП этих нейронов в LHAjd ($1,51 \pm 0,06$ vs $1,33 \pm 0,05$; $p < 0,05$), LHAd ($1,65 \pm 0,05$ vs $1,46 \pm 0,06$; $p < 0,05$) и снижение ее в DMH ($1,29 \pm 0,04$ vs $1,45 \pm 0,05$; $p < 0,05$). Введение БСА не оказывает влияния на изменение ООП орексин-В-содержащих нейронов.

Исследование количества и ООП орексин-В-позитивных нейронов позволяет судить о содержании данного нейропептида в клетке. Увеличение этих

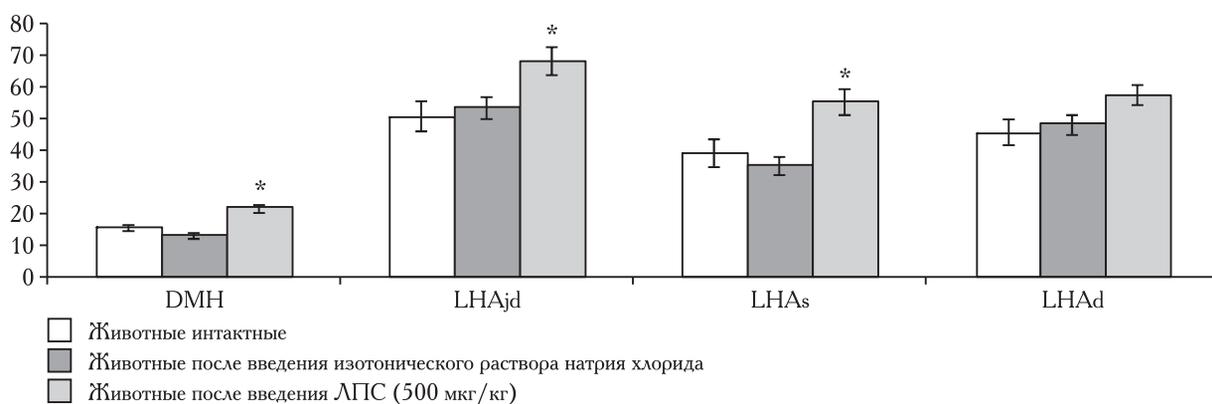


Рис. 1. Количество орексин-В-позитивных нейронов в структурах гипоталамуса крыс на срезах, соответствующих 28 уровню мозга, через 1 ч после инъекции ЛПС.

* — $p < 0,05$ по сравнению с количеством орексин-В-позитивных нейронов у животных после введения изотонического раствора натрия хлорида.

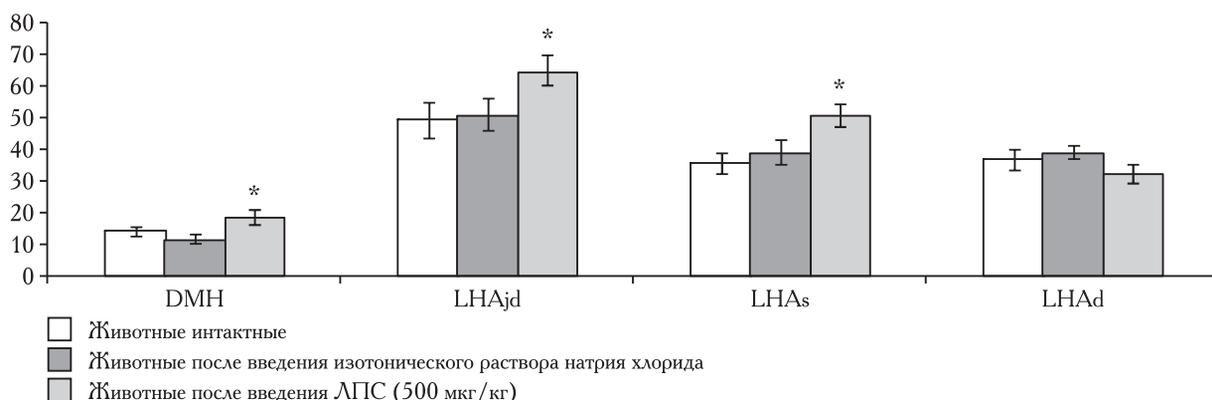


Рис. 2. Количество орексин-В-позитивных нейронов в структурах гипоталамуса крыс на срезах, соответствующих 29 уровню мозга, через 1 ч после инъекции ЛПС.

* — $p < 0,05$ по сравнению с количеством орексин-В-позитивных нейронов у животных после введения изотонического раствора натрия хлорида. По оси ординат — количество орексин-В-позитивных нейронов; по оси абсцисс — структуры гипоталамуса.

2. Относительная оптическая плотность орексин-В-содержащих нейронов после введения ЛПС и БСА. При исследовании относительной оптической плотности (ООП) орексин-В-позитивных нейронов зафиксировано, что только через 1 ч

показателем свидетельствует об увеличении содержания орексина В, а уменьшение — о снижении. Инъекция ЛПС вызывает 4 варианта ответа орексин-В-позитивных нейронов (увеличение количества и ООП клеток; увеличение количества и сни-

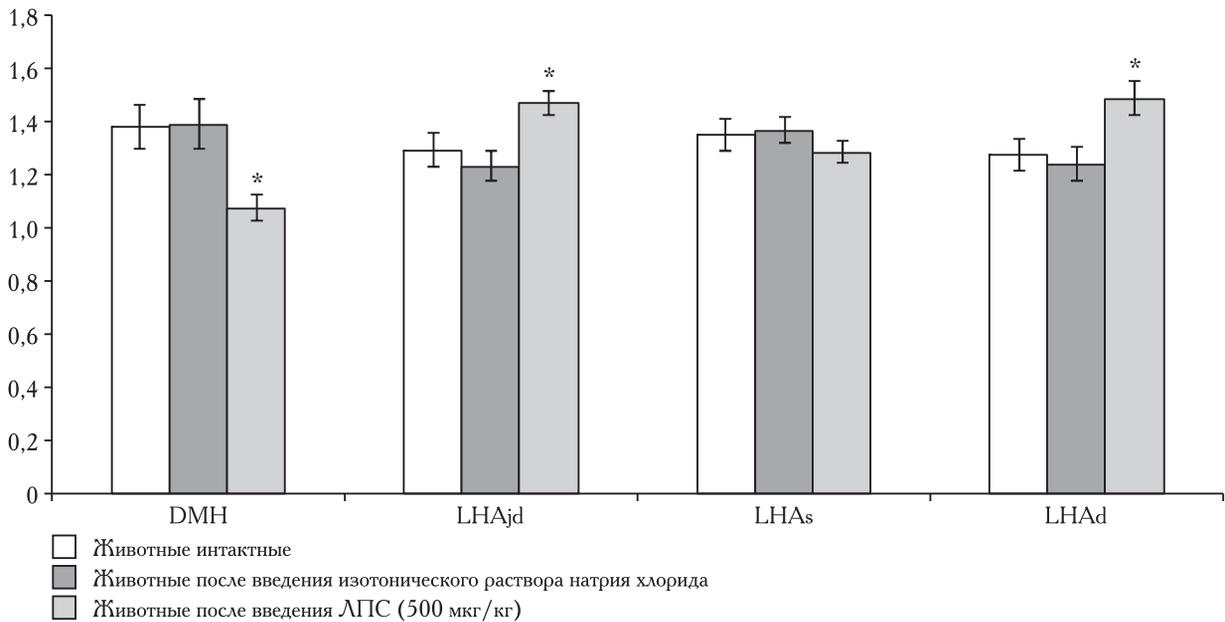


Рис. 3. Относительная оптическая плотность орексин-В-позитивных нейронов в структурах гипоталамуса крыс на срезах, соответствующих 28 уровню мозга, через 1 ч после инъекции ЛПС.

* — $p < 0,05$ по сравнению с относительной оптической плотностью орексин-В-позитивных нейронов у животных после введения изотонического раствора натрия хлорида.

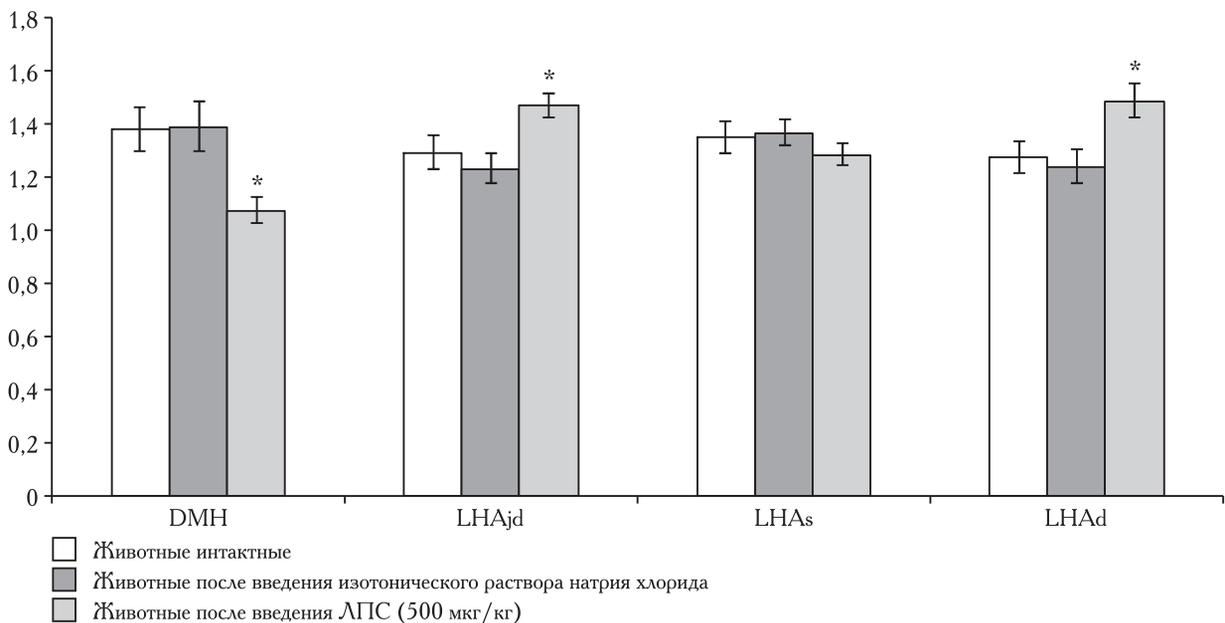


Рис. 4. Относительная оптическая плотность орексин-В-позитивных нейронов в структурах гипоталамуса крыс на срезах, соответствующих 29 уровню мозга, через 1 ч после инъекции ЛПС.

* — $p < 0,05$ по сравнению с относительной оптической плотностью орексин-В-позитивных нейронов у животных после введения изотонического раствора натрия хлорида.

По оси ординат — относительная оптическая плотность орексин-В-позитивных нейронов; по оси абсцисс — структуры гипоталамуса.

жение ООП клеток; увеличение только количества при неизменной ООП клеток; увеличение только ООП клеток при неизменном их количестве).

Полученные данные свидетельствуют, что орексин-В-позитивные нейроны, локализованные во всех исследуемых структурах гипоталамуса (DMH и зоны LHA), вовлекаются в реакции мозга на вве-

дение ЛПС. Изменение иммунореактивности исследуемых нейронов наблюдалось только через 1 ч. По данным литературы, этот период характеризуется первыми признаками повышения температуры тела у крыс после инъекции ЛПС (500 мкг/кг) [5]. Известно, что нейроны DMH и LHA участвуют в механизмах терморегуляции, влияя на термогенез

в бурой жировой ткани (БЖТ) [17]. Кроме того, применение ретроградного транспорта с использованием вируса псевдобешенства, инъецированного в БЖТ, и холерного токсина, инъецированного в ростральную часть бледного ядра шва (rostral raphe pallidus — rRPa) продолговатого мозга, позволило определить, что орексин-содержащие нейроны связаны полисинаптически с клетками БЖТ при помощи прямых проекций из ЛНА в rRPa. Стоит отметить, что rRPa содержит симпатические премоторные ядра, посылающие возбуждающие сигналы в БЖТ, тем самым активируя в ней несократительный термогенез [18]. Кроме того, интрацеребровентрикулярное введение орексина В, но не орексина А дозозависимо увеличивает частоту импульсов в симпатических нервах, иннервирующих БЖТ.

Авторы полагают, что орексин В обладает термогенной активностью, в отличие от орексина А [19].

Заключение. Через 1 ч после введения тимус-независимого антигена (ЛПС) происходит изменение количества и относительной оптической плотности орексин-В-позитивных нейронов гипоталамуса крыс. Анализ распределения орексин-В-позитивных нейронов в перифорникальной области гипоталамуса [16] позволил выявить увеличение количества визуализированных орексин-В-позитивных нейронов в ДМН, ЛНАjd и ЛНАs. Относительная оптическая плотность исследуемых нейронов уменьшается в ДМН и увеличивается в ЛНАjd и ЛНАd. Инъекция тимус-зависимого антигена (БСА) не приводит к изменению иммунореактивности орексин-В-позитивных нейронов в первые часы после антигенного воздействия.

Литература

1. Ma X. C., Oliver J., Horvath E., Phelps C. P. Cytokine and adrenal axis responses to endotoxin // *Brain Res.* — 2000. — Vol. 861. — P. 135–142.
2. Martich G. D., Danner R. L., Coska M., Suffredini A. F. Detection of interleukin-8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: The effects of anti-inflammatory agents // *J. Exp. Med.* — 1991. — Vol. 173. — P. 1021–1024.
3. Shelag P. B. Interleukin-6-type cytokines *in vivo*: Regulated bioavailability // *Proc. Soc. Exp. Biol Med.* — 1996. — Vol. 213. — P. 238–247.
4. Перекрест С. В., Гаврилов Ю. В., Абрамова Т. В., Новикова Н. С., Корнева Е. А. Активация клеток гипоталамических структур при введении антигенов различной природы (по экспрессии *c-fos* гена) // *Медицинская иммунология.* — 2006. — Т. 8, № 5–6. — С. 631–636.
5. Wanner S. P., Yoshida K., Kulchitsky V. A., Ivanov A. I., Kanosue K., Romanovsky A. A. Lipopolysaccharide-Induced Neuronal Activation in the Paraventricular and Dorsomedial Hypothalamus Depends on Ambient Temperature // *LoS ONE.* — 2013. — № 8 (9). — P. 69–80.
6. De Lecea L., Kilduff T. S., Peyron C., Gao X., Foye P. E., Danielson P. E., Fukuhara C., Battenberg E. L., Gautvik V. T., Bartlett F. S., Frankel W. N., van den Pol A. N., Bloom F. E., Gautvik K. M., Sutcliffe J. G. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1998. — Vol. 95. — P. 322–327.
7. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R. M., Tanaka H., Williams S. C., Richardson J. A., Kozlowski G. P., Wilson S., Arch J. R., Buckingham R. E., Haynes A. C., Carr S. A., Annan R. S., McNulty D. E., Liu W. S., Terrett J. A., Elshourbagy N. A., Bergsma D. J., Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior // *Cell.* — 1998. — Vol. 92. — P. 573–585.
8. Kukkonen J. P. Physiology of the orexinergic/hypocretinergic system: a revisit in 2012 // *Am. J. Physiol Cell Physiol.* — 2013. — Vol. 304. — P. 2–32.
9. Li J., Hu Z., de Lecea L. The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions // *Brit. J. Pharmacol.* — 2014. — Vol. 171. — P. 332–350.
10. Tsunematsu T., Yamanaka A. The Role of Orexin/Hypocretin in the Central Nervous System and Peripheral Tissues // *Vitamins and Hormones.* — 2012. — Vol. 89. — P. 20–29.
11. Phelps C., Chen L.-T. Brain response to endotoxin // *Cytokines and the brain* / ed. by C. Phelps and E. Korneva. — 2008. — P. 435–455.
12. Перекрест С. В., Абрамова Т. В., Новикова Н. С., Лоскутов Ю. В., Rogers V. J., Корнева Е. А. Changes in immunoreactivity of orexin-A-positive neurons after an intravenous lipopolysaccharide injection // *Medical Science Monitoring.* — 2008. — Vol. 14, № 7. — P. 127–133.
13. Перекрест С. В., Абрамова Т. В., Новикова Н. С. Сравнительный анализ реакции орексинсодержащих нейронов гипоталамуса крысы при введении различных доз липополисахарида // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* — 2009. — Т. 95, № 12. — С. 1336–1345.
14. Palomba M., Seke-Étet P. F., Varonesi C. Effect of inflammatory challenge on hypothalamic neurons expressing orexinergic and melanin-concentrating hormone // *Neuroscience Letters.* — 2014. — Vol. 570. — P. 47–52.
15. Taheri S., Sunter D., Dakin C., Moyes S., Seal L., Gardiner J., Rossi M., Ghatei M., Bloom S. R. Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system // *Neuroscience Letters.* — 2000. — Vol. 279, № 1/2. — P. 109–112.
16. Swanson L. W. *Brain maps: structure of the Rat Brain.* — 2nd revised ed. — Amsterdam: Elsevier, 1998. — P. 267.
17. Contreras C., Gonzalez F., Ferno J., Dieguez C., Rahmouni K., Nogueiras R., Lopez M. The brain and brown fat // *Ann. of Medicine.* — 2015. — P. 150–168.

18. Morrison S. F., Madden C. J., Tupone D. An orexinergic projection from perifornical hypothalamus to raphe pallidus increases rat brown adipose tissue thermogenesis // *Adipocyte*.— 2012.— Vol. 1–2.— P. 116–120.
19. Yasuda T., Masaki T., Kakuma T., Hara M., Nawata T., Katsuragi I., Yoshimatsu H. Dual Regulatory Effects of Orexins on Sympathetic Nerve Activity Innervating Brown Adipose Tissue in Rats // *Endocrinology*.— 2001.— Vol. 146, № 6.— P. 2744–2748.

References

- Ma X. C., Oliver J., Horvath E., Phelps C. P. Cytokine and adrenal axis response to endotoxin, *Brain Res.*, 2000, vol. 861, pp. 135–142.
- Martich G. D., Danner R. L., Coska M., Suffredini A. F. Detection of interleukin-8 and tumor necrosis factor in normal humans after intravenous endotoxin: The effects of anti-inflammatory agents, *J. Exp. Med.*, 1991, vol. 173, pp. 1021–1024.
- Shelag P. B. Interleukin-6-type cytokines *in vivo*: Regulated bioavailability, *Proc. Soc. Exp. Biol Med.*, 1996, vol. 213, pp. 238–247.
- Perekrest S. V., Gavrilov Yu. V., Abramova T. V., Novikova N. S., Korneva E. A. Aktivaciya kletok gipotalamicheskix struktur privvedenii antigenovrazlichnoj prirody' (poe'kspressii c-fosgena), *Medicinskayaimmunologiya*, 2006, vol. 8, No. 5–6, pp. 631–636.
- Wanner S. P., Yoshida K., Kulchitsky V. A., Ivanov A. I., Kanosue K., Romanovsky A. A. Lipopolysaccharide-Induced Neuronal Activation in the Paraventricular and Dorsomedial Hypothalamus Depend on Ambient Temperature, *LoS ONE*, 2013, No. 8 (9), pp. 69–80.
- DeLecea L., Kilduff T. S., Peyron C., Gao X., Foye P. E., Danielson P. E., Fukuhara C., Battenberg E. L., Gautvik V. T., Bartlett F. S., Frankel W. N., van den Pol A. N., Bloom F. E., Gautvik K. M., Sutcliffe J. G. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, pp. 322–327.
- Sakurai T., Amemiya A., Ishii M., Matsuzaki I., Chemelli R. M., Tanaka H., Williams S. C., Richardson J. A., Kozlowski G. P., Wilson S., Arch J. R., Buckingham R. E., Haynes A. C., Carr S. A., Annan R. S., McNulty D. E., Liu W. S., Terrett J. A., Elshourbagy N. A., Bergsma D. J., Yanagisawa M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior, *Cell*, 1998, vol. 92, pp. 573–585.
- Kukkonen J. P. Physiology of the orexinergic/hypocretinergic system: a revisit in 2012, *Am. J. Physiol Cell Physiol.*, 2013, vol. 304, pp. 2–32.
- Li J., Hu Z., deLecea L. The hypocretins/orexins: integrators of multiple physiological functions, *Brit. J. of Pharmacology*, 2014, vol. 171, pp. 332–350.
- Tsunematsu T., Yamanaka A. The Role of Orexin/Hypocretin in the Central Nervous System and Peripheral Tissues, *Vitamins and Hormones*, 2012, vol. 89, pp. 20–29.
- Phelps C., Chen L.-T. *Brain response to endotoxin, Cytokines and the brain* / Ed. by C. Phelps and E. Korneva, 2008, pp. 435–455.
- Perekrest S. V., Abramova T. V., Novikova N. S., Loskutov Yu. V., Rogers V. J., Korneva E. A. Changes in immunoreactivity of orexin-A-positive neurons after an intravenous lipopolysaccharide injection, *Medical Science Monitoring*, 2008, vol. 14, No. 7, pp. 127–133.
- Perekrest S. V., Abramova T. V., Novikova N. S. Sravnitel'nyj analiz reakcii oreksinsoderzhashchix neyronov gipotalamusa kry'sy' pri vvedenii razlichnyx doz lipopolisaxarida, *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova*, 2009, vol. 95, No. 12, pp. 1336–1345.
- Palomba M., Seke-Étet P. F., Varonesi C. Effect of inflammatory challenge on hypothalamic neurons expressing orexinergic and melanin-concentrating hormone, *Neuroscience Letters*, 2014., vol. 570, pp. 47–52.
- Taheri S., Sunter D., Dakin C., Moyes S., Seal L., Gardiner J., Rossi M., Ghatei M., Bloom S. R. Diurnal variation in orexin A immunoreactivity and prepro-orexin mRNA in the rat central nervous system, *Neuroscience Letters*, 2000., vol. 279, No. 1/2, pp. 109–112.
- Swanson L. W. *Brain maps: structure of the Rat Brain*, 2nd revised ed., Amsterdam: Elsevier, 1998, p. 267.
- Contreras C., Gonzalez F., Ferno J., Dieguez C., Rahmouni K., Nogueiras R., Lopez M. The brain and brown fat, *Ann. of Medicine*, 2015, pp. 150–168.
- Morrison S. F., Madden C. J., Tupone D. An orexinergic projection from perifornical hypothalamus to raphe pallidus increases rat brown adipose tissue thermogenesis // *Adipocyte* 1:2, 2012, pp. 116–120.
- Yasuda T., Masaki T., Kakuma T., Hara M., Nawata T., Katsuragi I., Yoshimatsu H. Dual Regulatory Effects of Orexin on Sympathetic Nerve Activity Innervating Brown Adipose Tissue in Rats, *Endocrinology*, 2001., vol. 146, No. 6, pp. 2744–2748.

Поступила в редакцию: 10.02.2016 г.

Контакт: Кorneва Елена Андреевна. glandula_pinealis@mail.ru

Сведения об авторах:

Пугач Виктория Александровна — младший научный сотрудник отдела Общей патологии и патофизиологии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел. +7 812 234-07-64;

Новикова Наталья Сергеевна — старший научный сотрудник отдела Общей патологии и патофизиологии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, СПб, Россия. Тел. +7 812 234-07-64, e-mail: novikiem@gmail.com;

Перекрест София Владимировна — старший научный сотрудник отдела Общей патологии и патофизиологии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел. +7 812 234-07-64, e-mail: perekrest.sv@gmail.com;

Кorneва Елена Андреевна — академик РАН, главный научный сотрудник отдела Общей патологии и патофизиологии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д.12, Тел.: +7 812 234-07-64; факс: +7 812 234-94-93; e-mail: glandula_pinealis@mail.ru.

УДК 616.36-006.04-073.756.8(042.3)

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ИНТЕНСИВНОСТИ СИГНАЛА ПРИ НАТИВНОМ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОМ ИССЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОЧАГОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ ПЕЧЕНИ

С. С. Багненко, И. С. Железняк, И. В. Бойков, Т. Е. Рамешвили, В. Н. Малаховский

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, кафедра рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики, Санкт-Петербург, Россия

QUANTITATIVE ANALYSIS OF CHANGES IN NATIVE MRI SIGNAL INTENSITY IN PATIENTS WITH FOCAL LIVER LESIONS

S. S. Bagnenko, I. S. Zheleznyak, I. V. Boykov, T. E. Rameshvili, V. N. Malakhovsky

S. M. Kirov Military Medical Academy, Radiology Department, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Цель исследования: изучение возможностей количественного анализа интенсивности сигнала при нативной магнитно-резонансной томографии пациентов с очаговыми поражениями печени. **Материалы и методы исследования.** Магнитно-резонансная томография (1,5 Тл) выполнена 256 пациентам (414 очаговых поражений печени). Проведен статистический анализ количественных значений интенсивности сигнала в патологических образованиях, интактной паренхиме печени, крупных сосудах и других органах живота. Оценивали коэффициенты, рассчитываемые на основании соотношения измеренных величин в нескольких органах, в различных участках печени или в одной области печени при разных импульсных последовательностях. **Результаты.** Самыми информативными коэффициентами с точки зрения дисперсионного анализа оказались соотношения интенсивности сигнала, измеренного в очаге поражения, и соответствующего параметра интактной паренхимы органа на T2-взвешенных изображениях. Наиболее высокие значения получены в жидкостных образованиях, самые низкие — в очагах жирового гепатоза и цирротических узлах. Информативными также оказались последовательность химического сдвига и Vibe. **Заключение.** Количественный анализ магнитно-резонансных томограмм позволяет детально изучить характер изменений при очаговых поражениях печени, сведя субъективный фактор к минимуму. Нативное исследование эффективно в отношении дифференциальной диагностики простых и паразитарных кист, жирового гепатоза и гемангиом. **Ключевые слова:** печень, МРТ, гепатоцеллюлярный рак, гемангиомы, кисты, метастазы, холангиоцеллюлярный рак, интенсивность сигнала, количественный анализ.

Study objective: Investigating the potential of the quantitative analysis of native MRI in patients having focal liver lesions. **Material and methods:** MRI at 1.5 T was used to examine 256 patients (414 focal liver lesions). The quantitative values of the intensity of signals from liver lesions, intact liver parenchyma, major blood vessels, and other abdominal organs were treated statistically. Coefficients based on the ratios of measured parameters in different organs, different liver segments, and at a defined liver site upon different impulse patterns were calculated. **Results:** The most informative in variance analysis was the ratio of signal intensity from a lesion and the corresponding parameter of intact liver parenchyma in a T2-weighted image. The highest values of such ratio were found for ascitic formations, whereas the lowest, for steatotic cirrhotic foci. Also informative were chemical shift sequence and VIBE. **Conclusion:** Quantitative analysis of MRI data provides for detailed assessment of changes in focal liver lesions, thus minimizing the subjective interferences. Native studies are effective in differential diagnostics of simple and parasitic cysts, steatosis, and hemangiomas.

Key words: liver, MRI, hepatocellular cancer, hemangioma, cyst, metastasis, cholangiocellular cancer, signal intensity, quantitative analysis.

Введение. Очаговые поражения печени встречаются достаточно часто, их своевременное выявление, дифференциальная диагностика и лечение являются важными проблемами клинической медицины [1–8].

В настоящее время наблюдается достоверное увеличение числа больных, преимущественно за счет

онкологических пациентов [9, 10]. Ежегодно в мире регистрируется свыше 600 000 первично выявленных случаев гепатоцеллюлярного рака [3, 11]. При этом если в Европе и Северной Америке частота встречаемости не превышает 3:100 000 жителей, то в странах Азии и Африки она в 30 раз выше [9, 12].

Еще больше распространены вторичные поражения печени (по данным некоторых авторов, они выявляются в 20–40 раз чаще первичных опухолей). Среди различных органов и тканей печень поражается метастазами наиболее часто [10, 13]. Практически у каждого третьего больного, умершего от онкологического заболевания, в печени по данным патоморфологического исследования определяются вторичные изменения [14].

Очаговые доброкачественные поражения печени, нередко безопасные для пациентов сами по себе, могут нести скрытую угрозу, имитируя или, напротив, маскируя злокачественный процесс [15, 16]. За последние несколько лет в отдельных эндемических регионах нашей страны (Республика Дагестан) число больных эхинококкозом увеличилось в 2,5 раза; более чем в два раза повысилось количество осложненных форм заболевания [17]. Непаразитарные абсцессы печени выявляют у 0,5–5,2% госпитализированных больных [18]. При этом бессимптомное и медленное развитие ряда заболеваний, сложность диагностического поиска и неоднозначность его результатов существенно затрудняют диагностику и лечение.

Следует отметить, что целесообразность, объем и эффективность лечебных мероприятий зависят, прежде всего, от характера имеющихся изменений в печени и стадии развития процесса. Нередко стадия заболевания является противопоказанием к радикальной терапии. В других же случаях своевременное и адекватное вмешательство позволяет полностью излечить пациента. Неоценимую помощь в ответе на данные вопросы оказывает применение лучевых методов исследования [19–21].

За последние годы магнитно-резонансная томография (МРТ) стала одним из ведущих методов неинвазивной диагностики патологических изменений паренхиматозных органов живота. Однако подавляющее большинство научных работ и других публикаций, представленных в литературе в данной области, ограничиваются описанием лишь качественных изменений интенсивности сигнала при той или иной патологии, что, по нашему мнению, не позволяет в полной мере реализовать потенциальные возможности метода. Поэтому поиск новых подходов к анализу магнитно-резонансных томограмм, в том числе с применением количественных измерений интенсивности сигнала, определение соответствующих дифференциально-диагностических критериев, а также оценка их эффективности являются актуальной научной проблемой современной медицины.

Материалы и методы исследования. Нами обследованы 256 пациентов (133 мужчины и 123 женщины) с различными образованиями печени, проходивших обследование на кафедре рентгенологии и радио-

логии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с 2004 по 2013 г. Возраст пациентов варьировал от 13 до 90 лет и в среднем составил $56 \pm 14,5$ года.

Сканирование выполняли на высокопольных МР-томографах Magnetom Symphony и Magnetom Sonata (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл и применением поверхностной катушки для тела (CP Body Array Coil или CP Body Flex Array).

Углубленному анализу подверглись 414 очаговых поражений печени. Распределение образований по характеру выявленной патологии представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение очаговых поражений печени по характеру изменений при количественном анализе измерений интенсивности МР-сигнала

Нозологическая форма	Количество очагов	
	абс.	%
Доброкачественные образования		
Кисты печени	34	8,2
Гемангиомы	56	13,5
Очаговая узловая гиперплазия	29	7,0
Очаговый жировой гепатоз	13	3,1
Цирротические узлы	8	1,9
Абсцессы печени	12	2,9
Эхинококковые кисты	12	2,9
Злокачественные образования		
<i>Первичный характер</i>		
Гепатоцеллюлярный рак	30	7,2
Холангиоцеллюлярный рак	13	3,1
<i>Вторичный характер</i>		
Гиперваскулярные метастазы	13	3,1
Гиповаскулярные метастазы	194	46,9
Всего	414	100

С целью поиска новых подходов к изучению трансформации ткани печени в очагах ее поражения, а также выявления дополнительных дифференциально-диагностических критериев нами проведен углубленный статистический анализ количественных значений интенсивности МР-сигнала в патологических образованиях, интактной паренхиме печени, а также крупных сосудах (брюшной отдел аорты, нижняя полая вена) и других паренхиматозных органах живота (поджелудочная железа, селезенка, почки). Измерения проводились следующим образом: на полученных томограммах с помощью встроенного программного обеспечения томографа выбирались соответствующие зоны интереса (округ-

лой или овальной формы), после чего в автоматическом режиме проходило вычисление абсолютных значений интенсивности сигнала в перечисленных выше структурах, а также среднеквадратичное отклонение данного показателя (рис. 1).

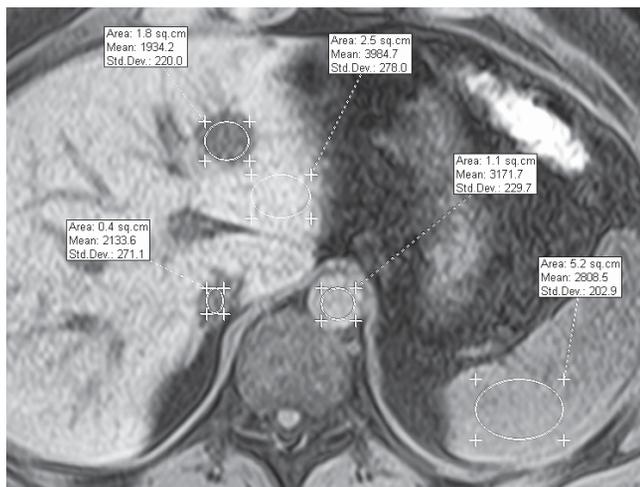


Рис. 1. Пример измерения интенсивности сигнала в патологическом образовании, интактной паренхиме печени, а также крупных сосудах и других паренхиматозных органах живота при анализе импульсной последовательности Vibe (овалами выделены зоны интереса, где произведены вычисления).

Поскольку интенсивность сигнала от каждой конкретной точки тела человека, находящегося в МР-томографе, зависит от целого ряда факторов (удаленность от изоцентра аппарата, однородность магнитного поля, физические характеристики соседних тканей и т. д.) и может нелинейно изменяться в довольно широком диапазоне, исследовать ее абсолютное значение некорректно. Поэтому мы в дальнейшем анализе пользовались различными коэффициентами, рассчитываемыми на основании соотношения измеренных величин в нескольких органах, в различных участках печени или в одной и той же области печени при разных импульсных последовательностях. Так, для изучения интенсивности сигнала в опухолевом узле пользовались следующими соотношениями: «Очаг/Печень», «Очаг/Селезенка», «Очаг/Поджелудочная», «Очаг/Почка», «Очаг/Аорта», «Очаг/НПВ» для каждой импульсной последовательности (T2 Haste, T1 Flash, Trufi, Vibe и т. д.).

Оценку связи этиологии очагового поражения печени с показателями, измеренными в количественной шкале, проводили с применением однофакторного дисперсионного анализа. Изучали разложение дисперсии показателей на составляющие по влиянию контролируемого фактора (этиологии очагового поражения органа) и дисперсию, вызываемую действием неконтролируемых случайных факторов и ошибками измерения.

Парные сравнения проводились при помощи метода множественных сравнений в рамках дисперсионного анализа с использованием метода LSD Test (множественное сравнение групп, основанное на применении критерия Стьюдента).

Кроме того, в своей работе мы попытались выявить внутренние закономерности, позволяющие по данным количественного измерения интенсивности МР-сигнала в той или иной области отнести пациента с очаговым поражением печени к группе с конкретной нозологической формой. С этой целью использовали дискриминантный анализ с разработкой многомерных математических моделей дифференциальной диагностики рассматриваемых нозологических форм.

Результаты и их обсуждение. Самыми информативными коэффициентами с точки зрения дисперсионного анализа оказались соотношения интенсивности сигнала, измеренного в очаге поражения к соответствующему параметру интактной паренхимы органа (табл. 2).

Наиболее значимыми были результаты оценки T2-взвешенных изображений (ВИ) (последовательности: T2 Haste, T2 с жироподавлением и двумя TE, T2 Trufi). Так, для коэффициента «Очаг/Печень», вычисленного при анализе последовательности T2 Haste, получено самое высокое значение критерия Фишера по результатам дисперсионного анализа. LSD-тест подтвердил, что значение данного соотношения в кистах, гемангиомах и очагах эхинококковой инвазии статистически значимо отличалось от такового в других образованиях печени и между собой (везде $p < 0,05$).

Также статистически значимы были различия средних значений показателя в цирротических узлах и абсцессах, очагах узловой гиперплазии и абсцессах и др. Поскольку речь идет о T2-ВИ, наиболее высокие цифры данного соотношения были получены в жидкостных образованиях (рис. 2).

В порядке убывания значения: кисты, очаги эхинококкового поражения, гемангиомы, абсцессы ($4,92 \pm 1,68$, $3,56 \pm 1,84$, $2,86 \pm 0,80$ и $2,09 \pm 0,70$ соответственно). Самые низкие показатели имели цирротические узлы ($1,09 \pm 0,25$), что обусловлено, по всей видимости, фиброзным компонентом данных структур, а также отложениями гемосидерина, демонстрирующими сигнал крайне низкой интенсивности.

Схожий характер изменений наблюдали и на других T2-ВИ, полученных с применением иных импульсных последовательностей или параметров сканирования: T2 Haste с матрицей сканирования 320×320 пикселей, T2-тяжеловзвешенных томограммах с применением жироподавления и двух TE, T2 Trufi (T2 Haste 320, T2+T2, T2 Trufi соответ-

Таблица 2

Информативность признаков, полученных при традиционной нативной МРТ

Признак	F	p
Очаг/Печень (T2 Haste)	62,2	<0,000001
Очаг/Печень (T2 Haste 320)	56,1	<0,000001
Очаг/НПВ (T2 Haste 320)	46,5	<0,000001
Очаг/Селезенка (T2 Haste 320)	37,6	<0,000001
Очаг/Аорта (T2 Haste 320)	32,7	<0,000001
Очаг/Печень (T2+T2 при TE=170 мс)	31,4	<0,000001
Очаг/Печень (T2 Trufi)	29,3	<0,000001
Очаг/Селезенка (T2 Haste)	20,5	<0,000001
Очаг (T1 in phase/T1 out of phase)	12,3	<0,000001
Очаг/Печень (Vibe)	9,8	<0,000001

F — критерий Фишера, p — уровень значимости.

ственно). Однако в подобных случаях достоверных различий при попарном сравнении рассматриваемых очагов было меньше.

Сравнивая результаты анализа T2-ВИ с жироподавлением коротким и длинным TE (T2+T2)

селезенка (см. табл. 2). Менее информативны в данном плане были поджелудочная железа и почки. Среди перечисленных коэффициентов заслуживает внимания «Очаг/Селезенка (T2 Haste)», который с учетом представленных выше данных

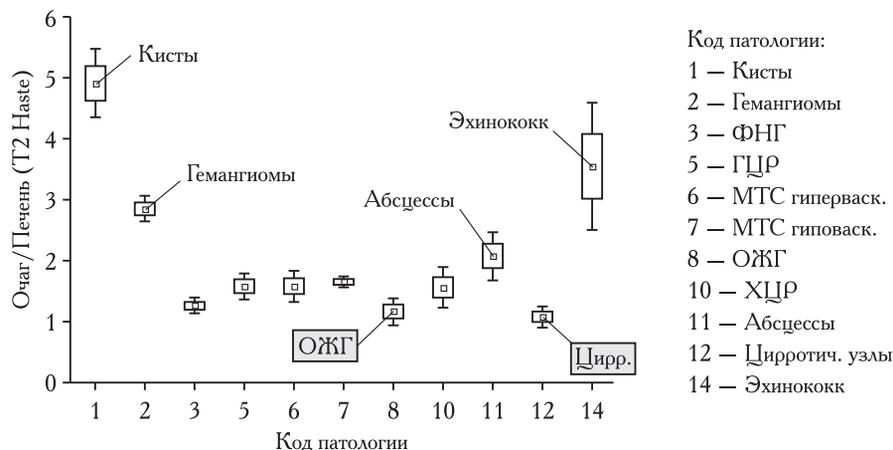


Рис. 2. Распределение значений коэффициента, отражающего соотношение интенсивности сигнала, измеренного в очаге поражения печени, к аналогичному параметру интактной паренхимы органа на изображениях последовательности T2 Haste. Наиболее высокие показатели получены в жидкостных образованиях (простые и паразитарные кисты, гемангиомы, некоторые абсцессы), которые характеризовались резко гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ. Очаги жирового гепатоза и цирротические узлы на данных томограммах визуализировались плохо, поэтому величина рассматриваемого параметра в них была близкой к единице.

с точки зрения вклада в дисперсию на базе аналогичного соотношения «Очаг/Печень», следует отметить превосходство второй серии томограмм (критерий Фишера 31,4 и 4,7, соответственно), однако обе эти последовательности уступают в данном отношении T2 Haste как со стандартной матрицей, так и с разрешением 320×320 пикселей (см. табл. 2).

Достоверные различия в группах на базе T2-ВИ обнаружили не только в отношении интенсивности сигнала в патологическом очаге не только к интактной ткани печени, но и к другим паренхиматозным органам и крупным сосудам живота: аорта, НПВ,

«Очаг/Печень (T2 Haste)» в большинстве случаев (на основании LSD-теста) позволял вычлнить группу абсцессов печени.

С точки зрения выделения среди остальных поражений печени образований, содержащих включения жировой ткани, весьма информативной оказалась последовательность, предполагающая получение изображений химического сдвига (спектрального жироподавления). Значимый показатель — соотношение интенсивности сигнала в рассматриваемом очаге на T1-ВИ по фазе и аналогичного измерения в противофазе «Очаг (T1 inphase/T1 outofphase)» (рис. 3).

На диаграмме видно, что очаги ОЖГ имели самое высокое значение данного соотношения $1,8 \pm 0,3$ ($p < 0,05$), что обусловлено существенным изменением интенсивности сигнала на томограммах со

личным содержанием в них триглицеридов. В остальных группах образований печени данное соотношение стремилось к единице и достоверно не отличалось.

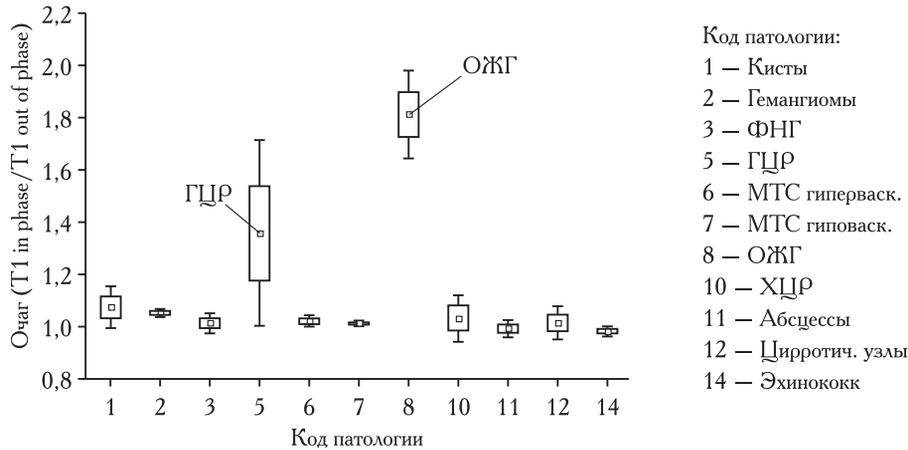


Рис. 3. Распределение значений коэффициента, отражающего соотношение интенсивности сигнала, измеренного в очаге поражения печени на томограммах T1 Flash по фазе (inphase), и аналогичного показателя в противофазе (outofphase). Большинство образований в своей структуре жировую ткань не содержало, поэтому значение коэффициента для них было близким к единице. На этом фоне резко выделялись очаги жирового гепатоза и гепатокарциномы.

спектральным жироподавлением по сравнению с синфазными изображениями. Кроме того, было установлено, что узлы гепатокарциномы (ГЦР) также достоверно отличаются по данному показателю от других образований печени ($p < 0,05$) — соотношение $1,36 \pm 0,99$. Известно, что в узлах ГЦР

При анализе других T1-ВИ наиболее значимые результаты были получены с использованием импульсной последовательности Vibe, коэффициент «Очаг/Печень (Vibe)» (рис. 4).

Самое высокое значение данного показателя ($1,17 \pm 0,25$) наблюдалось в цирротических узлах,

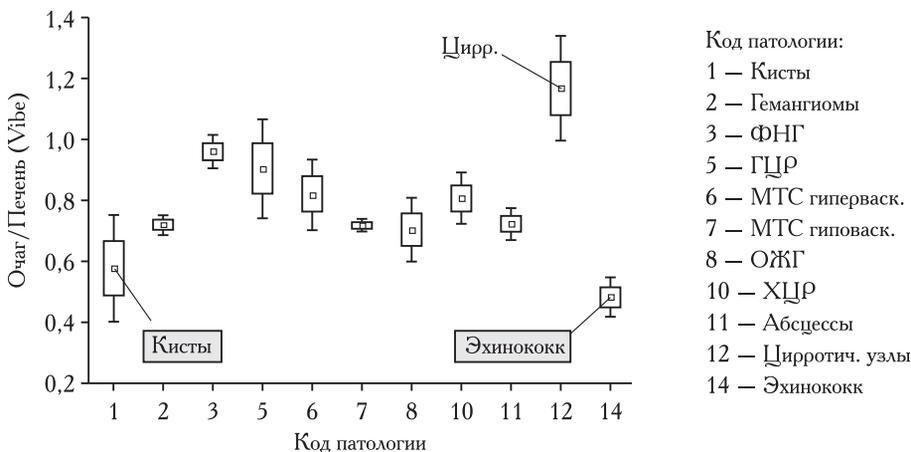


Рис. 4. Распределение значений коэффициента, отражающего соотношение интенсивности сигнала, измеренного в очаге поражения печени, и аналогичного параметра интактной паренхимы органа на изображениях последовательности T1 Vibe. Большинство образований печени на соответствующих томограммах демонстрировало пониженные сигнальные характеристики, поэтому рассматриваемый коэффициент в них был меньше единицы. На этом фоне выделялись цирротические узлы, которые нередко содержали гемосидерин, а потому были гиперинтенсивными.

нередко присутствуют включения жировой ткани (Schneider G., Grazioli L., Saini S., 2006), поэтому данные изменения логично отражают соответствующую структуру рассматриваемых очагов, а существенный разброс полученных данных (большая величина стандартного отклонения) обусловлен раз-

что обусловлено, по всей видимости, наличием в них гемосидерина, повышающего интенсивность сигнала на T1-ВИ. Полученные в этой группе результаты достоверно отличались от остальных очаговых поражений печени ($p < 0,05$), где в подавляющем большинстве случаев значение данного показателя было

меньше единицы. Наиболее низкие результаты (гипоинтенсивные образования) были получены в простых и эхинококковых кистах печени ($0,58 \pm 0,52$ и $0,48 \pm 0,11$ соответственно).

Таким образом, при обработке данных нативного сканирования, количественный анализ интенсивности сигнала в очагах поражения печени и других структурах живота позволяет достаточно уверенно различить кисты, гемангиомы, ОЖГ и области эхинококковой инвазии. Вместе с тем изучение коэффициентов в опухолях метастатического характера, ФНГ и ХЦР, полученных при анализе нативных изображений, статистически достоверных различий не дало.

При построении математических моделей наилучшие результаты также были получены для диагностики простых и паразитарных кист, а также ОЖГ (эффективность модели до 70–75%), в то время как при очагах ГЦР цифры оказались значительно скромнее (эффективность 16–20%). Общая эффективность наиболее удачной, на наш взгляд, модели для всех рассмотренных образований печени составила 58,4%.

Заключение. Магнитно-резонансная томография является высокоинформативным методом диагностики патологии гепатобилиарной системы.

Оценка количественных характеристик интенсивности МР-сигнала в очагах поражения печени, крупных сосудах и других паренхиматозных органах живота позволяет детально изучить характер имеющихся изменений в области сканирования, а также проводить сопоставление полученных данных с результатами аналогичных исследований у других пациентов, в том числе выполненных на иных МР-сканерах.

Методика основана на работе с цифрами, а потому субъективный фактор в принятии решения сводится к минимуму.

Предложенный подход предоставляет исследователю новый инструментарий оценки изображений, предполагающий значительно большее количество характеристик очага по сравнению с качественными параметрами.

Вместе с этим следует признать, что исключительно традиционное нативное МР-исследование эффективно для диагностики только простых и паразитарных кист, ОЖГ, а также, отчасти, гемангиом. Для дифференциальной диагностики остальных очаговых поражений печени этих данных оказывается недостаточно.

Литература

1. Кармазановский Г. Г., Шимановский Н. Л. Диагностическая эффективность нового магнитно-резонансного контрастного средства Примовист (гадоксетовая кислота) при выявлении первичных и вторичных опухолей печени // Медицинская визуализация. — 2007. — № 6. — С. 135–143.
2. Парфенова А. А. Дифференциальная диагностика очаговых поражений печени в определении показаний к их малоинвазивному хирургическому лечению: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Волгоградск. гос. мед. ун-т. — Волгоград, 2009. — 25 с.
3. Алентьев С. А. Эндоваскулярные и эндобилиарные вмешательства в гепатопанкреатобилиарной хирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / ВМедА им. С. М. Кирова. — СПб., 2010. — 41 с.
4. Бахмутова Е. Е. Роль болюсного контрастного усиления томографических изображений в дифференциальной диагностике гиперваскулярных очаговых образований печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 25 с.
5. Ратников В. А., Кузнецов С. В., Савельева Т. В. и др. Магнитно-резонансная томография гепатобилиарной системы с применением Примовиста: современное состояние проблемы // Лучевая диагностика и терапия. — 2010. — Т. 1, № 1. — С. 53–64.
6. Акчурина Э. Д. Диффузионно-взвешенные изображения в комплексной лучевой диагностике очаговых поражений печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук / РМАПО. — М., 2011. — 20 с.
7. Federle M. P., Jeffrey R. B., Woodward P. J. et al. Diagnostic imaging: abdomen. — 2nd ed. — Salt Lake City (Utah): Amirsys, 2010. — 1288 p.
8. Alicioglu B., Culer O., Bulakbasi N. et al. Utility of semiquantitative parameters to differentiate benign and malignant focal hepatic lesions // Clinical imaging. — 2013. — Vol. 37, № 4. — P. 692–696.
9. Гранов Д. А. Трансплантация печени при гепатоцеллюлярном раке // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 237–240.
10. Розенгауз Е. В. Роль компьютерной томографии в выборе тактики и оценке результатов лечения злокачественных опухолей печени: дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Розенгауз — СПб., 2008. — 188 с.
11. Гарин А. М., Базин И. С. Десять наиболее распространенных злокачественных опухолей. — М.: КМК, 2006. — 266 с.
12. MRI of the liver / ed. by G. Schneider, L. Grazioli, S. Saini. — 2nd ed. — Milan; Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 2006. — 432 p.
13. Медведева Б. М. Возможности РКТ и МРТ в диагностике метастатического поражения печени // Практическая онкология. — 2008. — Т. 9, № 4. — С. 194–196.
14. Калашников П. А. Современная компьютерная томография при опухолях печени / П. А. Калашников; под ред. проф. Л. А. Тютина. — СПб.: Фолиант, 2010. — 152 с.

15. Ратников В. А. Высокопольная (1,5 Т) магнитно-резонансная томография в диагностике неопухолевых заболеваний печени и желчных путей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / ВМедА им. С. М. Кирова. — СПб., 2003. — 44 с.
16. Прокоп М., Галански М. Спиральная и многослойная компьютерная томография: в 2 т. / пер. с англ. под ред. А. В. Зубарева, Ш. Ш. Шотемора. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — Т. 2. — 710 с.
17. Черемисинов О. В. Комплексная дифференциальная лучевая диагностика при хирургическом лечении альвеококкоза и эхинококкоза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Институт хирургии им. А. В. Вишневского РАМН. — М., 2005. — 46 с.
18. Бойко В. В., Макаров В. В., Токарев А. В. и др. Диагностика и лечение острой эмпиемы плевры при прорывах в плевральную полость непаразитарных абсцессов печени // Экспериментальна і клінічна медицина. — 2011. — № 2 (51). — С. 156–158.
19. Лукьянченко А. Б., Долгушин Б. И., Шолохов В. Н. Радиологические методы диагностики опухолевых и опухолевидных поражений печени // Вместе против рака. — 2005. — [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://netoncology.ru/expert/diagnostics/diagnostic_methods/1398/
20. Гранов А. М., Тютин Л. А., Поздняков А. В. Современные возможности лучевой диагностики рака печени // Вопросы онкологии. — 2008. — Т. 54, № 4. — С. 410–416.
21. Parikh T., Drew S. J., Lee V. S. et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2 weighted imaging // Radiology. — 2008. — Vol. 246. — P. 812–822.

References

1. Karmazanovskij G. G., Shimanovskij N. L. *Diagnostichestkaya e'ffektivnost' novogo magnitno-rezonansnogo kontrastnogo sredstva Primovist (gadoksetovaya kislota) pri vy'yavlenii pervichny'x i vtorichny'x opuxolej pecheni*, Medicinskaya vizualizaciya, 2007, No. 6, pp. 135–143.
2. Parfenova A. A. *Differencial'naya diagnostika ochagovy'x porazhenii pecheni v opredelenii pokazanii k ix maloinvazivnomu xirurgicheskomu lecheniyu*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Volgogradsk. gos. med. un-t, Volgograd, 2009, 25 p.
3. Alent'ev S. A. *E'ndovaskulyarny'e i e'ndobiliarny'e vmeshatel'stva v gepatopankreatobiliarnoj xirurgii*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk, VMedA im. S. M. Kirova, St. Petersburg, 2010, 41 p.
4. Baxmutova E. E. *Rol' bolyusnogo kontrastnogo usileniya tomograficheskix izobrazhenij v differencial'noj diagnostike gipervaskulyarny'x ochagovy'x obrazovaniy pecheni*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, M., 2010, 25 p.
5. Ratnikov V. A., Kuznecov S. V., Savel'eva T. V. i dr. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya gepatobiliarnoj sistemy' s primeneniem Primovista: sovremennoe sostoyanie problemy'*, *Luchevaya diagnostika i terapiya*, 2010, T. 1, No. 1, pp. 53–64.
6. Akhchurina E'. D. *Diffuzionno-vzveshenny'e izobrazheniya v kompleksnoj luchevoj diagnostike ochagovy'x porazhenij pecheni*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Moscow: RMAPO, 2011, 20 p.
7. Federle M. P., Jeffrey R. B., Woodward P. J. et al. *Diagnostic imaging: abdomen*, 2nd ed, Salt Lake City (Utah): Amirsys, 2010, 1288 p.
8. Alicioglu B., Guler O., Bulakbasi N. et al. Utility of semiquantitative parameters to differentiate benign and malignant focal hepatic lesions, *Clinical imaging*, 2013, vol. 37, No. 4, pp. 692–696.
9. Granov D. A. *Transplantaciya pecheni pri gepatocellyuljarnom rake*, *Prakticheskaya onkologiya*, 2008, T. 9, No 4, pp. 237–240.
10. Rozengauz E. V. *Rol' komp'yuternoj tomografii v vy'bore taktiki i ocenke rezul'tatov lecheniya zlokachestvenny'x opuxolej pecheni*: dis. ... d-ra med. nauk, St. Petersburg, 2008, 188 p.
11. Garin A. M., Bazin I. S. *Desyat' naibolee rasprostranenny'x zlokachestvenny'x opuxolej*, Moscow: KMK, 2006, 266 p.
12. *MRI of the liver* / ed. by G. Shneider, L. Grazioli, S. Saini, 2nd ed, Milan; Berlin; Heidelberg; New York: Springer, 2006, 432 p.
13. Medvedeva B. M. *Vozmozhnosti RKT i MRT v diagnostike metastaticheskogo porazheniya pecheni*, *Prakticheskaya onkologiya*, 2008, T. 9, No. 4, pp. 194–196.
14. Kalashnikov P. A. *Sovremennaya komp'yuternaya tomografiya pri opuxolyax pecheni*, pod. red. prof. L. A. Tyutina, St. Petersburg: Foliant, 2010, 152 p.
15. Ratnikov V. A. *Vy'sokopol'naya (1,5 T) magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike neopuxolevy'x zabolevaniy pecheni i zhelchny'x putej*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk, VMedA im. S. M. Kirova, St. Petersburg, 2003, 44 p.
16. Prokop M., Galanski M. *Spiral'naya i mnogoslojnaya komp'yuternaya tomografiya: v 2 t.*, per. s angl. pod red. A. V. Zubarova, Sh. Sh. Shotemora, Moscow: MEDpress-inform, 2007, T. 2, 710 p.
17. Cheremisov O. V. *Kompleksnaya differencial'naya lucheвая diagnostika pri xirurgicheskom lechenii al'veokokkoza i e'xinokokkoza*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / Institut xirurgii im. A. V. Vishnevskogo RAMN, Moscow, 2005, 46 p.
18. Bojko V. V., Makarov V. V., Tokarev A. V. i dr. *Diagnostika i lechenie ostroj e'mpiemy' plevry' pri prory'vax v plevral'nyuy polost' neparazitarny'x abscessov pecheni*, *Ekspierimental'na i klinichna medicina*, 2011, No. 2 (51), pp. 156–158.
19. Luk'yanchenko A. B., Dolgushin B. I., Sholoxov V. N. *Radiologicheskie metody' diagnostiki opuxolevy'x i opuxolevidny'x porazhenij pecheni*, *Vmeste protiv raka*, 2005 [E'lektronny'j resurs], *Rezhim dostupa*: http://netoncology.ru/expert/diagnostics/diagnostic_methods/1398/
20. Granov A. M., Tyutin L. A., Pozdnyakov A. V. *Sovremenny'e vozmozhnosti luchevoj diagnostiki raka pecheni*, *Voprosy' onkologii*, 2008, T. 54, No. 4, pp. 410–416.

21. Parikh T., Drew S. J., Lee V. S. et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2 weighted imaging, *Radiology*, 2008, vol. 246, pp. 812–822.

Поступила в редакцию: 27.01.2016 г.

Контакт: *Багненко Сергей Сергеевич*, *bagnenko_ss@mail.ru*

Сведения об авторах:

Багненко Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Тел.: +7 905 217-79-47, e-mail: *bagnenko_ss@mail.ru*;
Железняк Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, начальник кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Тел.: +7 911 910-91-78, e-mail: *igzh@bk.ru*;
Бойков Игорь Валерьевич — доктор медицинских наук, заместитель начальник кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Тел.: +7 911 956-06-40, e-mail: *qwertycoolt@mail.ru*;
Рамешвили Тамара Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор. Доцент кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Тел.: +7 812 329-71-90,
Малаховский Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, ассистент кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. Тел.: +7 911 936-98-17, e-mail: *malakhovskyvova@gmail.com*.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616-073.756.3:616.127

НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА ВО ВРЕМЯ СТРЕСС-ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДЛЯ СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА У ПАЦИЕНТОВ С ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ТЕСТОМ ПРИ НЕДОСТИЖЕНИИ СУБМАКСИМАЛЬНОЙ ЧАСТОТЫ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

¹А. В. Загатина, ¹Н. Т. Журавская, ²Л. Г. Крылова¹Кардиоцентр «Медика», Санкт-Петербург, Россия²Ленинградский областной кардиологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

NONINVASIVE ASSESSMENT OF CORONARY BLOOD FLOW DURING ECHOCARDIOGRAPHY FOR RISK STRATIFICATION OF PATIENTS WITH NEGATIVE TEST RESULTS UPON FAILURE TO ACHIEVE SUBMAXIMUM HEARTBEAT RATE

¹A. V. Zagatina, ¹N. T. Zhuravskaya, ²L. G. Krylova¹Cardiology center «Medika», St. Petersburg, Russia²Leningrad Regional Cardiology Dispensary, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Отрицательный тест стресс-эхокардиографии (СЭ) свидетельствует о хорошем прогнозе. Однако это справедливо только при достижении пациентом субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС). *Цель исследования:* выявление прогностической значимости параметров коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) при СЭ с физической нагрузкой у пациентов с отрицательным результатом теста, не достигших субмаксимальной ЧСС. *Материалы и методы:* проанализированы данные 268 человек (156 мужчин, 54 ± 10 лет), направленных на СЭ с физической нагрузкой. СЭ была дополнена измерением показателей кровотока в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) с помощью доплерометрии, вычислялась величина коронарного резерва ПМЖА (КРпмжа). Пациенты были подразделены на группы 1) 35 человек с недостижением субмаксимальной ЧСС и КРпмжа < 2 , 2) 54 человека с недостижением субмаксимальной ЧСС и КРпмжа ≥ 2 , 3) 179 человек с достижением субмаксимальной ЧСС. Анализ неблагоприятных исходов проводился через 3 года. *Результаты:* у 8 человек наблюдались неблагоприятные события: 2 нефатальных инфаркта миокарда (ИМ) и 6 реваскуляризации. Не было достоверной разницы в частоте исходов группы, достигших субмаксимальной ЧСС и группы с КРпмжа ≥ 2 (1,7% против 3,7%, $p=0,37$). Определялась достоверно более высокая частота неблагоприятных исходов у группы КРпмжа < 2 по сравнению с группой с достижением субмаксимальной ЧСС (8,6% против 1,7%, $p<0,03$), в том числе при анализе наиболее тяжелых исходов — ИМ/аортокоронарное шунтирование (5,7% против 0%, $p<0,002$). *Заключение:* во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой целесообразно выполнять измерение параметров коронарного кровотока в ПМЖА.

Ключевые слова: субмаксимальный тест, стресс-эхокардиография, визуализация коронарных артерий, прогноз, физическая нагрузка.

Negative stress echocardiography (SE) results suggest a favorable prognosis. However, this is true only if a submaximum heartbeat rate (HBR) is achieved in a patient. *The objective of the present study* was to assess the prognostic significance of coronary blood flow parameters of the anterior interventricular artery (AIVA) upon SE under physical load stress in patients who did not achieve a submaximum HBR. *Materials and methods:* Physical load SE data obtained for 268 patients aged 54 ± 10 years, among whom 156 were men, were analyzed. SE data were supplemented with the results of measuring AIVA blood flow parameters using Doppler sonography. The coronary reserve value of AIVA (CRAIVA) was calculated. The patients were divided into the following groups: 1) 35 patients who did not achieve a submaximum HBR and whose CRAIVA was < 2 ; 2) 54 patients who did not achieve a submaximum HBR and whose CRAIVA was ≥ 2 ; and 3) 179 patients who achieved a submaximum HBR. Adverse events were analyzed three years thereafter. *Results:* In 8 patients, adverse events included 2 nonfatal myocardial infarctions and 6 revascularization events. No differences in adverse event rates between Groups 3 and 2 were found (1,75% vs. 3,7%, $p=0,37$). A significant increase in adverse event rate was found in Group 1 compared with Group 3 (8,6% vs. 1,75%, $p<0,03$), including the most severe outcomes, i. e., MI/coronary artery bypass (5,7% vs. 0%, $p<0,002$). *Conclusion:* ES upon physical load should be supplemented with coronary blood flow determination in AIVA.

Key words: submaximum test, stress echocardiography, coronary artery imaging, prognosis, physical load.

Введение. Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой уже несколько десятилетий зарекомендовала себя как наиболее безопасный [1–3] и высокоинформативный метод диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) [3–5], который способен с высокой точностью предсказывать неблагоприятные сердечно-сосудистые события [3, 6–11]. Соответственно, это дает возможность врачам своевременно определить дальнейшую тактику для предотвращения инфарктов и смертей от сердечных причин. Отрицательный (неишемический тест) свидетельствует о хорошем прогнозе, низком уровне летальности, <0,5% в год, в ближайшие 3–5 лет от теста [3]. Однако это справедливо только при достижении в процессе пробы намеченной частоты сердечных сокращений (ЧСС), >85% от максимальной ЧСС, определяемой по возрасту. При недостижении данного уровня ЧСС, даже при отсутствии признаков ишемии во время нагрузочного теста, определение дальнейшего прогноза менее точно. Действительно, в этом случае уровень неблагоприятных событий достоверно выше (от 1 до 3% в год) [3, 8–12], что в современных кардиологических рекомендациях признано средним уровнем.

Таким образом, группа пациентов с недостижением субмаксимальной ЧСС является разнородной. В ней есть пациенты высокого риска, у которых признаки ишемии, вероятно, появляются при более

выполнения стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре, дополненной измерением скоростных параметров коронарного кровотока [15, 16].

Цель настоящего исследования: выявление прогностической значимости скоростных параметров коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) при стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой у пациентов с отрицательным (неишемическим) результатом теста, не достигших 85% от максимальной ЧСС.

Материалы и методы исследования. Пациенты. В проспективное наблюдение включались все подряд пациенты в течение 9 мес, направленные на нагрузочную стресс-эхокардиографию, дополненную ультразвуковым исследованием коронарного кровотока в ПМЖА во время физической нагрузки, тест которых был признан отрицательным (неишемическим). Таким образом, в исследование было включено 286 человека (165 мужчин, средний возраст 54 ± 10 лет). В зависимости от достижения намеченной — субмаксимальной ЧСС, определенной по формуле $(220 - \text{возраст}) \times 0,85$, пациенты были разделены на две группы. Группу 1 составили 97 человек, не достигших намеченной ЧСС, группу 2 — 189 пациентов, достигших данной ЧСС. Сравнительная характеристика групп представлена в табл. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика основных групп пациентов

Показатель	Группа 1 (n=97)	Группа 2 (n=189)	p
Возраст, годы	55 ± 9	53 ± 10	Незначимо
Мужчины/женщины	60/37	105/84	Незначимо
ИМТ, г/м ²	30 ± 5	28 ± 4	<0,002
Артериальная гипертензия	77%	75%	Незначимо
Сахарный диабет	16%	11%	Незначимо
Курение	26%	20%	Незначимо
Типичная стенокардия напряжения			
I функциональный класс	7%	7%	Незначимо
II функциональный класс	9%	12%	
III функциональный класс	1%	2%	
IV функциональный класс	Нет	Нет	

ИМТ — индекс массы тела.

высокой ЧСС. При этом невозможность достигнуть намеченной ЧСС среди всех тестов в практике встречается часто, в среднем в 27% случаев [11].

Исследование коронарного кровотока во время тестов с фармакологическими пробами и физической нагрузкой в последние годы показало новые возможности в стратификации риска пациентов с ИБС [13, 14]. Недавние работы доказали возможность

Стресс-эхокардиография с физической нагрузкой, стандартная визуальная оценка. Всем пациентам стресс-эхокардиография выполнялась на горизонтальном велоэргометре (e-Bike EL&BP, General Electric) по рекомендованным методикам [3, 17]. Методы оценки и проведения пробы описывался нами в предыдущих работах [16]. Согласно принятым рекомендациям [3], отрицатель-

ным (неишемическим) считался тест, при котором не ухудшалась сократимость миокарда. В исследовании использовалась ультразвуковая система Vivid 7 Dimension (General Electric, USA).

Исследование параметров коронарного кровотока ПМЖА. По умолчанию использовалась вкладка «SonoPage» с заводскими настройками системы, которые незначительно модифицировались для оптимизации визуализации ПМЖА. В большей степени изменения при дополнительных настройках касались предела Найквиста, который подстраивался в диапазоне от 19 до 40 см/с в зависимости от скоростных показателей в артерии в данный момент. Контрольный объем импульсно-волновой доплера был равен 2 мм. Визуализация ПМЖА до нагрузки проводилась в режиме цветной доплерографии в модифицированной парастернальной позиции, которая находилась между стандартной позицией по длинной оси и верхушечной 3–4-камерной позициями. Таким образом осуществлялся поиск передней межжелудочковой борозды (рис. 1).

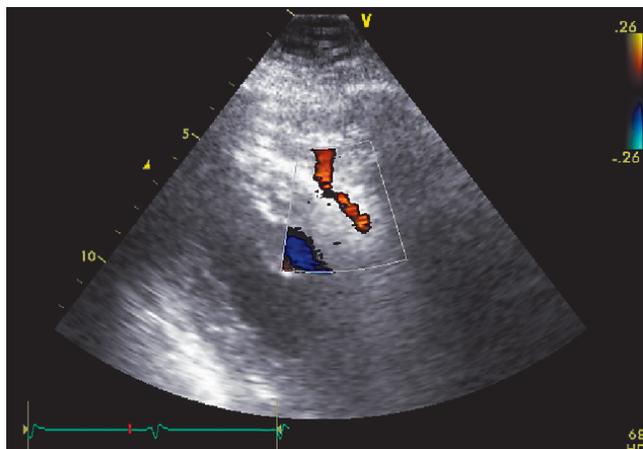


Рис. 1. Передняя межжелудочковая артерия, цветовая доплерография.

До нагрузки визуализировалась срединная часть ПМЖА в режиме цветовой доплерографии, а затем записывался спектр кровотока в режиме импульсно-волновой доплерографии (рис. 2). Регистрация прироста кровотока проводилась на пике нагрузки. Измерения проводились off-line по сохраненным на жесткий диск записям. Все измерения проводились по анонимным изображениям. Измерялась максимальная диастолическая скорость, вычислялся показатель коронарного резерва (КРпмжа), который равнялся частности: делемое — величина диастолической скорости на пике нагрузки, делитель — величина диастолической скорости до нагрузки. Сниженным коронарным резервом считалось значение менее 2.

Сбор информации по состоянию здоровья пациентов. Сбор информации по клиническим исходам пациентов проводился через 3 года врачами-кардиологами по заранее обозначенным телефонам и представленной медицинской документации. Неблагоприятными конечными точками считались: смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, операции реваскуляризации миокарда — стентирование и/или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Отдельно выделялась группа с наиболее тяжелыми конечными точками: сердечная смерть, инфаркт миокарда, АКШ.

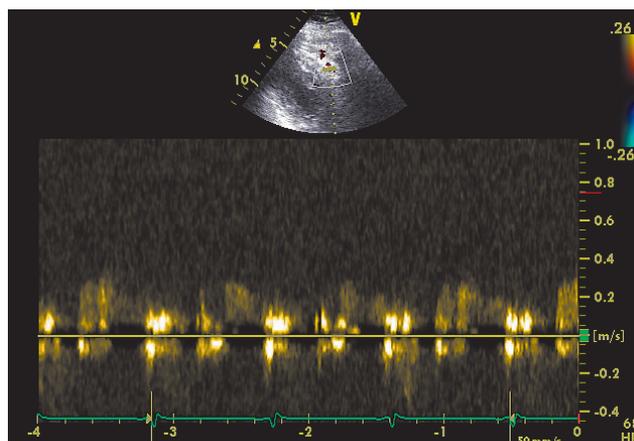


Рис. 2. Передняя межжелудочковая артерия, импульсно-волновая доплерография.

Статистика. Для обработки данных была использована программа «STATISTICA, version 10.0». Непрерывные величины представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, категориальные величины выражены в процентах. Для множественных сравнений нормально распределенных величин применялся метод ANOVA. Непараметрические данные сравнивались с помощью теста U Манна–Уитни. Сравнение пропорций проводилось с помощью χ^2 теста Пирсона. Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы считалось значение $p < 0,05$.

Результаты исследования. В течение 3 лет с 18 пациентами была потеряна связь, таким образом, в окончательный анализ вошли данные 268 человек (156 мужчин, средний возраст 54 ± 10 лет) — 94% от исходной группы.

Данные теста с физической нагрузкой. Основные характеристики нагрузочного теста двух групп представлены в табл. 2.

Параметры коронарного кровотока. Среднее значение диастолической скорости кровотока в срединном сегменте ПМЖА до нагрузки у 268 пациентов составляло 33 ± 12 см/с, скорость на пике физической нагрузки равнялась

Таблица 2

Данные нагрузочной пробы

Показатель	Группа 1 (n=89)	Группа 2 (n=179)	p
Мощность нагрузки, Вт	133±38	136±40	Незначимо
Максимальная ЧСС, уд/мин	127±13	149±09	<0,0000001
Максимальное систолическое АД, мм рт. ст.	201±33	201±26	Незначимо

ЧСС — частота сердечных сокращений, АД — артериальное давление.

72±24 см/с, разница данных скоростей у пациентов была в среднем 39±21 см/с, расчетный коронарный резерв в данной артерии — 2,2±0,7.

Исследуемая группа пациентов с недостижением субмаксимальной ЧСС (группа 1) была подразделена на две подгруппы, в зависимости от величины КРпмжа. Подгруппа КРпмжа <2, состояла из 35 человек, подгруппа с КРпмжа ≥2 — из 54 пациентов. Распределение по подгруппам представлено на рис. 3. Распределение 18 пациентов, сведения о которых отсутствуют, по группам и подгруппам: 7 человек из группы 1 и КРпмжа <2, 1 человек из группы 1 и КРпмжа ≥2, 10 человек из группы 2.



Рис. 3. Распределение пациентов по группам и подгруппам.

Динамическое наблюдение. За период наблюдения 8 человек перенесли неблагоприятные сердечно-сосудистые события: 2 нефатальных инфаркта миокарда, 6 реваскуляризации — 1 АКШ, 5 стентирований коронарных артерий. Пять пациентов с неблагоприятными событиями были в группе 1 (5,6% от группы за три года — 1,9% событий в год), три пациента — в группе 2 (1,7% от группы за три года, 0,6% событий в год).

Наиболее тяжелые события — инфаркт миокарда/АКШ — наблюдались только в группе 1 (пациенты, не достигшие субмаксимальной ЧСС). Таким образом, инфаркт миокарда и/или АКШ наблюдалось 3,4% против 0%, в группах 1 и 2 соответственно, $p < 0,02$.

При сравнении группы 2 с подгруппой КРпмжа ≥2 не определялось достоверных различий в частоте

общих (1,7% против 3,7%; $p = 0,37$) и наиболее тяжелых событий (0% против 1,9%; $p = 0,08$). При сравнении группы 2 с подгруппой КРпмжа <2 определялось значимо меньшее количество как общих (1,7% против 8,6%; $p < 0,03$), так и наиболее тяжелых событий (0% против 5,7%; $p < 0,002$).

Таким образом, у пациентов с достижением субмаксимальной ЧСС определялось 0,6% неблагоприятных событий в год (только стентирование коронарных артерий), 0% сердечных смертей, инфарктов миокарда и АКШ. У пациентов с тестом без достижения субмаксимальной ЧСС, но с нормальной величиной коронарного резерва в ПМЖА, определенного неинвазивно в течение пробы, — 1,2% всех сердечно-сосудистых событий в год, 0,6% в год инфарктов миокарда и АКШ. У пациентов с тестом без достижения субмаксимальной ЧСС и сниженным КРпмжа достоверно выше неблагоприятных событий — 2,9% в год, при этом 1,9% в год инфарктов миокарда и АКШ.

Обсуждение результатов. В данной работе впервые показано, что прогноз пациентов с неполным отрицательным тестом стресс-эхокардиографии может быть более точным, если в практике к рутинной пробе добавить измерение скоростей коронарного кровотока с помощью доплерографии. При этом увеличение скорости коронарного кровотока в 2 и более раза свидетельствует о хорошем прогнозе, сравнимом с прогнозом пациентов, имеющих отрицательный тест при достижении субмаксимальной ЧСС. Наоборот, отсутствие адекватного прироста кровотока может обозначать, как минимум, средний риск дальнейших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий — до 2,9% в год.

Настоящее исследование, как и многие предыдущие [8–10, 19–21], в очередной раз доказало высокую прогностическую точность отрицательной стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой. Частота конечных точек была сопоставима с таковой в других исследованиях. Однако низкий уровень последующих неблагоприятных событий был доказан только для тестов при достижении субмаксимальной ЧСС — более 85% от максимальной по возрасту, иначе частота неблагоприятных исходов — от 1 до 3%

в год [3, 8–12]. Данная величина наблюдалась в нашем исследовании в подгруппе пациентов с неадекватным приростом неинвазивно определенного коронарного резерва ПМЖА. Подгруппа с приростом КР в нормальном диапазоне имела прогноз, сравнимый с пациентами, тест которых был полным.

Несмотря на высокую прогностическую точность опубликованных данных по традиционной стресс-эхокардиографии, на практике ситуация по прогнозированию может серьезно отличаться. Это связано с широкой вариабельностью трактовки результатов одних и тех же тестов [22] из-за отсутствия количественных критериев анализа сократительной способности миокарда, используемого в рутинных нагрузочных тестах. Измерение КР_{пмжа} дает дополнительную количественную информацию, независимую от сократительной способности миокарда, ценность для прогноза которой уже была доказана для других ситуаций: для рутинных тестов у пациентов с предполагаемой или диагностированной ИБС с фармакологическими пробами [3, 13, 14] и физической нагрузкой [16], у пациентов с неишемической дилатационной кардиомиопатией [23], у пациентов пожилого возраста после 80 лет [24], у пациентов с полной блокадой левой ножки пучка Гиса [25].

Таким образом, полученные в нашей работе данные дополняют уже имеющиеся в международной практике факты о высокой прогностической точно-

сти изменений параметров коронарного кровотока, в данном случае у пациентов с неишемическим тестом с физической нагрузкой при недостижении субмаксимальной ЧСС.

Ограничения исследования. Настоящая работа является одноцентровой и требует дальнейших клинических испытаний в больших группах пациентов.

Выводы.

1. Измерение параметров коронарного кровотока доступно неинвазивными ультразвуковыми методами во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой на горизонтальном велоэргометре.

2. Величина коронарного резерва ПМЖА <2 у пациентов с неишемическим тестом стресс-эхокардиографии, не достигших субмаксимальной ЧСС, свидетельствует о среднем риске неблагоприятных исходов (2,9% в год).

3. Риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неишемическим тестом и величиной КР_{пмжа} ≥2, не достигших субмаксимальной ЧСС, в течение 3 лет и не отличается от риска у пациентов, достигших намеченной ЧСС.

Заключение. Во время стресс-эхокардиографии с физической нагрузкой целесообразно выполнять измерение параметров коронарного кровотока в передней межжелудочковой артерии, так как это уточняет прогноз у пациентов с незавершенным тестом.

Литература

1. Cerqueira M. D., Verani M. S., Schwaiger M., Heo J., Iskandrian A. S. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 23, № 2. — P. 384–389.
2. Varga A., Garcia M. A., Picano E. International Stress Echo Complication Registry. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry) // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 98. — P. 541–543.
3. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D., Voigt J. U., Zamorano J. L. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // Eur. J. Echocardiogr. — 2008. — Vol. 9. — P. 415–437.
4. Crouse L. J., Harbrecht J. J., Vacek J. L., Rosamond T. L., Kramer P. H. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography // Am. J. Cardiol. — 1991. — Vol. 67, № 15. — P. 1213–1218.
5. Marwick T. H., Nemes J. J., Pashkow F. J., Stewart W. J., Salcedo E. E. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19, № 1. — P. 74–81.
6. Yao S. S., Qureshi E., Sherrid M. V., Chaudhry F. A. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42, № 6. — P. 1084–1090.
7. Peteiro J., Bouzas-Mosquera A., Brouillon F. J., Garcia-Campos A., Pazos P., Castro-Beiras A. Prognostic value of peak and post-exercise treadmill exercise echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease // Eur. Heart J. — 2010. — Vol. 31. — P. 187–195.
8. Sawada S. G., Ryan T., Conley M. J., Corya B. C., Feigenbaum H., Armstrong W. F. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram // Am. Heart J. — 1990. — Vol. 120, № 1. — P. 49–55.
9. McCully R. B., Roger V. L., Mahoney D. W., Karon B. L., Oh J. K., Miller F. A. Jr., Seward J. B., Pellikka P. A. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 31, № 1. — P. 144–149.
10. Elhendy A., Mahoney D. W., Khandheria B. K., Burger K., Pellikka P. A. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 823–830.

11. Makani H., Bangalore S., Halpern D., Makwana H. G., Chaudhry F. A. Cardiac outcomes with submaximal normal stress echocardiography: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 60, № 15. — P. 1393–1401.
12. Yao S. S., Agarwal V., Chaudhry F. A. Prognostic value of treadmill stress echocardiography at extremes of exercise performance: submaximal <85% maximum predicted heart rate versus high exercise capacity ≥ 10 metabolic equivalents // *Echocardiography* — 2014. — Vol. 31, № 3. — P. 340–346.
13. Rigo F., Cortigiani L., Pasanisi E., Richieri M., Cutaia V., Celestre M., Raviele A., Picano E. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A Transthoracic Vasodilator Stress Echocardiography Study // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 151, № 1. — P. 124–130.
14. Rigo F., Sicari R., Gherardi S., Djordjevic-Dikic A., Cortigiani L., Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo // *Eur. Heart J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 79–88.
15. Zagatina A., Zhuravskaya N. Transthoracic detection of coronary flow in left and right coronary descending arteries during supine bicycle stress echocardiography // *Coron. Artery Dis.* — 2012. — Vol. 23. — P. 337–347.
16. Загатина А. В., Журавская Н. Т., Крылова Л. Г. Неинвазивная оценка кровотока в левой коронарной артерии во время физической нагрузки. Трехлетний прогноз // *Медицинская визуализация.* — 2015. — № 2. — С. 45–53.
17. Gibbons R. J., Balady G. J., Bricker J. T., Chaitman B. R., Fletcher G. F., Froelicher V. F., Mark D. B., McCallister B. D., Mooss A. N., O'Reilly M. G., Winters W. L. Jr, Gibbons R. J., Antman E. M., Alpert J. S., Faxon D. P., Fuster V, Gregoratos G., Hiratzka L. F., Jacobs A. K., Russell R. O., Smith S. C. Jr. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines) // *Circulation.* — 2002. — Vol. 106. — P. 1883–1892.
18. Zagatina A., Zhuravskaya N., Egom E., Kovacova G., Kruzliak P. A novel method for left anterior coronary artery flow velocity assessment by transthoracic echocardiography at the peak of a supine bicycle test // *Acta Radiol.* — 2015. — Dec 15. doi:10.1177/0284185115617350. [Epub ahead of print].
19. Krivokapich J., Child J. S., Gerber R. S., Lem V., Moser D. Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months // *Am. J. Cardiol.* — 1993. — Vol. 71, № 8. — P. 646–651.
20. Chung G., Krishnamani R., Senior R. Prognostic value of normal stress echocardiogram in patients with suspected coronary artery disease — a British general hospital experience // *Int. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 94. — P. 181–186.
21. Sawada S. G., Sayyed S., Raiesdana A., Gradus-Pizlo I., Mahenthiran J., Feigenbaum H. Clinical assessment and rest and stress echocardiography for prediction of long-term prognosis in African Americans with known or suspected coronary artery disease // *Echocardiography.* — 2009. — Vol. 26. — P. 558–566.
22. Picano E., Lattanzi F., Orlandini A., Marini C., L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1991. — Vol. 17. — P. 666–669.
23. Rigo F., Gherardi S., Galderisi M., Sicari R., Picano E. The independent prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipyridamole stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* — 2007. — Vol. 99. — P. 1154–1158.
24. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., Bovenzi F., Picano E., Sicari R. Prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow velocity reserve of left anterior descending artery in octogenarians with stress echocardiography negative for wall motion criteria // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* — 2015. — Vol. 16, № 6. — P. 653–660.
25. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., Bovenzi F., Molinaro S., Picano E., Sicari R. Prognostic implication of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve in patients with left bundle branch block // *Eur. Heart J.* — 2013. — Vol. 34, № 5. — P. 364–373.

References

1. Cerqueira M. D., Verani M. S., Schwaiger M., Heo J., Iskandrian A. S. Safety profile of adenosine stress perfusion imaging: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, vol. 23, No. 2, pp. 384–389.
2. Varga A., Garcia M. A., Picano E. International Stress Echo Complication Registry. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry), *Am. J. Cardiol.*, 2006, vol. 98, pp. 541–543.
3. Sicari R., Nihoyannopoulos P., Evangelista A., Kasprzak J., Lancellotti P., Poldermans D., Voigt J. U., Zamorano J. L. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC), *Eur. J. Echocardiogr.*, 2008, vol. 9, pp. 415–437.
4. Crouse L. J., Harbrecht J. J., Vacek J. L., Rosamond T. L., Kramer P. H. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography, *Am. J. Cardiol.*, 1991, vol. 67, No. 15, pp. 1213–1218.
5. Marwick T. H., Nemej J. J., Pashkow F. J., Stewart W. J., Salcedo E. E. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, vol. 19, No. 1, pp. 74–81.
6. Yao S. S., Qureshi E., Sherrid M. V., Chaudhry F. A. Practical applications in stress echocardiography: risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, vol. 42, No. 6, pp. 1084–1090.

7. Peteiro J., Bouzas-Mosquera A., Brouillon F. J., Garcia-Campos A., Pazos P., Castro-Beiras A. Prognostic value of peak and post-exercise treadmill exercise echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease, *Eur. Heart J.*, 2010, vol. 31, pp. 187–195.
8. Sawada S. G., Ryan T., Conley M. J., Corya B. C., Feigenbaum H., Armstrong W. F. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram, *Am. Heart J.*, 1990, vol. 120, No. 1, pp. 49–55.
9. McCully R. B., Roger V. L., Mahoney D. W., Karon B. L., Oh J. K., Miller F. A. Jr., Seward J. B., Pellikka P. A. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1998, vol. 31, No. 1, pp. 144–149.
10. Elhendy A., Mahoney D. W., Khandheria B. K., Burger K., Pellikka P. A. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, vol. 42, pp. 823–830.
11. Makani H., Bangalore S., Halpern D., Makwana H. G., Chaudhry F. A. Cardiac outcomes with submaximal normal stress echocardiography: a meta-analysis, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, vol. 60, No. 15, pp. 1393–1401.
12. Yao S. S., Agarwal V., Chaudhry F. A. Prognostic value of treadmill stress echocardiography at extremes of exercise performance: submaximal <85% maximum predicted heart rate versus high exercise capacity ≥ 10 metabolic equivalents, *Echocardiography*, 2014, vol. 31, No. 3, pp. 340–346.
13. Rigo F., Cortigiani L., Pasanisi E., Richieri M., Cutaia V., Celestre M., Raviele A., Picano E. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A Transthoracic Vasodilator Stress Echocardiography Study, *Am. Heart J.*, 2006, vol. 151, No. 1, pp. 124–130.
14. Rigo F., Sicari R., Gherardi S., Djordjevic-Dikic A., Cortigiani L., Picano E. The additive prognostic value of wall motion abnormalities and coronary flow reserve during dipyridamole stress echo, *Eur. Heart J.*, 2008, vol. 29, pp. 79–88.
15. Zagatina A., Zhuravskaya N. Transthoracic detection of coronary flow in left and right coronary descending arteries during supine bicycle stress echocardiography, *Coron. Artery Dis.*, 2012, vol. 23, pp. 337–347.
16. Zagatina A. V., Zhuravskaya N. T., Krylova L. G. *Medicinskaya vizualizaciya*, 2015, No. 2, pp. 45–53.
17. Gibbons R. J., Balady G. J., Bricker J. T., Chaitman B. R., Fletcher G. F., Froelicher V. F., Mark D. B., McCallister B. D., Mooss A. N., O'Reilly M. G., Winters W. L. Jr, Gibbons R. J., Antman E. M., Alpert J. S., Faxon D. P., Fuster V., Gregoratos G., Hiratzka L. F., Jacobs A. K., Russell R. O., Smith S. C. Jr. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing: Summary Article: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines), *Circulation*, 2002, vol. 106, pp. 1883–1892.
18. Zagatina A., Zhuravskaya N., Egom E., Kovacova G., Kruzliak P. A novel method for left anterior coronary artery flow velocity assessment by transthoracic echocardiography at the peak of a supine bicycle test, *Acta Radiol.*, 2015., Dec 15. doi:10.1177/0284185115617350. [Epub ahead of print].
19. Krivokapich J., Child J. S., Gerber R. S., Lem V., Moser D. Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months, *Am. J. Cardiol.*, 1993, vol. 71, No. 8, pp. 646–651.
20. Chung G., Krishnamani R., Senior R. Prognostic value of normal stress echocardiogram in patients with suspected coronary artery disease — a British general hospital experience, *Int. J. Cardiol.*, 2004, vol. 94, pp. 181–186.
21. Sawada S. G., Sayyed S., Raiesdana A., Gradus-Pizlo I., Mahenthiran J., Feigenbaum H. Clinical assessment and rest and stress echocardiography for prediction of long-term prognosis in African Americans with known or suspected coronary artery disease, *Echocardiography*, 2009, vol. 26, pp. 558–566.
22. Picano E., Lattanzi F., Orlandini A., Marini C., L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert, *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1991, vol. 17, pp. 666–669.
23. Rigo F., Gherardi S., Galderisi M., Sicari R., Picano E. The independent prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipyridamole stress echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am. J. Cardiol.*, 2007, vol. 99, pp. 1154–1158.
24. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., Bovenzi F., Picano E., Sicari R. Prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow velocity reserve of left anterior descending artery in octogenarians with stress echocardiography negative for wall motion criteria, *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*, 2015, vol. 16, No. 6, pp. 653–660.
25. Cortigiani L., Rigo F., Gherardi S., Bovenzi F., Molinaro S., Picano E., Sicari R. Prognostic implication of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve in patients with left bundle branch block, *Eur. Heart J.*, 2013, vol. 34, No. 5, pp. 364–373.

Поступила в редакцию: 17.01.2016 г.

Контакт: *Загатина Анжела Валентиновна*, zag_angel@yahoo.com

Сведения об авторах:

Загатина Анжела Валентиновна — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики, главный врач кардиоцентра «Медика», ул. Олеко Дундича, д. 8–2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 192283. Тел: +7 921 329-70-87, факс: +7 812 366-48-03, e-mail: zag_angel@yahoo.com;

Журавская Надежда Тимофеевна — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики кардиоцентра «Медика», Санкт-Петербург, e-mail: ZhuravskayaN@yandex.ru;

Крылова Людмила Геннадьевна — врач-кардиолог, заведующая поликлиническим отделением Ленинградского областного кардиологического диспансера, Санкт-Петербург, e-mail: krylova2009@mail.ru.

МАТЕРИНСТВО И ДЕТСТВО

УДК 616-007-053.1-084

КИСТОЗНАЯ ГИГРОМА ШЕИ ПЛОДА: ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ, ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ

^{1,2}Т. Н. Трофимова, ³Д. В. Воронин, ³И. В. Чубкин, ³Е. В. Петрова

¹Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Россия

CYSTIC HYGROMA OF THE FETUSES NECK: ULTRASOUND FEATURES, PREGNANCY OUTCOMES, MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN

^{1,2}T. N. Trofimova, ³D. V. Voronin, ³I. V. Chubkin, ³E. V. Petrova

¹Institute of a brain of the person of N. P. Bekhterevoy of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

²Institute of experimental medicine, St. Petersburg, Russia

³Diagnostic Center (Medical Genetics), St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Выполнено исследование ультразвуковых характеристик кистозной гигромы шеи (КГШ) плода, целью которого было совершенствование ультразвуковой диагностики этой патологии в ранние сроки беременности для улучшения перинатальных исходов. Проанализированы данные о 355 случаях КГШ. Установлено, что частота пренатального выявления кистозной гигромы шеи плода в МГЦ составляет 2,2 на 1000 плодов, существенно превалируя над частотой выявления любых других аномалий плода. Объемная доля КГШ в структуре врожденных пороков развития составляет более 62,8%. Кистозная гигрома выявляется у беременных более молодого возраста, младше 29 лет, наиболее часто в возрасте 16–24 лет. Нормальный кариотип плода при КГШ установлен в 38,5% случаев, из которых 51,7% детей родились здоровыми. Независимо от срока выявления кистозной гигромы шеи плода передне задний размер до 4 мм является прогностически благоприятным признаком исхода беременности. На основании полученных результатов с целью повышения эффективности дородового выявления врожденной и наследственной патологии для региональных центров пренатальной диагностики предложен комплексный алгоритм диагностики состояния плода при визуализации КГШ в любые сроки беременности.

Ключевые слова: кистозная гигрома шеи, ультразвуковое исследование, врожденные пороки развития, исходы беременности, кариотип.

There has been performed the research of ultrasonic characteristics of cystic hygroma of the neck (CHN) of the fetus, whose goal was the improvement of ultrasound diagnosis of this disease in the early stages of pregnancy to improve perinatal outcomes. It analyzed the data of 355 cases of heavy tires. It was found that the frequency of prenatal detection of fetal cystic hygroma of the neck in Diagnostic Center (Medical Genetics) is 2,2 per 1000 fetus, significantly above the prevailing rate of detection of any other fetal abnormalities. The volume fraction of CHN in the structure of congenital malformations is more than 62,8%. Cystic hygroma is detected at a younger age of pregnant women less than 29 years, most often between the ages of 16–24 years. Normal fetal karyotype CHN has been installed in 38,5% of cases, of which 51,7% of the patients are born healthy. Regardless of the term to identify cystic hygroma of the neck of the fetus antero-posterior dimension to 4 mm is a favorable prognostic sign of pregnancy outcome. It is proposed a complex algorithm of comprehensive diagnosis of the condition of the fetus in the visualization of heavy tires in all stages of pregnancy based on these results in order to increase the efficiency of prenatal detection of congenital and hereditary diseases to the regional centers of prenatal diagnosis.

Key words: cystic hygroma of the neck, ultrasound, congenital malformations, pregnancy outcomes, karyotype.

Введение. Пренатальное ультразвуковое исследование, особенно в ранние сроки беременности, имеет основное значение для диагностики врожденных ано-

малий и наследственных заболеваний плода [1–3]. До 5% новорожденных появляются на свет с различными врожденными и наследственными заболеваниями [4].

Кистозная гигрома шеи (КГШ) относится к порокам развития лимфатической системы плода, объединенным общим названием «лимфангиомы плода». Лимфангиома является доброкачественным образованием, локализация которого в области шеи в большинстве случаев характерна для антенатального периода развития, тогда как в постнатальном периоде для нее более характерна подмышечная или внутрибрюшная локализация. При ультразвуковом исследовании в первом триместре беременности необходимо различать два ультразвуковых феномена: увеличенное воротниковое пространство и кистозную гигрому шеи. Кистозная гигрома представляет собой патологическое скопление жидкости в области шеи плода и является одной из наиболее часто встречающихся аномалий, связанных с анеуплоидией [5, 6]. Кистозная гигрома шеи плода — аномалия развития лимфатических сосудов в области задней и боковых поверхностей шеи, при которой образуется опухоль, состоящая из многочисленных полостей, выстланных эндотелием и содержащих серозную жидкость; пространство между этими полостями представлено бедной клетками рыхлой мезенхимной тканью; пролиферация эпителиальных тяжей, имеющих в своем составе лимфатические капилляры, обуславливает инфильтративный рост данного образования [7].

Таким образом, КГШ плода — это многокомпонентная структура, характеризующаяся наличием кистозных округлых полостей, наличием перегородок, которые могут представлять собой или эпителиальные тяжи, или стенки яремных мешков, или соединительнотканые волокна формирующихся связок, например вейной связки, которая образуется между затылочной костью и остистыми отростками шейных позвонков [8, 9]. При этом периферические лимфатические сосуды в области локализации КГШ отсутствуют либо являются недоразвитыми [10, 11].

Воротниковое пространство в конце первого триместра беременности может быть визуализировано у всех плодов, а его увеличение, превышающее 95 процентиль нормативных значений для определенного срока беременности, связано с избыточным скоплением жидкости между кожей и тканями, окружающими позвоночник в области тыльной поверхности шеи плода. Выявление отека в затылочной области у плодов обусловлено наличием многочисленных расширенных периферических лимфатических сосудов, распространением веретенообразных мезенхимных клеток, что и определяет избыточное скопление жидкости в подкожных тканях [10, 11].

Благодаря широкому внедрению в клиническую практику ультразвуковых диагностических приборов

с высоким разрешением в последние десятилетия отмечается значительное увеличение частоты выявления КГШ у плодов в конце первого триместра беременности [6, 12, 13]. Клиническая значимость пренатальной диагностики данной аномалии развития плода обусловлена высокой вероятностью неблагоприятного исхода беременности ввиду ее частого сочетания с хромосомными аномалиями, врожденными структурными аномалиями развития органов и систем с более поздней манифестацией, а также с повышением частоты спонтанной антенатальной смертности плодов [13–15]. В то же время в 35% случаев при пренатальном выявлении КГШ в последующем возможен ее постепенный регресс и рождение здоровых новорожденных [14, 15].

Несмотря на относительно высокую частоту пренатального выявления КГШ, в литературе отсутствует достаточное количество данных относительно особенностей пренатальной ультразвуковой диагностики КГШ и результатов вынашивания беременности при этой патологии. Это обуславливает необходимость разработки критериев и алгоритмов ранней диагностики КГШ плода, установления частоты ее сочетания с другими структурными аномалиями плода в целях разработки методики пренатального консультирования и определения оптимальных методов ведения беременности при этой патологии развития плода.

Материалы и методы исследования. Выполнен ретроспективный анализ данных ультразвуковых исследований, проведенных на базе отделения ультразвуковой и пренатальной диагностики Санкт-Петербургского «Диагностического центра (медико-генетического)» с 1999 по 2010 г. В исследование вошли 355 беременных, у плодов которых была диагностирована КГШ. В анализ включены только случаи с известным исходом беременности. Исследование проводили на ультразвуковых аппаратах Accuvix XQ (Medison), Logiq 500 PRO (GE), Sonoline G60S (Siemens), Logiq 400 MD (GE) с использованием мультиплоскостной методики сканирования трансабдоминальным и трансвагинальным датчиками. Критерием установления диагноза КГШ было выявление объемного анэхогенного образования в области задней поверхности шеи, имеющее ячеистое строение за счет перегородок и кистозных полостей (рис. 1).

В качестве контрольной группы использованы данные ультразвуковых протоколов 19 266 пациенток с физиологически протекавшей беременностью, завершившейся рождением здоровых детей. Обе группы были однородны по возрасту женщин и сроку беременности на момент диагностики. Средний возраст основной группы беременных составил

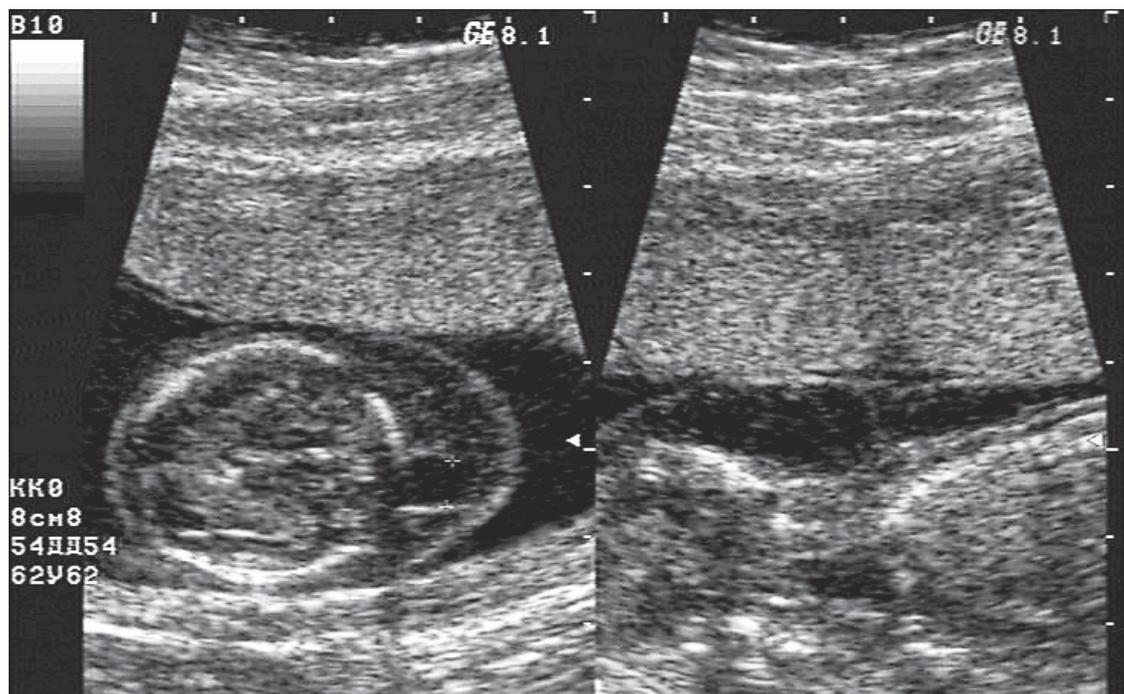


Рис. 1. Эхограмма КГШ плода на сроке беременности 14 недель 1 день. Поперечное и продольное сечение шеи плода. Объемное анэхогенное образование в области задней поверхности шеи плода, имеющее перегородки и кистозную полость.

29,2±6,3 года — от 15 до 44 лет, их соматический и наследственный анамнез не был отягощен. Возраст беременных контрольной группы составил 30,6±5,3 года. Средний срок беременности на момент выявления 14 недель и 1 день (минимум — 8 недель и 5 дней, максимум — 39 недель и 6 дней).

При выявлении КГШ у плода всем женщинам предлагалось проведение пренатального кариотипирования и детальное ультразвуковое исследование в целях выявления сочетанных пороков развития. Из 355 плодов у 252 КГШ была выявлена в I триместре беременности, у 97 — во II триместре и у 6 плодов — в III триместре.

Для оценки величины КГШ проводили измерение ее максимальных размеров в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. Критерии выявления кистозной гигромы плода:

1) увеличение размера мягких тканей тыльной поверхности шеи плода в сагиттальной плоскости более 2,5 мм;

2) наличие эхонегативных кистозных образований в области задней и боковых поверхностей шеи с наличием перегородок;

3) наличие выбухания эхонегативных кистозных образований мягких тканей шеи плода.

Измерение объема КГШ проводили по формуле вычисления объема вращающегося эллипсоида ($\pi/6=0,523$) с поправочным коэффициентом, наиболее точно соответствовавшим реальному объему — 0,479 вместо 0,523 [16].

Статистическую обработку материала осуществляли при помощи пакета программ для статистической обработки данных STATISTICA for Windows (ver. 9). Оценку частоты сочетания КГШ плода с другими исследованными показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и их обсуждение. Для выявления частоты КГШ исследовали массив данных за период 2005–2010 гг. Проанализирована частота обнаружения различных ВПР при скрининговых сроках беременности. Всего выявлено 419 плодов с различными ВПР. Самой частой аномалией была КГШ, которая имела место у 263 плодов, что составило 62,8%. При этом у 141 плода эта аномалия была изолированной, у 44 сочеталась с другими пороками развития, а у 78 — сочеталась с хромосомными аномалиями. Следующими по частоте выявления были пороки ЦНС — 80 (19,1%), затем пороки развития передней брюшной стенки — 42 (10%) (табл. 1).

Последовательное сравнение данных «Регионального регистра врожденных пороков развития» за 1999–2010 гг. по 4-летним периодам показало значимое ($p<0,05$) увеличение частоты выявления КГШ на 1000 плодов. Так, частота выявления составила на первом этапе (1999–2002 гг.) 0,78 случаев на 1000 плодов, в последующем периоде наблюдения возросла в 1,8 раза — до 1,31. Максимальным было значение данного показателя в 2007–2010 гг. — 4,8 на 1000 плодов (табл. 2).

Таблица 1

Гигромы в составе МВПР и ХА в 2005–2010 гг. на сроках 10–14 недель

ВПР	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Всего
Всего МВПР 10–14 нед	7	10	14	17	28	32	108
ЦНС	10	9	15	13	15	18	80
Костно-суставная система	1	3	3	6	5	10	28
Изолированные ВПС	0	1	1	2	4	3	11
ВПР лица	0	0	0	0	1	1	2
Мочевыделительная система	0	0	0	0	0	7	7
Пороки передней брюшной стенки	4	6	7	8	11	6	42
Гигромы среди МВПР	1	2	7	6	13	15	44
Гигромы среди ХА	2	12	16	16	14	18	78
Изолированная гигрома без ХА	19	15	24	31	24	28	141
Всего ВПР 10–14 нед	41	44	64	77	88	105	419

При расчете 95% доверительного интервала по методу Клоппера–Пирсона частота выявления КГШ в МГЦ составила 2,15 (0,78–4,80) на 1000 плодов.

Таблица 2

Встречаемость кистозной гигромы шеи плода при обследовании беременных

Период, гг.	Абсолютное кол-во случаев выявления КГШ	Кол-во обследованных беременных МГЦ	Частота выявления на 1000 плодов
1999–2002	36	46 060	0,78
2003–2006	93	71 212	1,31
2007–2010	226	47 514	4,80
1999–2010	355	164 786	2,15

Установлено, что максимальной была частота выявления КГШ (в 43,7% случаев) на сроке 12–14 недель беременности, в 26,5% случаев — на сроке 15–19 недель. До 12 недель беременности КГШ отмечалась у 21,1% беременных, минимальной была частота выявления КГШ после 20 недель беременности — 8,7% случаев (табл. 3). Исследование показало, что в 65% случаев КГШ была выявлена на сроках беременности — до 15 недель.

Таблица 3

Распределение КГШ по сроку первичного выявления

Срок выявления КГШ	Абсолютное число случаев КГШ	%
До 12 недель	75	21,1
12–14 недель	155	43,7
15–19 недель	94	26,5
20 недель и более	31	8,7

Оценка возрастного распределения пациенток основной и контрольной групп показала, что доля беременных младше 24 лет среди тех, у кого выявлена КГШ плода (24,8%) почти в 2 раза ($p < 0,05$) превосходила соответствующую долю в контрольной группе (12,5%) (табл. 4).

На следующем этапе исследования был проведен анализ характеристик беременности и исходов при КГШ плода. 124 пациенткам (34,9%) пренатальное кариотипирование не производилось. 100 беременных решили прервать беременность, а у 24 произошла самопроизвольная антенатальная гибель плода.

Инвазивная диагностика и последующее кариотипирование плодов выполнены у 231 пациентки (65,1%). Патологический кариотип отмечен у 142 плодов (61,5%), из них: у 58 плодов (40,9%) выявлен синдром Тернера; у 41 плода (28,9%) — синдром Дауна; у 26 плодов (18%) — синдром Эдвардса; у 10 плодов (7%) — дериватная хромосома, триплоидия или тетраплоидия; и у 7 плодов (4,9%) синдром Патау. Спонтанная антенатальная гибель плода произошла у 6 пациенток (4,2%). По решению самих беременных в 7 случаях (4,9%) родились дети с хромосомными аномалиями.

Нормальный кариотип установлен у 89 плодов (38,5%). В связи с неадекватным пренатальным консультированием беременных, несмотря на отсутствие аномалий кариотипа у плода при наличии КГШ, 26 пациенток решили прервать беременность. Спонтанная антенатальная гибель плода произошла у 4 пациенток (4,5%), постнатальная гибель констатирована у 3, в 3,4% случаев (в первом случае вследствие гипертрофия миокарда, нарушение сократительной способности сердца, во втором — вследствие острого лейкоза, в третьем — вследствие гипоплазии левых отделов сердца плода). Следует отметить, что из этой группы почти половина детей роди-

Таблица 4

Распределение беременных по возрасту

Возрастная группа	Основная группа (n=355)		Контрольная группа (n=19266)		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
16–24 года	86	24,2*	2413	12,5	2511	12,8
25–29 лет	114	32,1	6603	34,3	6724	34,2
30–34 года	76	21,4	4790	32,1	4877	24,8
35 лет и старше	79	22,3	5460	28,3	5549	28,2

лись здоровыми — 46 человек, что составило 51,7%. Группа новорожденных, состояние которых нуждалось в дальнейшем наблюдения врача, составило 11,2% (10 детей, требующих лечения КГШ или сопутствующей патологии).

Результаты оценки передне-заднего размера КГШ в разные периоды беременности при благополучных (рождение здоровых новорожденных, новорожденных, требующих хирургической коррекции) и неблагополучных (хромосомные аномалии, спонтанная антенатальная гибель, постнатальная гибель) исходах представлены в табл. 5. Как видно, значение

менности применен метод построения классификационных деревьев [1, 17]. Это один из наиболее важных способов, используемых при проведении «добычи данных и разведывательного анализа» (Data Mining), позволяющий выявлять классифицирующие правила для предсказания принадлежности наблюдений или объектов к тому или иному классу (благоприятные или неблагоприятные исходы беременности). Получены два принципиально важных диагностических пороговых критерия для данной величины — 4,0 и 7,5 мм. Как видно из табл. 7, доля неблагополучных исходов возрастает (с 4,6%

Таблица 5

Передне-задний размер КГШ в различные периоды беременности в зависимости от исхода беременности (M±m)

Период беременности	Исход		p
	благополучный, мм	неблагополучный, мм	
До 12 нед	4,9±0,4	7,7±0,9	>0,05
12–14 нед	4,9±0,3	12,2±1,8*	<0,05
15–19 нед	5,1±1,1	21,0±5,4*	<0,05
20 нед и более	4,0±2,1	19,8±4,2*	<0,05

показателя в группе с неблагополучным исходом во все сроки исследования было выше, чем в группе с благополучным исходом. При этом в сроки исследования 12–14 недель, 15–19, 20 и более недель беременности значения данного показателя при неблагополучном исходе значимо (p<0,05) превышали таковые в группе с благополучным исходом.

При анализе исследуемой группы было отмечено увеличение частоты сочетания передне заднего размера КГШ с наличием отека у плода (r=0,48, p<0,001), гидроторакса (r=0,49, p<0,001), выявлением гиперэхогенного фокуса левого желудочка сердца (r=0,44, p<0,001), гиперэхогенного кишечника (r=0,12, p<0,05) и костной патологии плода (r=0,13, p<0,05) (табл. 6). В исследуемой группе величина передне-заднего размера КГШ была отрицательно связана с регрессом кистозного образования.

Для выявления значений передне-заднего размера КГШ, принципиально связанных с исходами бере-

Таблица 6

Связь сочетания передне-заднего размера и различной патологии при КГШ плода (коэффициенты корреляции Спирмена)

Признак	r	p
Объем КГШ	0,47	<0,0001
Регресс КГШ	-0,38	<0,0001
Отек плода	0,48	<0,0001
Гидроторакс	0,25	<0,0001
Гиперэхогенный фокус	0,44	<0,0001
Гиперэхогенный кишечник	0,12	0,023
Шейная складка	0,41	<0,0001
Наличие костной патологии	0,13	0,028

до 93%) при увеличении передне-заднего размера КГШ. При значении данного показателя более 7,5 мм имеется значительный риск неблагоприятного исхода (OR=301,0).

Таблица 7

Распределение исходов в зависимости от передне-заднего размера КГШ

Передне-задний размер гигромы, мм	Благоприятный исход		Неблагоприятный исход	
	абс.	%	абс.	%
Менее 4 (n=22)	21	95,5	1	4,6*
4–7,5 (n=34)	22	64,7	12	35,3*
Более 7,5 (n=43)	3	7,0	40	93,0*

Представляется, что важным диагностическим и прогностическим признаком, сочетающимся с наличием КГШ плода, является наличие яремных мешков шеи плода — первых эмбриональных лимфатических мешков, из которых вырастают первые презумптивные лимфатические сосуды и которые позже трансформируются в лимфатические мешки лимфатической системы организма [18] (рис. 2).

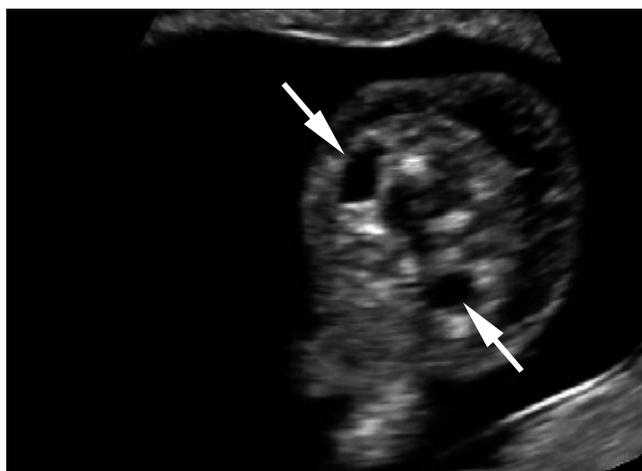


Рис. 2. Ультразвуковое исследование плода при сроке беременности 11 недель 4 дня. Поперечное сечение области шеи плода, стрелками указаны яремные мешки.

Исследование показало, что частота обнаружения яремных мешков при КГШ плода составила 18,9% (66 случая из 349). Сопоставление частоты выявляе-

ния множество камер (количество кистозных полостей в образовании) и ЯМ при различных кариотипах показало, что при патологическом кариотипе множество камер выявлено в 66,7% случаев, значительно ($p < 0,05$) чаще, чем при нормальном кариотипе, — в 33,3% случаев (табл. 8). Как без ЯМ, так и в случае выявления ЯМ при множестве камер патологический кариотип определяется значительно ($p < 0,05$) чаще.

Не отмечено связи между количеством камер и выявлением ЯМ с исходами беременности, поскольку при выявлении ЯМ (66 случая) более чем в половине наблюдений выполнялось прерывание беременности — 46 случаев (63,6%). Многокамерность выявлена в 225 (63,4%) из 355 случаев, при этом в 244 (68,7%) наблюдений беременность была прервана.

С увеличением яремных мешков отмечено значимое увеличение объема КГШ ($r = 0,46$, $p < 0,05$), отека ($r = 0,40$, $p < 0,05$), увеличение передне-заднего размера мягких тканей задней поверхности шеи плода ($r = 0,62$, $p < 0,05$) (табл. 9).

Частота обнаружения левого яремного мешка положительно связана с диаметром или объемом этого образования, с частотой выявления пороков сердца ($r = 0,46$, $p < 0,05$), гиперэхогенным фокусом ($r = 0,38$, $p < 0,05$) и выявлением гидроторакса ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

Согласно определению F. D. Malone и соавт. (2005), кистозная гигрома — это увеличенное гипоэхогенное пространство, расположенное на задней

Таблица 8

Наличие и особенности яремных мешков при выявлении кистозной гигромы

Количество камер	Нормальный кариотип		Патологический кариотип		Всего	p
	абс.	%	абс.	%		
Нет ЯМ						
Одна камера	6	85,7	1	14,3*	7	<0,05
Много камер	61	33,3	122	66,7*	183	
Всего	67	35,3	123	64,7*	190	
Выявлены ЯМ						
Одна камера	20	83,3	4	16,7*	24	<0,05
Много камер	21	50,0	21	50,0	42	
Всего	41	62,1	25	37,9*	66	

Таблица 9

**Связь выявления увеличенных яремных мешков с другой патологией при кистозной гигроме шеи плода
(коэффициенты корреляции Спирмена)**

Признак	r	p
Увеличение передне-заднего размера КГШ	0,49	0,002
Объем КГШ	0,46	0,015
Генерализованный отек плода	0,40	0,008
Толщина мягких тканей шеи	0,62	0,014
Пороки сердца плода	0,46	0,010
Гидроторакс	0,48	0,007

поверхности шеи плода и распространяющееся на всю длину спины плода, в котором присутствуют хорошо различимые перегородки [15]. Учитывая характерную эхографическую картину при этой аномалии развития, данный диагноз должен устанавливаться уже на первом уровне городского пренатального скрининга. В большинстве случаев при ее выявлении в ходе ультразвукового исследования консультирование пациентки определяет рекомендацию о прерывании беременности в связи с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Отсутствие данных о структуре исходов беременности с КГШ плода не позволяет осуществлять адекватное консультирование, не разработан общепринятый алгоритм обследования и тактики ведения беременности при выявлении КГШ плода.

В то же время полученные нами результаты свидетельствуют, что выявление КГШ плода не является абсолютным показанием к прерыванию беременности, однако при ее обнаружении существует высокая вероятность наличия хромосомных заболеваний плода, сочетанных пороков развития или самопроизвольного прерывания беременности. При нормальном кариотипе плода возможно продолжение беременности, при этом рекомендуется детальное ультразвуковое исследование и наблюдение за динамикой КГШ в специализированных учреждениях, занимающихся углубленными исследованиями плода. При исключении сочетанных пороков развития возможно рождение здорового ребенка. Факторами, снижающими вероятность рождения здорового новорожденного при КГШ плода, являются большие размеры гигромы, сочетание ее с генерализованным отеком, наличие других структурных аномалий плода.

О. Graesslin и соавт. (2007) и А. Gedikbasi и соавт. (2009) [19] сообщили о 52,7% и 47,6% беременных, у которых диагностирована КГШ плода, соответственно. В половине случаев анеуплоидий был диагностирован синдром Тернера, 32,1% пришлось на долю синдрома Дауна, еще 10,7% составили пациенты с синдромом Эдвардса.

Показано, что синдром Тернера является наиболее часто встречающейся формой анеуплоидии, сопровождающей КГШ с перегородками [15].

В нашем исследовании предпринята попытка оценить прогностическое значение такого «лимфостатического маркера», как яремные мешки. Частота выявления яремных мешков при КГШ плода в нашем исследовании составила 18,9% (66 случая из 355). В нашем исследовании отмечена положительная корреляционная связь частоты выявления увеличенных яремных мешков с различной патологией при КГШ. Мы установили, что с увеличением яремных мешков отмечено значимое увеличение передне-заднего размера КГШ ($r=0,49$, $p<0,05$), увеличение объема КГШ ($r=0,46$, $p<0,05$), отека ($r=0,40$, $p<0,05$), увеличение шейной складки ($r=0,62$, $p<0,05$). При этом частота выявления увеличенного левого яремного лимфатического мешка положительно связана с частотой обнаружения пороков сердца ($r=0,46$, $p<0,05$), с наличием гиперэхогенного фокуса в сердце плода ($r=0,38$, $p<0,05$) и выявлением гидроторакса ($r=0,48$, $p<0,05$). Кроме того, наибольшая объемная доля коррелирующих признаков была характерна для наличия яремных мешков шеи (9,4%). По данным S. I. Eckmann-Scholz и соавт. (2014), в 47% случаев определяются яремные мешки у плодов с увеличением ТВП и аномальным кариотипом и ВПР [22].

Несмотря на то, что в исследовании не выявлено достоверных связей, подтверждающих влияние ЯМ на исходы при КГШ, учитывая вышеизложенное, мы считаем, что УЗИ очагового лимфостаза (увеличенных яремных мешков) может быть маркером более тяжелого повреждения эндотелия лимфатических сосудов. При отсутствии подобных изменений в области боковой поверхности шеи плода можно предположить более оптимистический прогноз для пролонгирования беременности при КГШ.

Результаты исследования, полученные на большом клиническом материале, позволяют стандартизировать подходы к обследованию беременных при

выявлении кистозной гигромы шеи плода. На основании полученных результатов с целью повышения эффективности дородового выявления широкого спектра врожденной и наследственной патологии для региональных центров пренатальной диагностики предложен комплексный алгоритм диагностики состояния плода при визуализации КГШ в любые сроки беременности (рис. 3).

4. Нормальный кариотип при КГШ диагностирован у плодов в 38,5% случаев (89 плодов), из которых 51,7% (46 детей) рождены здоровыми.

5. Патологический кариотип выявлен у плодов в 61,5% случаев (142 плода), из них в 40,9% случаев (58 плодов) выявлен синдром Тернера, в 28,9% случаев (41 плод) — синдром Дауна, в 18,3% случаев (26 плодов) — синдром Эдвардса.

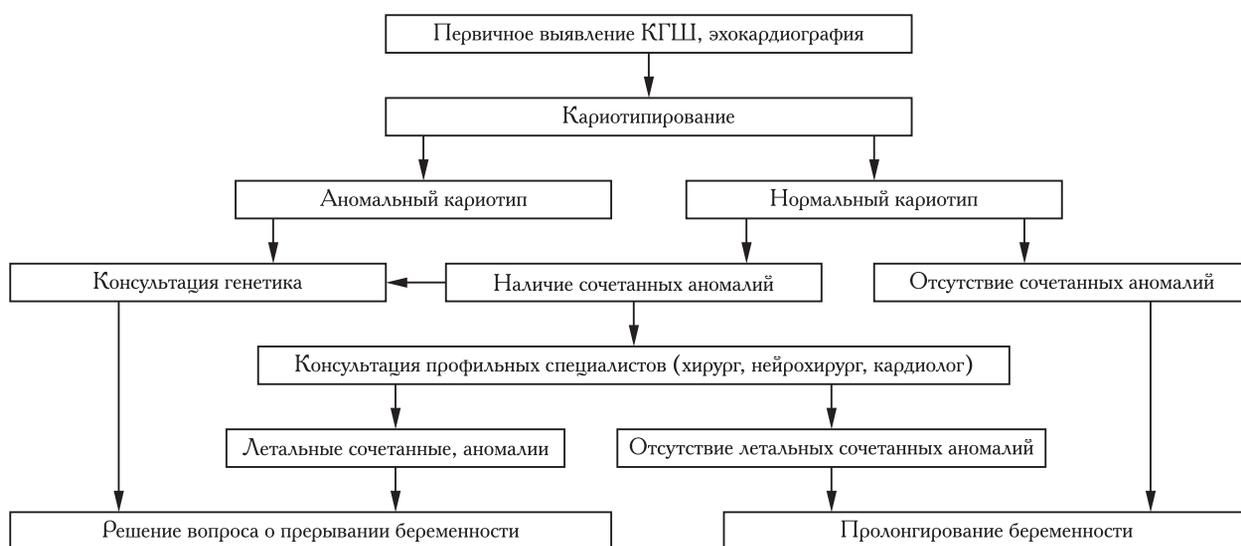


Рис. 3. Алгоритм ведения беременных при выявлении кистозной гигромы шеи плода.

Выводы.

1. Частота пренатального выявления кистозной гигромы шеи плода по данным МГЦ и женских консультаций города составляет 2,2 на 1000 плодов.

2. Частота первичного выявления КГШ существенно превалирует над частотой выявления любых других аномалий плода на сроках беременности до 15 недель и составляет более 62% от общего количества врожденных пороков развития.

3. Частота КГШ у плодов беременных более молодого возраста, младше 25 лет (24,2%) в два раза превосходит частоту встречаемости в контрольной группе (12,5%).

В 7% случаев (10 плодов) обнаружена дериватная хромосома или триплоидия или тетраплоидия. Синдром Патау выявлен в 4,9% случаев (7 плодов).

6. Независимо от срока выявления КГШ плода передне задний размер мягких тканей задней поверхности шеи менее 4,0 мм является прогностически благоприятным признаком исхода беременности.

7. При нормальном кариотипе и наличии сочетанной патологии рекомендуется консультация профильных специалистов (хирургов, нейрохирургов, кардиологов), при отсутствии сочетанных аномалий или наличии аномалий, поддающихся коррекции, — пролонгирование беременности.

Литература

1. Барсегян А. А., Курпьянов М. С., Степаненко В. В., Холод И. И. Методы и модели анализа данных: OLAP и Data Mining. — СПб.: БХВ-Петербург, 2004. — 336 с.
2. Медведев М. В. Сверим наши часы. II. Протокол второго скринингового ультразвукового исследования в 18–21 неделю беременности // Пренатальная диагностика. — 2014. — Т. 13, № 1. — С. 15–23.
3. Петрова Е. В., Воронин Д. В., Чубкин И. В. Результаты кариотипирования и исходы беременности при выявлении кистозной гигромы шеи у плода // Лучевая диагностика и терапия. — 2015. — № 4 (6). — С. 54–60.
4. Comstock C. H., Malone F. D., Ball R. H. et al. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening? // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 195. — P. 843.
5. Nyberg D. A., Filly R. A. Predicting pregnancy failure in 'empty' gestational sacs // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 21 (1). — P. 9–12.

6. Zhang X., Gu Y., Lu L. et al. Clinicopathologic features of fetal nuchal cystic hygroma: report of 40 cases // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.*— 2014.— Vol. 43 (3).— P. 173–176.
7. Chervenak F. A., Isaacson G., Blakemore K. J. et al. Fetal cystic hygroma. Cause and natural history // *N. Engl. J. Med.*— 1983.— Vol. 309.— P. 822–825.
8. Chervenak F. A., Isaacson G., Tortora M. A sonographic study of fetal cystic hygromas // *J. Clin. Ultrasound.*— 1985.— Vol. 13.— P. 311.
9. Ромеро Р., Пулу Д., Джентли Ф. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода / пер. с англ.— М.: Медицина, 1994.— С. 119.
10. Kitazawa S., Mori K., Kondo T., Kitazawa R. Fetal nuchal cystic hygroma associated with aortic coarctation and trisomy 21: a case report // *Cases J.*— 2009.— Vol. 2.— P. 8280.
11. Von Kaisenberg C. S., Brand-Saberi B., Christ B. et al. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses // *Obstet. Gynecol.*— 1998.— Vol. 91.— P. 319–323.
12. Lajeunesse C., Stadler A., Trombert B. et al. First-trimester cystic hygroma: prenatal diagnosis and fetal outcome // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris).*— 2014.— Vol. 43 (6).— P. 455–462.
13. Mendilcioglu I., Sanhal C. Y., Yakut S. et al. Prenatal management, pregnancy and pediatric outcome in fetuses with septated cystic hygroma // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.*— 2012.— Vol. 40 (Suppl. 1).— P. 171–210.
14. Wapner R. J., Martin C. L., Levy B. et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 367.— P. 2175–2184.
15. Manoharan M., Akinfenwa O. Cystic hygroma: prenatal diagnosis and outcome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.*— 2009.— Vol. 34 (Suppl. 1).— P. 177–284.
16. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound // *Dtsch. Med. Wschr.*— 1981.— Vol. 106 (41).— P. 1338–1340.
17. StatSoft. Inc. (2001). Электронный учебник по статистике.— М.: StatSoft.WEB, 2011: [http://www. StatSoft.ru/home/textbook/default.htm](http://www.StatSoft.ru/home/textbook/default.htm).
18. Haak M. C., Van Vugt J. M. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature // *Hum. Reprod. Update.*— 2003.— Vol. 9.— P. 175–184.
19. Gedikbasi A., Oztarhan K., Aslan G. et al. Multidisciplinary approach in cystic hygroma: prenatal diagnosis, outcome, and postnatal follow up // *Pediatr. Int.*— 2009.— Vol. 51 (5).— P. 670–677.
20. Malone F. D., D'Alton M. E. First-trimester sonographic screening for Down syndrome // *Obstet. Gynecol.*— 2003.— Vol. 102.— P. 1066–1079.
21. Graesslin O., Derniaux E., Alanio E. et al. Characteristics and outcome of fetal cystic hygroma diagnosed in the first trimester // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*— 2007.— Vol. 86 (12).— P. 442–446.
22. Eckmann-Scholz C., Salmassi A., Jonat W., Alkatout I. Distended jugular lymphatic sacs in fetuses with increased nuchal translucency: correlation with first-trimester findings in aberrant karyotypes // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*— 2014.— Vol. 27 (3).— P. 257–260.
23. Ganapathy R., Guven M., Sethna F. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma // *Prent. Diagn.*— 2004.— Vol. 24 (12).— P. 965.
24. Souka A. P., Von Kaisenberg C. S., Hyett J. A. et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 2005.— Vol. 192.— P. 1005.

References

1. Barsegyan A. A., Kupriyanov M. S., Stepanenko V. V., Xolod I. I. *Metody' i modeli analiza danny'x: OLAP i Data Mining*, St. Petersburg: BXV-Peterburg, 2004, 336 p.
2. Medvedev M. V. Cverim nashi chasy'. II. Protokol vtorogo skringovogo ul'trazvukovogo issledovaniya v 18–21 nedelyu beremennosti, *Prenatal'naya diagnostika*, 2014, t. 13, No. 1, pp. 15–23.
3. Petrova E. V., Voronin D. V., Chubkin I. V. Rezultaty' kariotipirovaniya i isxody' beremennosti pri vy'yavlenii kistoznoj gigromy' shei u ploda, *Luchevaya diagnostika i terapiya*, 2015, No. 4 (6), pp. 54–60.
4. Comstock C. H., Malone F. D., Ball R. H. et al. Is there a nuchal translucency millimeter measurement above which there is no added benefit from first trimester serum screening? *Am. J. Obstet. Gynecol*, 2006, vol. 195, pp. 843.
5. Nyberg D. A., Filly R. A. Predicting pregnancy failure in 'empty' gestational sacs, *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2003, vol. 21 (1), pp. 9–12.
6. Zhang X., Gu Y., Lu L. et al. Clinicopathologic features of fetal nuchal cystic hygroma: report of 40 cases, *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2014, vol. 43 (3), pp. 173–176.
7. Chervenak F. A., Isaacson G., Blakemore K.J. et al. Fetal cystic hygroma. Cause and natural history, *N. Engl. J. Med.*, 1983, vol. 309, pp. 822–825.
8. Chervenak F. A., Isaacson G., Tortora M. A sonographic study of fetal cystic hygromas, *J. Clin. Ultrasound*, 1985, vol. 13, pp. 311.

9. Romero R., Pilu D., Dzhenti F. i dr. *Prenatal'naya diagnostika vrozhdenny'x porokov razvitiya ploda* / per. s angl., Moscow: Medicina, 1994, pp. 119.
10. Kitazawa S., Mori K., Kondo T., Kitazawa R. Fetal nuchal cystic hygroma associated with aortic coarctation and trisomy 21: a case report, *Cases J.*, 2009, vol. 2, pp. 8280.
11. Von Kaisenberg C. S., Brand-Saberi B., Christ B. et al. Collagen type VI gene expression in the skin of trisomy 21 fetuses, *Obstet. Gynecol.*, 1998, vol. 91, pp. 319–323.
12. Lajeunesse C., Stadler A., Trombert B. et al. First-trimester cystic hygroma: prenatal diagnosis and fetal outcome, *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*, 2014, vol. 43 (6), pp. 455–462.
13. Mendilcioglu I., Sanhal C.Y., Yakut S. et al. Prenatal management, pregnancy and pediatric outcome in fetuses with septated cystic hygroma, *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2012, vol. 40 (Suppl. 1), pp. 171–210.
14. Wapner R.J., Martin C.L., Levy B. et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis, *N. Engl. J. Med.*, 2012, vol. 367, pp. 2175–2184.
15. Manoharan M., Akinfenwa O. Cystic hygroma: prenatal diagnosis and outcome, *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2009, vol. 34 (Suppl. 1), pp. 177–284.
16. Brunn J., Block U., Ruf G. et al. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound, *Dtsch. Med. Wschr.*, 1981, vol. 106 (41), pp. 1338–1340.
17. StatSoft. Inc. (2001). E'lektronny'j uchebnik po statistike, Moscow: StatSoft. WEB: <http://www.StatSoft.ru/home/textbook/default.htm>.
18. Haak M. C., Van Vugt J. M. Pathophysiology of increased nuchal translucency: a review of the literature, *Hum. Reprod. Update*, 2003, vol. 9, pp. 175–184.
19. Gedikbasi A., Oztarhan K., Aslan G. et al. Multidisciplinary approach in cystic hygroma: prenatal diagnosis, outcome, and postnatal follow up, *Pediatr. Int.*, 2009, vol. 51 (5), pp. 670–677.
20. Malone F. D., D'Alton M. E. First-trimester sonographic screening for Down syndrome, *Obstet. Gynecol.*, 2003, vol. 102, pp. 1066–1079.
21. Graesslin O., Dermiaux E., Alanio E. et al. Characteristics and outcome of fetal cystic hygroma diagnosed in the first trimester, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2007, vol. 86 (12), pp. 442–446.
22. Eckmann-Scholz C., Salmassi A., Jonat W., Alkatout I. Distended jugular lymphatic sacs in fetuses with increased nuchal translucency: correlation with first-trimester findings in aberrant karyotypes, *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2014, vol. 27 (3), pp. 257–260.
23. Ganapathy R., Guven M., Sethna F. Natural history and outcome of prenatally diagnosed cystic hygroma, *Prent. Diagn.*, 2004, vol. 24 (12), pp. 965.
24. Souka A. P., Von Kaisenberg C. S., Hyett J. A. et al. Increased nuchal translucency with normal karyotype, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2005, vol. 192, pp. 1005.

Поступила в редакцию: 28.01.2016 г.

Контакт: Петрова Елена Валерьевна, petrova_ev@list.ru

Сведения об авторах:

Трофимова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Института мозга человека им. Н. П. Бехтеревой, ведущий научный сотрудник Института экспериментальной медицины, главный врач «АВА-ПЕТЕР» и «Скандинавия», тел.: +7 812 600-77-77; e-mail: Trofimova-TN@avaclinic.ru;

Воронин Дмитрий Валентинович — заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, заведующий ультразвуковым отделением Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», доцент кафедры рентгенологии и радиационной медицины с рентгенологическим и радиологическим отделениями Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, тел.: +7 812 294-70-00; e-mail: mgc@mail.ru, voronindspb@mail.ru;

Чубкин Иван Викторович — врач ультразвуковой диагностики высшей категории, кандидат медицинских наук. Место работы (на момент исследования) — Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», Тобольская ул., д. 5, тел.: +7 812 294-70-00; e-mail: ultrasound@list.ru;

Петрова Елена Валерьевна — врач ультразвуковой диагностики высшей категории, место работы Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медико-генетический)», Тобольская ул., д. 5. тел.: +7 812 294-70-00, тел. (моб.): +7 911 001-00-25; e-mail: petrova_ev@list.ru.

УДК 616.127-005.8

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДАННЫХ АНАМНЕЗА, БЕЛКОВЫХ ФАКТОРОВ РОСТА И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

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

THE PREDICTIVE VALUE OF CASE HISTORY DATA, PLASMA PAPP-A AND IGF-I IN ACUTE CORONARY SYNDROME

*^{1,2}G. Hk. Kayumova, ²V. A. Razin*¹V. M. Clinic, Ulyanovsk, Russia²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

© Г. Х. Каюмова, В. А. Разин, 2016 г.

Целью исследования был анализ ассоциированного с беременностью протеина плазмы-А (РАРР-А) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-I) при остром коронарном синдроме (ОКС). Изучено прогностическое значение данных анамнеза, РАРР-А и IGF-I. Определение концентраций РАРР-А и IGF-I выполнено у 71 пациента с ОКС, в группах сравнения и контроля. В основной группе оценивали данные анамнеза — длительность ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии. Результаты исследования: РАРР-А выше при ОКС по сравнению с группами контроля и сравнения. IGF-I при инфаркте миокарда ниже, чем в группе сравнения. Повышение уровня IGF-I при нестабильной стенокардии не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Самые высокие уровни IGF-I отмечались в группе сравнения, самые низкие — в случаях летального исхода. Исход заболевания стратифицирован длительностью ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии. Отягощенный анамнез по двум нозологиям в общей длительности от 11 до 32 лет составляет основу риска инфаркта миокарда. Дебютирование ишемической болезни сердца не исключает вероятности развития инфаркта в первый год болезни. Выводы: РАРР-А и IGF-I — новые биохимические маркеры сосудистого воспаления и повреждения, могут использоваться как анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки. IGF-I и РАРР-А в корреляции с анамнестическими факторами риска должны применяться у пациентов с ОКС и имеют прогностическое значение.

Ключевые слова: нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, факторы риска, сердечно-сосудистый континуум, ассоциированный с беременностью протеин плазмы-А, инсулиноподобный фактор роста 1.

The aim of the present study was to assess the prognostic value of tests for pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and of case history analysis in acute coronary syndrome (ACS) patients. Materials and methods. PAPP-a and IGF-1 levels were determined 71 ACS patients and in reference and control groups. In the ACS group, data about the duration of ischemic heart disease and arterial hypertension were extracted from case histories. Results and discussion. PAPP-A is higher in ACS than in reference and control groups. IGF-1 upon myocardial infarction is lower than in the reference group. IGF-1 increase associated with unstable angina compared with the reference and control groups is not significant. The highest IGF-1 levels were observed in the reference group, whereas the lowest, in lethal cases. Outcomes were stratified according to durations of IHD and hypertension. Anamnesis compromised with both conditions lasting for 11 to 32 years makes a basis for MI risk. However, MI is not excluded within the first year after IHD diagnosis. Conclusions. The novel biochemical markers of vascular inflammation and damage, PAPP-A and IGF-1, may be used as indicators of atherosclerotic plaque instability. They have prognostic value and in ACS patients should be used in combination with anamnesis data.

Key words: unstable angina pectoris, myocardial infarction, acute coronary syndrome, atherosclerosis, ischemic heart disease, arterial hypertension, risk factors, cardiovascular continuum, pregnancy-associated plasma protein A, insulin-like growth factor 1.

Введение. Ишемическая болезнь сердца является ведущей причиной инвалидизации и смертности населения в экономически развитых странах. В России частота сердечно-сосудистой патологии

в целом и ишемической болезни сердца (ИБС) в частности катастрофически высока. Кардиальная причина в структуре общей смертности составляет около 60% [1].

Эпидемиология ишемической болезни сердца (ИБС) охватывает население как молодого, трудоспособного, так и пожилого, старческого возрастов. В последние десятилетия заболеваемость и смертность ИБС не имеет значимых гендерных различий. Отмечена тенденция роста заболеваемости ИБС среди молодого населения в возрасте 30–40 лет с исходом в инфаркт миокарда [1, 2].

ИБС, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий, входит в группу заболеваний, которые сейчас принято называть «сердечно-сосудистый континуум». Так как, атеросклероз — это генерализованный процесс поражения органов и систем (почек, желудочно-кишечного тракта, сосудов головного мозга и др.), взаимосвязь и обусловленность общего этиопатогенеза в рамках единого «сердечно-сосудистого континуума» предполагают общие стратификационные факторы риска инсульта и инфаркта, артериальной гипертензии и почечной недостаточности и др.

Течение ИБС необратимое, в данный момент времени не существует средств, полностью излечивающих данное заболевание. Судьба пациентов с ИБС во многом зависит от адекватности терапии и обследования на амбулаторном этапе, от своевременного выявления и неотложной помощи при острых формах ИБС.

Современная кардиология в поисках новых причин и способов снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности предопределяет изучение новых маркеров ИБС, которые позволили бы улучшить стратификацию риска и диагностику острого коронарного синдрома. Таким образом, выявлены белковые факторы роста и повреждения — ассоциированный с беременностью плазменный протеин-А (РАРР-А) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) [3, 4].

РАРР-А и IGF-1 представляют собой циркулирующие в крови белковые комплексы, которые, как оказалось совсем недавно, играют не последнюю роль в современной кардиологии. Повышение концентрации РАРР-А и IGF-1 при ИБС следует рассматривать как один из механизмов активации процессов защиты и повреждения сосудистой стенки, анализатор «нестабильных атеросклеротических бляшек» [4].

Цель настоящего исследования: сравнительный анализ уровней РАРР-А и IGF-1 в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом. Прогностическое значение данных анамнеза, белковых факторов роста и повреждения при остром коронарном синдроме.

Материалы и методы исследования. В исследовании включен 71 пациент (47 мужчин, 24 женщин) в возрасте от 40 до 70 лет с острым коронарным

синдромом (ОКС). Средний возраст составил $57 \pm 8,5$ лет. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, предусмотренное стандартами медицинской помощи больным с ОКС. Кроме того, в плазме крови у пациентов определялись РАРР-А и IGF-1. Забор крови производился в момент поступления пациентов, до верификации диагноза, в количестве 5 мл путем венопункции. Исследуемые образцы подвергались центрифугированию при 1500 об/мин в течение 15 мин при температуре 20°C ; плазму крови отбирали и хранили при температуре -20°C . Лабораторный анализ производился в течение последующих нескольких дней. Концентрацию уровней РАРР-А определяли методом иммунофлуоресценции («Diagnostic Systems Laboratories», США) с определением нижней границы $0,03$ мМЕ/л и стандартной теоретической функциональной чувствительностью до $0,0143$ мМЕ/л. При анализе использовались поли- и моноклональные антитела к РАРР-А. Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 определялась иммуноферментным методом (ИФА) с помощью наборов фирмы «Diagnostic Systems Laboratories» (США). Референтные величины: 81–284 нг/мл. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу. Группу сравнения составили 40 пациентов артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с стабильными формами стенокардии. Группа контроля и группа сравнения также были исследованы на РАРР-А и IGF-1.

Статистическая обработка материала проведена с помощью русифицированного пакета «Статистика 8.0». Для непрерывных величин рассчитывали средние показатели, стандартные отклонения. Достоверность различий количественных признаков оценивались при помощи t-критерия Стьюдента (при параметрическом распределении) и U-критерия Манна-Уитни (при непараметрическом распределении). Для определения взаимосвязей между количественными параметрами применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. При сравнении качественных признаков использовался критерий χ^2 . Статистически значимыми считали различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превышала 5% ($p < 0,05$).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Результаты и их обсуждение. У 44 пациентов основной группы верифицирован инфаркт миокарда (ИМ), у 27 — нестабильная стенокардия. Диагноз ИМ был обоснован данными электрокардиографии: патологический зубец Q, специфические изменения сегмента ST; ультразвукового исследования сердца — снижение фракции выброса, сегментарное нарушение кинеза в миокарде; повышение уровней изоферментов: креатинфосфокиназа фракции MB, тропонина I, С-реактивный белок острой фазы воспаления, лактатдегидрогеназа фракции 1 в крови. В случае нестабильной стенокардии очаговых изменений на электрокардиограмме не выявлено, локальная сократимость по данным ультразвуковой диагностики не нарушена, повышения концентрации маркеров некроза миокарда в плазме не было.

Анализ PAPP-A и IGF-I проводился во всех группах исследования (табл. 1).

в 9 случаях летального исхода от инфаркта миокарда ($p_4 < 0,0001$). Отмечено повышение уровней IGF-I в группе сравнения и у пациентов с нестабильной стенокардией. Уровни IGF-I у пациентов в группе сравнения достоверно выше, чем в группе контроля ($p_1 = 0,0001$), и составили $173,63 \pm 8,26$ нг/мл. Повышение концентраций IGF-I у пациентов с нестабильной стенокардией не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Достоверность повышения IGF-I при нестабильной стенокардии определяется в сравнительном анализе летального исхода ($p_3 < 0,0001$) и как возможное повышение IGF-I при нестабильной стенокардии в случаях сравнения с IGF-I при инфаркте миокарда ($p_3 = 0,061$).

Отмечена также обратная достоверная зависимость IGF-I и PAPP-A в 9 случаях смерти от острого инфаркта миокарда: концентрация IGF-I досто-

Таблица 1

Сравнительный анализ маркеров роста и повреждения в группах исследования

Диагноз	PAPP-A, мМЕ/л	IGF-I, нг/мл
Группа контроля (n=20)	$2,30 \pm 0,57$	$161,29 \pm 6,96$
Группа сравнения (n=40)	$3,57 \pm 1,29$ $p_1 = 0,0001$	$173,63 \pm 8,26$ $p_1 = 0,0001$
НС (n=27)	$8,22 \pm 3,15$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	$179,68 \pm 44,09$ $p_1 = 0,071$ $p_2 = 0,399$
ИМ (n=44)	$26,72 \pm 11,26$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$	$159,40 \pm 43,26$ $p_1 = 0,847$ $p_2 = 0,043$ $p_3 = 0,061$
Летальный исход (n=9)	$27,7 \pm 7,1$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$ $p_3 < 0,0001$ $p_4 = 0,005$	$126,06 \pm 15,12$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,0001$ $p_3 < 0,0001$ $p_4 < 0,0001$

Достоверность различий: p_1 — при сравнении с группой контроля; p_2 — при сравнении с группой сравнения; p_3 — при сравнении с НС; p_4 — при сравнении с ИМ.

Таким образом, анализ белков показал достоверное повышение концентрации PAPP-A у пациентов с острым инфарктом миокарда ($26,72 \pm 11,26$ мМЕ/л), с максимальными значениями в группе летального исхода от инфаркта миокарда ($27,7 \pm 7,1$ мМЕ/л). Уровни PAPP-A у пациентов с нестабильной стенокардией достоверно ниже, чем у больных с инфарктом миокарда, но достоверно выше, чем у пациентов групп контроля и сравнения.

Показатели IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда составили $159,40 \pm 43,26$ нг/мл и были достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения ($p_2 = 0,043$), достоверно выше, чем

верно снизилась и составила $126,06 \pm 15,12$ нг/мл, в то время как концентрация PAPP-A у данных пациентов была самой высокой (см. табл. 1).

Ранее отмечено, что течение ИБС хроническое и имеет периоды обострения и ремиссии. С точки зрения «сердечно-сосудистого континуума» в качестве стратификационных факторов риска необходимо выделить данные анамнеза — длительность ИБС и АГ.

Для анализа выделены следующие клинические формы ИБС: ОКС с последующим исходом в нестабильную стенокардию, острый инфаркт миокарда и летальный исход от инфаркта миокарда (табл. 2 и 3).

Таким образом, установлено, что IGF-I, PAPP-A и анамнестические факторы риска сердечно-сосудистых событий не являются непосредственной причиной возникновения ОКС, но при этом

отрицательные связи средней степени IGF-I с длительностью АГ в анамнезе.

На рис. 3 представлены связи концентраций IGF-I и показателей длительности ИБС у 44 пациентов с инфарктом миокарда. Как видно из представ-

Таблица 2

Корреляция PAPP-A с анамнестическими факторами риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС

Нозологическая форма	Длительность ИБС	Длительность АГ
ОКС (n=71)	r=-0,08 ρ=0,47	r=-0,08 ρ=0,50
ИМ (n=44)	r=-0,14 ρ=0,33	r=-0,12 ρ=0,43
НС (n=27)	r=-0,05 ρ=0,78	r=-0,04 ρ=0,82
Летальность (n=9)	r=-0,37 ρ=0,31	r=-0,33 ρ=0,38

Таблица 3

Корреляция IGF-I с анамнестическими факторами риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС

Нозологическая форма	Длительность ИБС	Длительность АГ
ОКС (n=71)	r=-0,21 ρ=0,06	r=-0,17 ρ=0,14
ИМ (n=44)	r=-0,50 ρ=0,001	r=-0,54 ρ=0,0001
НС (n=27)	r=0,23 ρ=0,23	r=0,48 ρ=0,01
Летальность (n=9)	r=-0,67 ρ=0,04	r=-0,57 ρ=0,10

имеют прогностическое значение при исходе заболевания.

У пациентов с нестабильной стенокардией выявлено, что благоприятный исход ОКС без повреждения миокарда возможен в том случае, если корреляция IGF-I и длительности АГ будет положительной.

На рис. 1 представлены связи концентраций IGF-I и показателей длительности АГ у 27 пациентов с нестабильной стенокардией. Как видно из представленного графика, статистически значимые ($p < 0,05$) положительные связи средней степени IGF-I с длительностью АГ в анамнезе.

У 44 пациентов с инфарктом миокарда также выявлено влияние анамнеза АГ, ИБС, IGF-I на исход заболевания (рис. 2, 3).

На рис. 2 представлены связи концентраций IGF-I и показателей длительности АГ у 44 пациентов с инфарктом миокарда. Как видно из представленного графика, статистически значимые ($p < 0,05$)

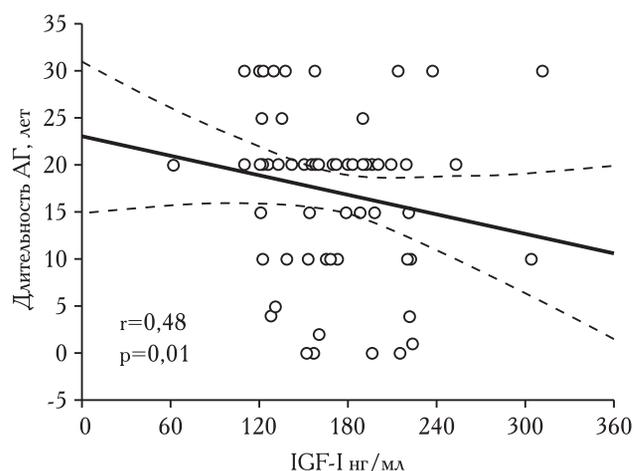


Рис. 1. Корреляция концентраций IGF-I и длительности АГ у пациентов с нестабильной стенокардией.

ленного графика, статистически значимые ($p < 0,05$) отрицательные связи средней степени IGF-I с длительностью ИБС в анамнезе.

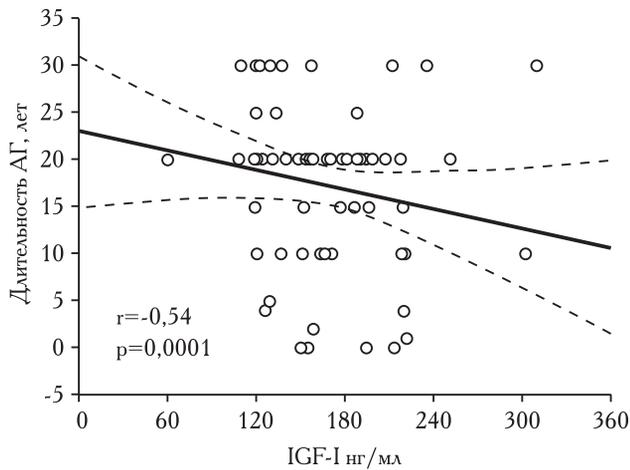


Рис. 2. Корреляция концентраций IGF-I и длительности АГ у пациентов с инфарктом миокарда.

В 9 случаях летального исхода, статистический анализ корреляции IGF-I и длительности ИБС показал отрицательные связи средней степени (рис. 4).

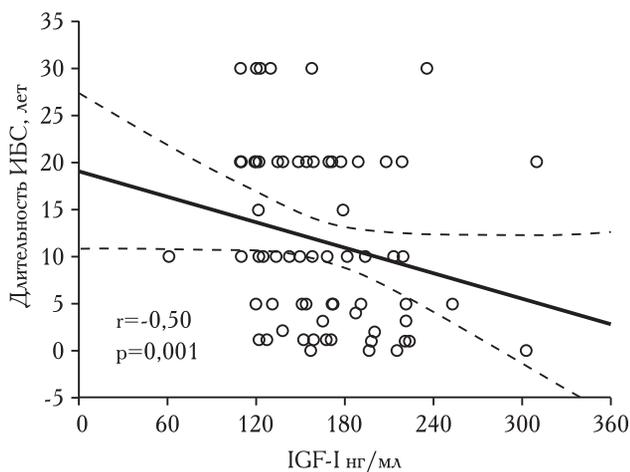


Рис. 3. Корреляция концентраций IGF-I и длительности ИБС у пациентов с инфарктом миокарда.

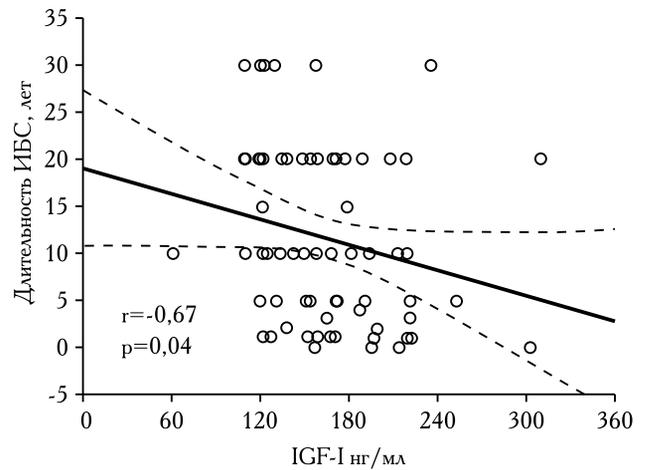


Рис. 4. Корреляция концентрации IGF-I и длительности ИБС в случаях летального исхода.

Сравнительный анализ PAPP-A и IGF-I по отягощающим факторам в анамнезе, в частности, нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда и нарушения ритма на догоспитальном этапе, показал, что при повторных сосудистых атаках уровни PAPP-A и IGF-I ниже (табл. 4).

Уровни PAPP-A и IGF-I у пациентов с отягощенным сосудистым анамнезом ниже, чем у больных без него ($p < 0,0001$). Гистограммы концентраций PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС, подразделенных на две подгруппы по признаку перенесенного инфаркта миокарда (рис. 5, 6).

На рис. 5 представлены концентрации PAPP-A у пациентов ОКС, подразделенных на две подгруппы по признаку перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе. Как видно из представленного графика концентрации PAPP-A у пациентов ОКС с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе ниже. Подобные закономерности прослеживаются в других подгруппах отягощенного анамнеза, в частности

Таблица 4

Сравнительный анализ PAPP-A и IGF-I по отягощающим факторам анамнеза

Данные анамнеза	PAPP-A, мМе/л	IGF-I, нг/мл
Перенесенный ИМ (n=21)	17,00±11,97	169,58±48,00
Без очаговой патологии миокарда в анамнезе (n=50)	20,82±13,06	166,07±43,24
Фибрилляция предсердий на догоспитальном этапе (n=10)	15,40±11,41	163,02±57,42
Нарушения ритма не выявлены (n=61)	20,39±12,94	167,78±42,43
ОНМК в анамнезе (n=10)	15,70±7,37	155,78±35,23
Без поражения головного мозга в анамнезе (n=61)	20,34±13,39	168,97±45,68

Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Как видно из рис. 4, статистически значимые ($p < 0,05$) отрицательные связи средней степени IGF-I с длительностью ИБС в анамнезе.

перенесенного нарушения мозгового кровообращения, фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе ОКС. На этом основании можно сделать

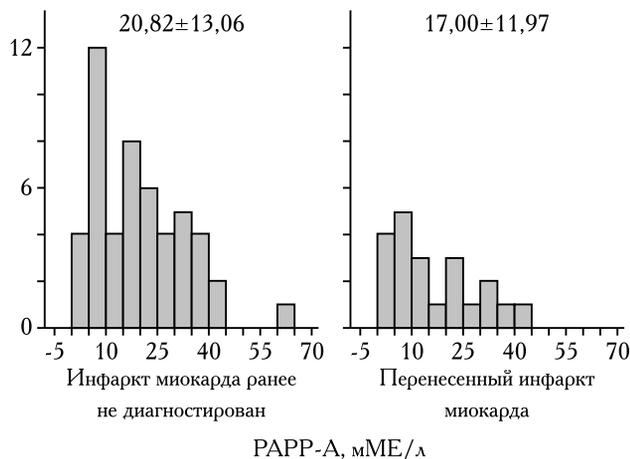


Рис. 5. Сравнительный анализ PAPP-A у пациентов ОКС по признаку перенесенного инфаркта миокарда ранее.

предположение о снижении потенциала секреции PAPP-A во время повторной сосудистой атаки.

На рис. 6 представлены концентрации IGF-I у пациентов ОКС, подразделенных на две подгруппы по признаку перенесенного инфаркта миокарда

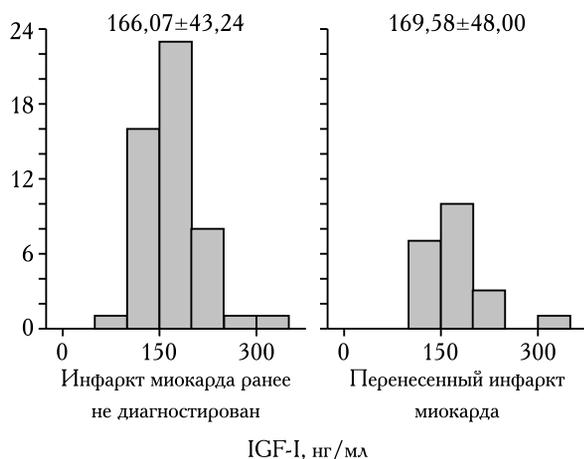


Рис. 6. Сравнительный анализ IGF-I у пациентов ОКС по признаку перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе.

в анамнезе. Как видно из представленного графика, концентрации IGF-I несколько выше у пациентов с ОКС, которые ранее перенесли инфаркт миокарда.

Уровни IGF-I оказались ниже в других подгруппах отягощенного анамнеза, чем у пациентов без него. Содержание IGF-I в подгруппе перенесенного ранее инфаркта было выше, что объясняется неоднородностью подгрупп исследования, в частности, пациентов с перенесенным инфарктом было 21, а пациентов с ОКС без очаговой патологии в анамнезе — 50. Для достоверности расчетов неоднородных групп, проведен тест 2×2 с вероятностью повторного инфаркта миокарда.

Таким образом, выявлено, что в данном исследовании исход заболевания не зависит от перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе. Вероятность

повторного инфаркта миокарда составила, $\chi^2=1,87$ ($p=0,17$). Повышение концентрации IGF-I у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе возможно, но требует уточнения.

Лабораторная диагностика острого коронарного синдрома, представленная в современном стандарте, может быть дополнена маркерами роста и повреждения — IGF-I и PAPP-A. Данные лабораторные исследования позволяют полномасштабно увидеть картину острого коронарного синдрома, моменты внутрисосудистого повреждения атеросклеротической бляшки и репаративного ангиогенеза, а также предопределить возможный неблагоприятный прогноз заболевания [5, 6].

Стратификация риска исходов острого коронарного синдрома напрямую связана с показателями концентрации IGF-I и PAPP-A. По результатам проведенного исследования выявлено, что при острой коронарной патологии отмечается повышение концентраций PAPP-A в несколько раз по сравнению с группами контроля и сравнения. Показатели IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда достоверно ниже, чем у пациентов группы сравнения, и достоверно выше, чем в случаях летального исхода от инфаркта миокарда. Уровни IGF-I у пациентов в группе сравнения достоверно выше, чем в группе контроля. Повышение концентраций IGF-I у пациентов с нестабильной стенокардией не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Достоверное повышение IGF-I при нестабильной стенокардии определяется в сравнительном анализе летального исхода, а в случаях сравнения с уровнями при инфаркте миокарда повышение содержания IGF-I при нестабильной стенокардии можно оценить как возможное [7, 8].

В частности, у пациентов с нестабильной стенокардией PAPP-A превышает значения в контрольной группе в 3,6 раза, а у пациентов с инфарктом миокарда — в 11,6 раза. Следует отметить, что при инфаркте миокарда уровень PAPP-A в 3,2 раза выше, чем при нестабильной стенокардии.

Уровни IGF-I у пациентов группы сравнения достоверно высокие, немного выше, чем в группе контроля. Самые низкие уровни IGF-I отмечались в случаях летального исхода — в 1,27 раза ниже, чем в группе контроля [9, 10].

Анализ стратификационных факторов риска анамнеза PAPP-A и IGF-I у пациентов с ОКС выявляет значимые временные параметры заболевания. Пациенты с отягощенным анамнезом по двум нозологическим формам — ИБС и АГ, общей длительностью 11–32 года, составляют основную группу риска инфаркта миокарда. При этом дебютирова-

ние ИБС не исключает вероятность развития острого инфаркта в первый год болезни. Летальный исход вероятен при невысокой концентрации IGF-I — $126,06 \pm 15,12$ нг/мл. Стратификационным фактором риска развития нестабильной стенокардии можно считать длительность АГ 1,5 года, концентрацию IGF-I $179,68 \pm 44,09$ нг/мл. Отягощенный сосудистый анамнез в виде перенесенного инфаркта в данном исследовании не влияет на исход в повторный инфаркт. Однако, уровни PAPP-A и IGF-I ниже у пациентов, сосудистый анамнез которых отягощен, что предполагает снижение потенциала реагирования и репаративной сосудистой активности на фоне повторных сосудистых атак.

Заключение. Концентрация PAPP-A достоверно выше в группе острой коронарной патологии по сравнению с группами контроля и сравнения. Уровень IGF-I у пациентов с острым инфарктом миокарда достоверно ниже, чем у пациентов с артериальной гипертензией и хронической ишемической болезнью сердца. Повышение концентрации IGF-I у пациентов с нестабильной стенокардией не имеет достоверных различий с группами контроля и сравнения. Наибольшие концентрации IGF-I отмечены

у пациентов с артериальной гипертензией и стабильными формами ишемической болезни сердца. Достоверно самые низкие показатели IGF-I в случаях летальности от острого инфаркта миокарда.

Ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром в аспекте «сердечно-сосудистого континуума» представлен уже известными анамнестическими факторами риска и новыми высокочувствительными биохимическими маркерами PAPP-A и IGF-I. PAPP-A и IGF-I — новые высокочувствительные биохимические маркеры сосудистого воспаления и повреждения, которые могут использоваться как анализатор нестабильности атеросклеротической бляшки при острой коронарной патологии.

В настоящем исследовании показано, что уровни IGF-I и PAPP-A в корреляции с анамнестическими факторами риска должны применяться у пациентов с острой коронарной патологией и имеют клинико-прогностическое значение уже в первые часы клинической атаки.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Сердечно-сосудистые заболевания в мире. Эпидемиология ишемической болезни сердца/MedUniver.com — Режим доступа: <http://meduniver.com/Medical/Cardiologia/1294.html>
2. Информационный бюллетень № 317/Всемирная Организация здравоохранения.— Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>
3. *Consuegra-Sanchez L., Petrovic I., Cosin-Sales J. et al.* Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (proMBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris // Clin. Chim. Acta.— 2008.— Vol. 391, № 1–2.— P. 18–23.
4. *Li X.* PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque // Med. Hypotheses.— 2008.— Vol. 70.— P. 597–599.
5. *Каюмова Г. Х., Разин В. А.* Анализ маркеров роста и повреждения при остром коронарном синдроме // Кардиология Узбекистана.— 2015.— № 2.— 169 с.
6. *Каюмова Г. Х., Разин В. А.* Ассоциированный с беременностью протеин плазмы-A острым коронарным синдромом осложненным сердечной недостаточностью: мат-лы IV Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». — Самара, 2015.— С. 92–93.
7. *Разин В. А., Гимаев Р. Х., Каюмова Г. Х.* Плазменные маркеры миокардиального фиброза при хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией у пациентов с артериальной гипертензией // Терапевт.— 2014.— № 4.— 9 с.
8. *Разин В. А., Каюмова Г. Х.* Протеин плазмы при острой коронарной патологии // Ульяновский медико-биологический журнал.— 2013.— № 4.— С. 16–19.
9. *Разин В. А., Каюмова Г. Х.* Маркеры миокардиального фиброза при коронарной патологии // Ульяновский медико-биологический журнал.— 2014.— № 1.— С. 19–24.
10. *Сапожников А. Н., Разин В. А., Каюмова Г. Х. и др.* Ассоциированный с беременностью протеин плазмы А при острой коронарной патологии // Саратовский научно-медицинский журнал.— 2014.— № 10 (1).— С. 92–95.

References

1. Serdechno-sosudisty'e zabolovaniya v mire. E'pidemiologiya ishemicheskoy bolezni serdca / MedUniver.com — Rezhim dostupa:<http://meduniver.com/Medical/Cardiologia/1294.html>

2. *Informacionny'j byulleten' No. 317/Vsemirnaya Organizaciya Zdravooxraneniya*, Rezhim dostupa: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru>
3. Consuegra-Sanchez L., Petrovic I., Cosin-Sales J. et al. Prognostic value of circulating pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and proform of eosinophil major basic protein (proMBP) levels in patients with chronic stable angina pectoris, *Clin. Chim. Acta*, 2008, vol. 391, No. 1–2, pp. 18–23.
4. Li X. PAPP-A: a possible pathogenic link to the instability of atherosclerotic plaque, *Med. Hypotheses*, 2008, vol. 70, pp. 597–599.
5. Kayumova G. Hk., Razin V. A. Analiz markerov rosta i povrezhdeniya pri ostrom koronarnom sindrome, *Kardiologiya Uzbekistana*, 2015, No. 2, 169 p.
6. Kayumova G. Hk., Razin V. A. *Associrovanny'j s beremennost'yu protein plazmy'-A ostrom koronarnom sindrome oslozhnennom serdechnoj nedostatochnost'yu*, mat-ly' IV Vserossijskoj konferencii Protivorechiya sovremennoj kardiologii: sporny'e i nereshenny'e voprosy', Samara, 2015, pp. 92–93.
7. Razin V. A., Gimaev R. X., Kayumova G. Hk. Plazmennye markery' miokardial'nogo fibroza pri xronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti s soxranennoj sistolicheskoj funkciej u pacientov s arterial'noj gipertenziej, *Terapevt*, 2014, No. 4, p. 9.
8. Razin V. A., Kayumova G. Hk. Protein plazmy' pri ostryj koronarnoj patologii, *Ulyanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*, 2013, No. 4, pp. 16–19.
9. Razin V. A., Kayumova G. Hk. Markery' miokardial'nogo fibroza pri koronarnoj patologii, *Ulyanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*, 2014, No. 1, pp. 19–24.
10. Sapozhnikov A. N., Razin V. A., Kayumova G. Hk. i dr. *Associrovanny'j s beremennost'yu protein plazmy' A pri ostryj koronarnoj patologii*, *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal*, 2014, No. 10 (1), pp. 92–95.

Поступила в редакцию: 19.01.2016 г.

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

Сведения об авторах:

Каюмова Гюзелия Хатыбулловна — врач-кардиолог ВМ Клиник. 432045, г. Ульяновск, ул. Промышленная 93-49; e-mail: guzeliya-k@rambler.ru;

Разин Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, доцент, кафедра факультетской терапии Ульяновского государственного университета. 432045, г. Ульяновск, ул. Промышленная 91-49; e-mail: razin1975@mail.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616.28-089

РЕАБИЛИТАЦИЯ ГЛУХИХ ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ НЕЙРОСЕТЕВОЙ СИСТЕМЫ

¹член-корреспондент РАН Ю. К. Янов, ¹С. В. Левин, ²С. Г. Вахрушев, ²А. Н. Наркевич, ¹В. Е. Кузовков, ²Д. А. Россиев, ¹Е. А. Левина, ²Е. А. Ермайкина, ^{3,4}А. В. Храмов

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

³Балтийский государственный технический университет «ВОЕНМЕХ» им. Д. Ф. Устинова, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина) (СПбГЭТУ «ЛЭТИ»), Россия

REHABILITATION OF DEAF CHILDREN AFTER COCHLEAR IMPLANTATION USING AN INTELLIGENT NEURAL NET SYSTEM

¹corresponding member of the Russian Academy of Sciences Y. K. Yanov, ¹S. V. Levin, ²S. G. Vachrushev, ²A. N. Narkevich, ¹V. E. Kuzovkov, ²D. A. Rossiev, ¹E. A. Levina, ²E. A. Ermaikina, ^{3,4}A. V. Khramov

¹St. Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, St. Petersburg, Russia

²Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

³BSTU «VOENMEH» named after D. F. Ustinov, St. Petersburg, Russia

⁴Saint-Petersburg Electrotechnical University «LETI» (ETU), Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Наиболее эффективным способом реабилитации при сенсоневральной тугоухости 4 степени и глухоте является кохлеарная имплантация. Во время реабилитации для функционирования сложного электронного протеза, замещающего сенсорный орган, необходима настройка системы кохлеарной имплантации. *Целью исследования* являлась разработка алгоритма анализа данных телеметрии нервного ответа для определения максимальных комфортных уровней стимуляции кохлеарного имплантата при настройке речевого процессора. *Материалы и методы исследования:* обследованы 90 пациентов. Обследованные пациенты были разделены на две группы. Первая группа (85% пациентов) была использована для обучения нейронной сети. Пациенты второй группы (15%) в обучающей выборке не участвовали и сформировали группу сравнения для оценки эффективности работы нейронной сети после обучения. *Результаты:* в итоге после полного обучения 80 нейросетей была выбрана лучшая нейронная сеть. Доля верного прогноза при работе данной сети составила 99,2%. *Заключение.* Применение нейросетевой экспертной системы позволяет выполнить целый ряд важных задач: оптимизировать параметры настройки речевого процессора для каждого пациента, повысить эффективность реабилитации у пациентов со сложной патологией. Особенно важно использование обработки данных телеметрии нервного ответа при помощи нейронных сетей у пациентов в младенческом и раннем возрасте, у пациентов с аномалией развития среднего и внутреннего уха, после перенесенного менингита и у пациентов со сложной структурой дефекта.

Ключевые слова: кохлеарная имплантация, настройка речевого процессора, сенсоневральная тугоухость, глухота, телеметрия нервного ответа, нейронные сети, максимальные комфортные уровни, слуховые вызванные потенциалы, стапедальные рефлексы, объективные методы исследования, нейросети, реабилитация.

The most effective method of rehabilitation in the cases of stage 4 sensorineural hearing loss and deafness is cochlea implantation. During rehabilitation, tuning up of cochlear implant system is needed for proper functioning of the elaborate electronic device substituting for the sensory organ. The aim of the present study was to develop an algorithm for the analysis of telemetry data about neural responses in order to determine the most comfortable levels of cochlear implant stimulation required to tune up the speech processor. *Materials and methods.* Study group comprised 90 patients divided into two groups. Group 1 (85% of the patients) was used to train the neural net. Group 2 patients (15%) were not involved in training and were used as a reference group to evaluate the effectiveness of neural net operation after training. *Results.* After the completion of training of 80 neural nets, the best one was chosen. The proportion of correct prognoses with it was 99,2%. *Conclusions.* The use of the neural-net expert system provides for performing important tasks, such as optimizing the parameters of speech processor tuning-up for an individual patient and increasing the effectiveness of rehabilitation of patients with complex pathology. Of special relevance is the use of neural nets to ana-

lyze telemetry data about neural responses in infantile and early-age patients with anomalies of middle-air development after meningitis and in patients with complex defects.

Key words: cochlear implantation, speech processor tuning-up, sensorineural hearing loss, deafness, telemetry of neural responses, maximally comfortable levels, auditory evoked potentials, stapedial reflexes, objective research methods, neural nets, rehabilitation.

Введение. Сенсоневральная тугоухость в случае поздней диагностики у детей раннего возраста ведет к развитию серьезных психоречевых расстройств [1]. В связи с развитием программ аудиологического скрининга последние 5 лет значительно увеличилась выявляемость снижения слуха у детей младшего возраста [2]. При обнаружении двусторонней тугоухости высокой степени и глухоты пациент нуждается в медицинской помощи. Наиболее эффективным способом абилитации при сенсоневральной тугоухости 4 степени и глухоте является кохлеарная имплантация [3–5].

Что же такое кохлеарная имплантация? Кохлеарная имплантация — это операция по вживлению электрода в улитку внутреннего уха. Она позволяет компенсировать функцию волосковых клеток улитки при условии сохранного слухового нерва. Данная технология включает три этапа: предоперационный отбор пациентов, операцию кохлеарной имплантации и послеоперационную реабилитацию пациента. Во время реабилитации для функционирования сложного электронного протеза, замещающего сенсорный орган, необходима настройка системы кохлеарной имплантации.

Кохлеарный имплантат состоит из двух функциональных частей. Внутренняя часть устанавливается во время хирургической операции [6]. Часть имплантата располагается под кожей в височной области. Там находится тело имплантата с приемной катушкой и генераторами импульсов. От него отходит электрод, который во время операции устанавливается в улитку. Электрод заканчивается электродной решеткой, которая будет стимулировать непосредственно слуховой нерв в обход волосковых клеток. Наружная часть кохлеарного имплантата представлена речевым процессором. В состав речевого процессора входит микрофон, воспринимающий окружающие звуки, процессор, преобразующий звуки в электрические импульсы, передаваемые на внутреннюю часть имплантата, источник питания и катушка передатчика, передающая информацию и энергию во внутреннюю часть системы кохлеарной имплантации.

В процессоре проходит вся обработка звука и кодирование в электрические импульсы, к которым восприимчив слуховой нерв [7]. Закодированные импульсы при помощи катушки передатчика впоследствии будут переданы во внутреннюю часть имплантата, а электродная решетка имплантата будет стимулировать этими импульсами слуховой

нерв. Существуют разные стратегии кодирования — виды преобразования электрических импульсов и звуковых сигналов в понятные слуховому нерву стимулы [8]. Эффективность кохлеарной имплантации зависит от правильности предоперационного отбора, качества проведения операции, от индивидуальных особенностей ребенка, настройки речевого процессора и от системы реабилитации [9, 10].

В первое время после операции наиболее важна настройка речевого процессора. Используется целый ряд методик настройки речевого процессора [11]. Это субъективная настройка речевого процессора, основанная на ощущениях пациента, оценке громкости тестовых импульсов и определении порогов ощущения пациента при стимуляции импланта. У детей чаще используется объективная настройка речевого процессора, основанная на различных методах исследования слуховой системы с кохлеарным имплантатом [12]. Методы, используемые для объективной настройки системы кохлеарной имплантации: регистрация слуховых вызванных потенциалов, регистрация электрически вызванного стапедального рефлекса, регистрация телеметрии нервного ответа. Первый метод — регистрация электрически вызванных потенциалов ствола мозга. Во время исследования при помощи программы для настройки кохлеарных имплантатов и программатора DIB 2 с персонального компьютера подаются электрические импульсы на электродную решетку кохлеарного импланта. Электрическим импульсом возбуждается слуховой нерв, и с поверхности кожи головы регистрируются слуховые вызванные потенциалы головного мозга в ответ на стимуляцию слухового нерва. Регистрация электрически вызванных потенциалов ствола головного мозга позволяет оценить, как происходит возбуждение слуховой системы в ответ на электрическую стимуляцию импланта.

Второй метод объективного исследования, использующийся в настройке речевого процессора, — это регистрация электрически вызванного стапедального рефлекса. Стапедальный рефлекс — это защитная реакция организма на очень громкие звуки, предохраняющая кортиева орган от повреждающего воздействия громких звуков. В норме при стимуляции звуками более 70–80 дБ у здорового человека включается защитная реакция, которая представлена сокращением стапедальной мышцы в среднем ухе. При сокращении стапедальной мышцы среднего уха резко воз-

растает акустическое сопротивление звукопроводящей системы, и таким образом меньше энергии попадает во внутреннее ухо. Это препятствует повреждению рецепторного органа в ответ на громкие звуки. При восприятии громких звуков с одной стороны за счет перекреста слуховых волокон в центральных отделах слуховой системы, сокращение мышц происходит одновременно в правом и в левом ухе. Это свойство используется при настройке речевых процессов кохлеарных имплантатов [13]. При обследовании при помощи программы для настройки и диагностического интерфейса в специальном режиме происходит стимуляция слухового нерва кохлеарным имплантатом. С противоположного уха при помощи прибора для регистрации акустического сопротивления среднего уха — импедансометра — регистрируется сокращение стапедальной мышцы. Электрически вызванные стапедальные рефлексы определяются на каждом электроде кохлеарного имплантата. По данным литературы, электрически вызванные стапедальные рефлексы хорошо коррелируют с максимальными комфортными уровнями настройки кохлеарного имплантата [14–16]. Но у данного метода исследования есть некоторые недостатки. В случае кондуктивной тугоухости на контралатеральном ухе, обычно, стапедальные рефлексы зарегистрировать невозможно [17].

Следующий метод объективной настройки речевых процессов — это телеметрия нервного ответа. При телеметрии нервного ответа или Auditory Nerve Response Telemetry проводится регистрация ответов слухового нерва в ответ на электрическую стимуляцию [18]. Во время исследования при помощи программы для настройки проводится стимуляция одного из электродов кохлеарного имплантата. После стимуляции с соседнего электрода происходит запись электрического возбуждения слухового нерва. При классической регистрации телеметрии нервного ответа оценивается возбуждение слухового нерва в ответ на импульсы разной амплитуды. По мере роста амплитуды импульса будет увеличиваться и амплитуда ответа слухового нерва. При обработке результатов строится зависимость амплитуды ответа слухового нерва от амплитуды стимула. При помощи этой зависимости определяются пороговые значения возбуждения слухового нерва. Эти данные используются в настройке.

Преимуществом использования телеметрии нервного ответа является простое применение методики, этот метод не требует дополнительного оборудования, такого как импедансометр или установка для регистрации слуховых вызванных потенциалов. При регистрации нет дополнительных помех, как при записи слуховых вызванных потенциалов головного мозга. Исследованию не мешает спонтанная активность головного

мозга, электрический потенциал при сокращении мышц головы и шеи. Результаты обследования не зависят от состояния пациента, не обязательно проводить исследования во время сна. Это связано с тем, что записываемый электрод находится в непосредственной близости от слухового нерва и далеко от источников помех. В настоящее время этот метод в связи с его простотой используется для проведения дистанционной настройки кохлеарных имплантатов [19, 20]. Недостатком метода является то, что пороги телеметрии нервного ответа, полученные классическим способом, недостаточно хорошо коррелируют с искомыми параметрами настройки речевого процессора, такими как максимальная комфортная громкость и пороговые уровни стимуляции. Также является недостатком то, что после обследования в большинстве случаев необходима ручная обработка результатов.

В Санкт-Петербургском НИИ уха, горла, носа и речи совместно с кафедрой медицинской информатики и инновационных технологий с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (КрасГМУ) был разработан метод обработки данных телеметрии нервного ответа дающий высокую корреляцию с параметрами настройки кохлеарного имплантата. Для определения уровня максимальных комфортных уровней громкости при регистрации телеметрии нервного ответа использовалась математическая модель нейронной сети. Кафедра медицинской информатики КрасГМУ имеет большой опыт работы с экспертными системами и нейронными сетями и являются разработчиками нейросетевых технологий уже более 20 лет [21–23]. В медицине нейронные сети используются в области кардиологии, оториноларингологии, пульмонологии, иммунологии, акушерства, сосудистой хирургии и т. д.

Начало разработок нейронных сетей было положено еще в 1940–50-х гг. У. Маккалох и У. Питтс [24], которые выдвинули основные положения теории работы головного мозга. Позже, с появлением дешевых ЭВМ произошел резкий скачок развития в данной области, которая в начале 1980-х годов сформировалась в отдельное направление — нейроинформатику. Так, в 1986 г. одновременно Дэвидом И. Румельхартом, Дж. Е. Хинтоном и Рональдом Дж. Вильямсом [25, 26] в США и С. И. Барцевым и В. А. Охониным в Красноярске был открыт и существенно развит метод обратного распространения ошибки [27]. Искусственная нейронная сеть — это математическая модель, построенная по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей, нервных клеток живого организма. Нейронные сети представляют собой систему соеди-

ненных друг с другом действующих виртуальных нейронов. Нейроны представлены в виде нескольких слоев. Чаще всего это входной слой, скрытый слой нейронов и выходной слой. У каждого нейрона в процессе обучения нейронной сети настраиваются параметры его функционирования [28, 29]. Первая настройка параметров нейронной сети происходит в процессе инициализации. Дальше в процессе обучения параметры настраиваются автоматически в зависимости от подаваемых на вход и выход сигналов. Использование нейронных сетей в нашей жизни встречается постоянно: эти технологии используют банки для анализа кредитоспособности населения, также нейронные сети используются на финансовых рынках, при голосовом управлении компьютером, а также при различных сложно контролируемых процессах, управлении беспилотными самолетами и в других сферах анализа и принятия решений. Преимуществами нейронных сетей являются широкие возможности использования в медицине, нелинейность моделей, единые эффективные принципы обучения, способность решать неформализованные задачи.

Целью исследования являлась разработка алгоритма анализа данных телеметрии нервного ответа для определения максимальных комфортных уровней стимуляции кохлеарного имплантата.

Задачи исследования: выбрать наиболее подходящую нейронную сеть для обработки результатов телеметрии нервного ответа. Определить параметры необходимые для работы нейронной сети. Используя данные телеметрии нервного ответа определить наиболее вероятное значение верхней границы максимальной комфортной громкости кохлеарного имплантата на данном канале.

При обработке телеметрии нервного ответа обычно используется функция роста амплитуды и определение пороговых значений, по которым рассчитываются уровни максимальной комфортной громкости на выбранном канале. Мы в данном исследовании использовали обученную нейронную сеть для определения данных уровней. В процессе обучения нейронной сети на вход подавались не обработанные результаты ответа телеметрии нервного ответа и заранее определенные опытным путем уровни максимально комфортных уровней громкости, которые должны быть получены у этого пациента. Компьютерная программа, обучаясь, сама создавала алгоритм обработки исходных данных.

Материалы и методы исследования. Обследованы 90 пациентов. Всем пациентам были выполнены телеметрия нервного ответа, регистрация стапедальных рефлексов на электрический стимул и коррекция настройки по субъективным реакциям.

В процессе настройки речевого процессора определена рабочая программа, которая использовалась для обучающей выборки. Обследованные пациенты были разделены на две группы. Первая группа (85% пациентов) была использована для обучения нейронной сети. Пациенты второй группы (15%) в обучающей выборке не участвовали и сформировали группу сравнения для оценки эффективности работы нейронной сети после обучения. В обучающей выборке были представлены данные о частоте стимуляции слухового нерва, данные нервного ответа в электронном виде, заранее определенные опытным путем верхние границы громкости кохлеарного имплантата. Общее количество параметров обучающей выборки составило 1420 значений для каждого пациента. Было обучено более 80 нейронных сетей, и среди них выбрана лучшая по статистическим показателям. В процессе обучения проведено несколько итераций обучения каждой нейронной сети. Процесс обучения нейронных сетей представлен на рисунке.

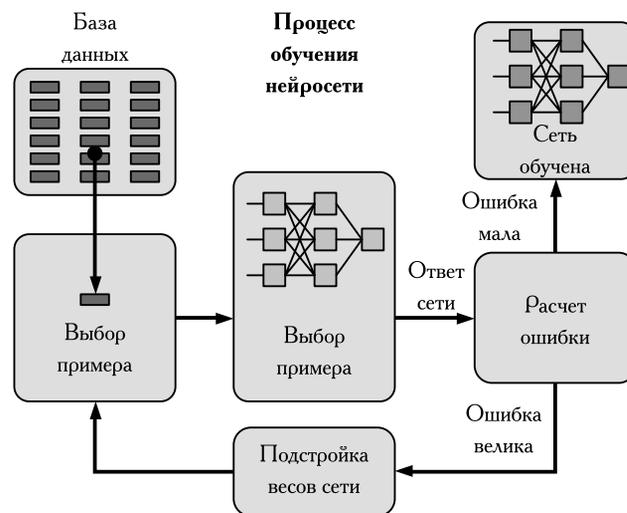


Рисунок. Схема процесса обучения нейронной сети.

Для каждой нейронной сети в процессе обучения проводилась предобработка базы данных. Выбор параметров, которые будут использоваться при обучении. После этого применялась нейросеть, по ответу нейросети рассчитывалась ошибка и подстраивались веса нейронов сети. Такие итерации повторялись для каждого пациента. После того как ошибка становилась незначительной, обучение нейросети заканчивалось. В результате обработки была выбрана та сеть, которая оказалась оптимальной по статистическим показателям. После выбора одной из нейросетей проводился анализ значимости ее входных параметров и впоследствии в работе нейросети принимали участие только значимые параметры.

Результаты и их обсуждение. В итоге после полного обучения 80 нейросетей была выбрана лучшая нейронная сеть. Оказалось, что для работы сети достаточно использовать только три значимых параметра. Структура сети составляла три входных нейрона, три скрытых нейрона и один выходной нейрон. Доля верного прогноза при работе данной сети составила 99,2%.

Заключение. Применение нейросетевой экспертной системы позволяет выполнить целый ряд важных задач:

- оптимизировать параметры настройки для каждого пациента;
- сократить сроки реабилитации пациента;
- повысить эффективность реабилитации у пациентов со сложной патологией.

Особенно важно использование обработки данных телеметрии нервного ответа при помощи нейронных сетей у пациентов в младенческом и раннем возрасте, у пациентов с аномалией развития среднего и внутреннего уха, после перенесенного менингита и у пациентов со сложной структурой дефекта. В настоящее время нами выполняются работы по нейросетевой оптимизации использования методики электрически вызванных стапедальных рефлексов. Ведется разработка экспертной системы, которая с помощью оценки данных анкетирования пациента и результатов сурдопедагогического тестирования сможет в автоматическом режиме генерировать конфигурацию настроечных карт речевых процессоров или прогнозировать оптимальные параметры настройки речевых процессоров.

Литература

1. Королева И. В. Кохлеарная имплантация глухих детей и взрослых (электродное протезирование слуха).— СПб.: КАРО, 2009.— 752 с.: 77 ил.
2. Левин С. В. Сравнительная характеристика объективных методов исследования слуха при аудиологическом скрининге // Рос.оториноларингол.— 2009.— № 1.— С. 81–86.
3. Левина Е. А. Сенсоневральная тугоухость — общие принципы медикаментозного подхода // Consilium Medicum.— 2013.— Т. 15, № 11.— С. 64–67.
4. Щербакова Я. Л., Янов Ю. К., Кузовков В. Е., Мегрелишвили С. М. Нарушения слуха и методы их коррекции // Рос. оториноларингол.— 2014.— № 6.— С. 104–110.
5. Воронов В. А., Захаренкова О. В., Левин С. В., Левина Е. А. Осложнения после стапедопластики: некоторые подходы к диагностике и лечению // Профилактическая и клиническая медицина.— 2012.— № 1.— С. 42–44.
6. Кузовков В. Е., Лиленко А. С., Сугарова С. Б. Хирургические особенности при проведении кохлеарной имплантации у пациентов с аномалией Мондини // Рос. оториноларингол.— 2015.— № 3.— С. 74–77.
7. Королева И. В., Пудов В. И., Жукова О. С. Кохлеарная имплантация — новое направление реабилитации глухих // Дефектология.— 2001.— № 1.— С. 17–25.
8. Schatzer R., Koroleva I., Griessner A., Levin S., Kusovkov V., Yanov Y., Zierhofer C. Speech perception with interaction-compensated simultaneous stimulation and long pulse durations in cochlear implant users // HearRes.— 2015.— Apr; Vol. 322.— P. 99–106. doi: 10.1016/j.heares.2014.11.002. Epub 2014 Nov 29.
9. Королева И. В., Шапорова А. В., Кузовков В. Е. Разработка критериев и методов оценки эффективности кохлеарной имплантации у детей // Рос. оториноларингол.— 2013.— № 6 (67).— С. 80–86.
10. Лиленко А. С., Сугарова С. Б., Азизов Г. Р. Новый метод фиксации кохлеарного импланта. Опыт применения // Рос. оториноларингол.— 2013.— № 1 (62).— С. 146–149.
11. Левин С. В., Кузовков В. Е., Астащенко С. В., Левина Е. А., Вахрушев С. Г., Жарский А. В. Развитие телекоммуникационных технологий в кохлеарной имплантации: особенности и перспективы // Рос. оториноларингол.— 2012.— № 4.— С. 154–159.
12. Кузовков В. Е., Янов Ю. К., Левин С. В. Аномалии развития внутреннего уха и кохлеарная имплантация // Рос. оториноларингол.— 2009.— Т. 2.— С. 102–107.
13. Ланцов А. А., Петров С. М., Пудов В. И. Краткое введение в проблему кохлеарной имплантации // Вестн. оторинолар.— 1998.— № 2.— С. 9–11.
14. Пудов В. И. Настройка речевого процессора: пособие для врачей.— СПб НИИ ЛОР, 2011.— 23 с.
15. Клячко Д. С., Янов Ю. К., Пудов В. И., Азизов Г. Р. Влияние субъективного уровня максимально комфортной громкости и порога стапедального рефлекса на разборчивость речи у пациентов после кохлеарной имплантации // Рос. оториноларингол.— 2013.— № 2 (63).— С. 51–56.
16. Левин С. В. Оценка слуховой функции у детей с помощью регистрации стационарных слуховых вызванных потенциалов // Рос. оториноларингол.— 2008.— № 1.— С. 100–104.
17. Левина Е. А. Адгезивный отит как следствие воспалительных заболеваний носоглотки и среднего уха // Consilium Medicum.— 2014.— Т. 16, № 11.— С. 77–80.

18. Пудов Н. В., Пудов В. И. Корреляционная связь между максимально комфортной громкостью и электрически вызванным потенциалом действия слухового нерва у пациентов с кохлеарными имплантами // Амурский медицинский журнал. — 2015. — № 1 (9). — С. 32–34.
19. Левин С. В., Сугарова С. Б., Кузовков В. Е. Взаимодействие лор центров при оказании высокотехнологичной медицинской помощи // Рос. оториноларингол. — 2011. — № 1. — С. 105–109.
20. Левин С. В., Кузовков В. Е., Астащенко С. В. и др. Развитие телекоммуникационных технологий: особенности и перспективы // Рос. оториноларингол. — 2012. — № 4. — С. 154–163.
21. Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Корецкая Н. М. Автоматизированная система определения и планирования кратности проведения проверочного флюорографического обследования // Врач и информационные технологии. — 2013. — № 2. — С. 31–36.
22. Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Корецкая Н. М., Наркевич А. А. Использование прогностических математических моделей для выявления больных туберкулезом легких // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 9. — С. 44–45.
23. Россиев Д. А., Ананьев И. Н. Использование компьютерных экспертных систем для изучения обонятельного анализатора при диагностике органических поражений мозга // Вестник оториноларингологии. — 1996. — № 1. — С. 17–20.
24. Маккалох Дж., Питтс У. Логические исчисления идей, относящихся к нервной деятельности // Автоматы. — М.: ИЛ, 1956.
25. Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructures of Cognition / ed. by D. E. Rumelhart and J. L. McClelland. — Cambridge, MA: MIT Press, 1986.
26. Rumelhart D. E., Hinton G. E., Williams R. J. Learning Internal Representations by Error Propagation // Parallel Distributed Processing. — Vol. 1. — Cambridge: MA, MIT Press, 1986. — P. 318–362.
27. Барцев С. И., Охонин В. А. Адаптивные сети обработки информации. — Красноярск: Ин-т физики СО АН СССР, 1986. Препринт № 59Б. — 20 с.
28. Назаров А. В., Лоскутов А. И. Нейросетевые алгоритмы прогнозирования и оптимизации систем — СПб.: Наука и техника, 2003. — 384 с.: ил.
29. Толмачев С. Г. Алгоритмы поиска в системах искусственного интеллекта: учебное пособие / Балт. гос. техн. ун-т «Военмех», каф. «Системы обраб. информ. и упр.». — СПб.: БГТУ, 2012. — 86 с.

References

1. Koroleva I. V. *Koxlearnaya implantaciya gluxix detej i vzrosly'x (e'lektrodoe protezirovanie sluxa)*, St. Petersburg: KARO, 2009, 752 pp. 77 il.
2. Levin S. V. Svravnitel'naya charakteristika ob»ektivny'x metodov issledovaniya sluxa pri audiologicheskom skrininge, *Ros. otorinolaringol*, 2009, No. 1, pp. 81–86.
3. Levina E. A. Sensonevral'naya tugouxost' — obshhie principy' medikamentoznogo podxoda, *Consilium Medicum*, 2013, T. 15, No. 11, pp. 64–67.
4. Shherbakova Ya. L., Yanov Yu. K., Kuzovkov V. E., Megrelshvili S. M. Narusheniya sluxa i metody' ix korekcii, *Ros. otorinolaringol*, 2014, No. 6, pp. 104–110.
5. Voronov V. A., Zaxarenkova O. V., Levin S. V., Levina E. A. Oslozhneniya posle stapedoplastiki: nekotory'e podxody' k diagnostike i lecheniyu, *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina*, 2012, No. 1, pp. 42–44.
6. Kuzovkov V. E., Lilenko A. S., Sugarova S. B. Xirurgicheskie osobennosti pri provedenii koxlearnoj implantacii u pacientov s anomaliej Mondini, *Ros. otorinolaringol*, 2015, No. 3, pp. 74–77.
7. Koroleva I. V., Pudov V. I., Zhukova O. S. Koxlearnaya implantaciya — novoe napravlenie reabilitacii gluxix, *Defektologiya*, 2001, No. 1, pp. 17–25.
8. Schatzer R., Koroleva I., Griessner A., Levin S., Kusovkov V., Yanov Y., Zierhofer C. Speech perception with interaction-compensated simultaneous stimulation and long pulse durations in cochlear implant users, *Hear Res*, 2015, Apr; vol. 322, pp. 99–106. doi: 10.1016/j.heares.2014.11.002. Epub 2014 Nov 29.
9. Koroleva I. V., Shapорова А. V., Kuzovkov V. E. Razrabotka kriteriev i metodov ocenki e'ffektivnosti koxlearnoj implantacii u detej, *Ros. otorinolaringol*, 2013, No. 6 (67), pp. 80–86.
10. Lilenko A. S., Sugarova S. B., Azizov G. R. Novy'j metod fiksacii koxlearnogo implanta. Opy't primeneniya, *Ros. otorinolaringol*, 2013, No. 1 (62), pp. 146–149.
11. Levin S. V., Kuzovkov V. E., Astashhenko S. V., Levina E. A., Vaxrushev S. G., Zharskij A. V. Razvitie telekommunikacionny'x texnologij v koxlearnoj implantacii: osobennosti i perspektivy', *Ros. otorinolaringol*, 2012, No. 4, pp. 154–159.
12. Kuzovkov V. E., Yanov Yu. K., Levin S. V. Anomalii razvitiya vnutrennego uxa i koxlearnaya implantaciya, *Ros. otorinolaringologiya*, 2009, T. 2, pp. 102–107.
13. Lancov A. A., Petrov S. M., Pudov V. I. Kratkoe vvedenie v problemu koxlearnoj implantacii *Vestn. otorinolar*, 1998, No. 2, pp. 9–11.
14. Pudov V. I. *Nastrojka rechevogo processora: posobie dlya vrachej*, St. Petersburg: NII LOR, 2011, 23 p.
15. Klyachko D. S., Yanov Yu. K., Pudov V. I., Azizov G. R. Vliyanie sub»ektivnogo urovnya maksimal'no komfortnoj gromkosti i poroga stapedial'nogo refleksa na razborchivost' rechi u pacientov posle koxlearnoj implantacii, *Ros. otorinolaringol*, 2013, No. 2 (63), pp. 51–56.

16. Levin S. V. Ocenka slухovoj funkcii u detej s pomoshh'yu registracii stacionarny'x slухovy'x vy'zvanny'x potencialov, *Ros. otorinolaringol*, 2008, No. 1, pp. 100–104.
17. Levina E. A. Adgezivny'j otit kak sledstvie vospalitel'ny'x zabolevanij nosoglotki i srednego уха, *Consilium Medicum*, 2014, T. 16. No. 11, pp. 77–80.
18. Pudov N. V., Pudov V. I. Korrelyacionnaya svyaz' mezhdu maksimal'no komfortnoj gromkost'yu i e'lektricheski vy'zvanny'm potencialom dejstviya slухovogo nerva u pacientov s koxlearny'mi implantami, *Amurskij medicinskij zhurnal*, 2015, No. 1 (9), pp. 32–34.
19. Levin S. V., Sugarova S. B., Kuzovkov V. E. Vzaimodejstvie lor centrov pri okazanii vy'sokotekhnologichnoj medicinskoj pomoshhi, *Ros. otorinolaringol*, 2011, No. 1, pp. 105–109.
20. Levin S. V., Kuzovkov V. E., Astashhenko S. V. i dr. Razvitie telekommunikacionny'x texnologij: osobennosti i perspektivy', *Ros. otorinolaringol*, 2012, No. 4, pp. 154–163.
21. Narkevich A. N., Vinogradov K. A., Koreckaya N. M. Avtomatizirovannaya sistema opredeleniya i planirovaniya kratnosti provedeniya prove-rochnogo flyuorograficheskogo obsledovaniya, *Vrach i informacionny'e texnologii*, 2013, No. 2, pp. 31–36.
22. Narkevich A. N., Vinogradov K. A., Koreckaya N. M., Narkevich A. A. Ispol'zovanie prognosticheskix matematicheskix modelej dlya vy'yavleniya bol'ny'x tuberkulezom legkix, *Tuberkulez i bolezni legkix*, 2014, No. 9, pp. 44–45.
23. Rossiev D. A., Anan'ev I. N. Ispol'zovanie komp'yuterny'x e'kspertny'x sistem dlya izucheniya obonyatel'nogo analizatora pri diagnostike organicheskix porazhenij mozga, *Vestnik otorinolaringologii*, 1996, No. 1, S. 17–20.
24. Makkalox Dzh., Pitts U. *Logicheskie ischisleniya idej, otnosyashixsya k nervnoj deyatel'nosti*, *Avtomaty*, Moscow: IL, 1956.
25. *Parallel Distributed Processing: Explorations in the Microstructures of Cognition* / ed. by D. E. Rumelhart and J. L. McClelland, Cambridge, MA: MIT Press, 1986.
26. Rumelhart D. E., Hinton G. E., Williams R. J. *Learning Internal Representations by Error Propagation, Parallel Distributed Processing*, vol. 1, Cambridge: MA, MIT Press, 1986, pp. 318–362.
27. Barcev S. I., Oxonin V. A. *Adaptivny'e seti obrabotki informacii*, Krasnoyarsk: In-t fiziki SO AN SSSR, 1986. Preprint No. 59B, 20 p.
28. Nazarov A. V., Loskutov A. I. Nejrosetevy'e algoritmy' prognozirovaniya i optimizacii sistem, St. Petersburg: *Nauka i texnika*, 2003, 384 p.: il.
29. Tolmachev S. G. *Algoritmy' poiska v sistemax iskusstvennogo intellekta: uchebnoe posobie*, Balt. gos. texn. un-t «Voenmex», kaf. «Sistemy' obrab. inform. i upr.», St. Petersburg: BGTU, 2012, 86 p.

Поступила в редакцию: 12.12.2015 г.

Контакт: Левин Сергей Владимирович. megalor@gmail.com

Сведения об авторах:

Янов Юрий Константинович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. +7 812 316-22-56;

Левин Сергей Владимирович — кандидат медицинских наук, ст. научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. +7 812 495-36-71;

Вахрушев Сергей Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР-болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярский край, г. Красноярск, 660022 ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7 902 990-25-95, e-mail: vsg20061@gmail.com;

Наркевич Артем Николаевич — кандидат медицинских наук, ассистент, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярский край, г. Красноярск, 660022, ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7 908 015-97-23, e-mail: narkevichart@gmail.com;

Кузовков Владислав Евгеньевич — доктор медицинских наук, зав. отд. диагностики и реабилитации нарушений слуха Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел.: +7 812 317-84-42;

Россиев Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и инновационных технологий с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярский край, г. Красноярск, 660022 ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7 908 212-53-78, e-mail: rossiev@mail.ru;

Левина Елена Алексеевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел. +7 812 495-36-71;

Ермайкина Екатерина Александровна — ассистент, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярский край, г. Красноярск, 660022 ул. Партизана Железняка, д. 1, тел.: +7 923 317-44-41, e-mail: prochorovaeva@gmail.com;

Храмов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, БГТУ «Военмех» им. Д. Ф. Устинова, Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина) (СПбГЭТУ «ЛЭТИ»), e-mail: khralex@mail.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИДЕИ И ДИСКУССИИ

УДК 171

БЛАГОДАТЬ ЖЕЛАНИЯ КАК ФИЛОСОФСКАЯ И РЕЛИГИОЗНАЯ КАТЕГОРИИ

Гр. Г. Хубулава

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

THE GRACE OF DESIRE AS A PHYLOSOPHICAL AND RELIGIOUS CATEGORY

Gr. Khubulava

Saint-Petersburg State University, Russia

© Гр. Г. Хубулава, 2016 г.

Сила эротического желания как сила гармоническая и миротворящая, рождающая в возлюбленных чудо восприятия и сопричастия друг друга, играет в жизни инвалида неоценимую целительную и социализирующую роль. Эротическое начало лежит в основе не только человеческих взаимоотношений, но и взаимоотношений сил природы, определяя также заложенную в человеке тягу к божественному началу, самопожертвованию и обретению себя в Боге через любовь, а порой и через муку, принимаемую нами. Глубина этого переживания может быть весьма поверхностной, когда речь идет об уязвленном самолюбии или, напротив, абсолютной и даже преображающей страдание в блаженство, если мы говорим о стремлении к ближнему или творцу. Сила любви и эротического желания позволяет любому человеку ощутить и принять в любви и желании как всю полноту собственного бытия и бытия любимого им человека, так и мистическую полноту бытия Божественного.

Ключевые слова: желание, эрос, инвалидность, любовь, страдание, Бог, причастие.

The power of love desire as a harmonizing and creative drive, which awakes the sense of sympathy and mutual acceptance, plays an invaluable healing and socializing role in the life of an invalid. The erotic drive is fundamental for human and natural relationships and for human yearning for the divine and for self-sacrifice and self-determination in the divine via love and, sometimes, via the acceptance of suffering. The depth of these sensations may be superficial when it comes to hurt pride or, by contrast, may be immense and even able to transform suffering into bliss when it comes to sympathy for the neighbor or the Protoplast. The power of love and erotic drive allows a human to perceive and accept the fullness of his/her own being and of the one he/she loves being, as well as the mystic fullness of the Divine existence.

Key words: desire, Eros, invalidity, love, suffering, the God, belonging.

Так уж сложилось, что необъятный космос эротического принято сводить к идее желания. Однако говорящий: «Я хочу тебя» обычно не знает силы этих слов. *Intentio* намерение, направленность сознания на объект — лишь тень желания. Желание — направленная от меня к тебе энергия намерения. Желая, мы претворяем себя в других. Воссоздаем себя, в том, кого хотим как со-субъект, поскольку эротическое желание, но не обладание лежит в основе, как эроса, так и филоса и агапе. Владеть другим нельзя, а хотеть, открывая себя ему навстречу, возможно. В этом суть любого акта (со) творения — творения друг друга, друг другом.

В случае с инвалидом, как «неполным» человеком, метонимия желания — акта взаимного воссоздания

двоих Я обнажена еще острее. Стремление, жажда восполнить собой обоюдную открытость-пустоту, выраженную в том числе и физически, умножает потенциальную силу желания, превращая его во всеобщее и необходимое условие самовосприятия человека как личности.

Оговорим необходимость разделить инвалидность на ментальную и физическую. Говоря о желании в связи с физической инвалидностью, нам придется исходить из феномена восприятия тела. Очевидно, тело не может являться нашей собственностью, поскольку, распоряжаясь им, мы оказываемся привязанными к нему, а вовсе не наоборот. Тело — инструмент, актуализирующий наши поступки и превращающий потенциальную энергию воли и желания

в кинетическую. Повторюсь, тело — инструмент желания, но никак не просто объект его. Желать тело само по себе было бы столь же странно, как испытывать эротическое влечение к перьевой ручке.

Разумеется, тело может являться и является источником сексуальной привлекательности. Даже некая телесная черта в силах определять притягательность возлюбленных в наших глазах (вспомните оду Сафо лодыжкам Андромахи). Так происходит потому, что мы сами (наше желание) насыщаем тела возлюбленных или просто их телесные черты определенного рода смыслами, близкими нам самим и соответствующими нашим представлениям о красоте. В таком случае мы говорим: мне нравится. Если же мы говорим: я люблю и хочу — это означает полное принятие нами наших возлюбленных в абсолютно любом качестве. Да не покажется никому обидной такая метафора, но дерево, любимое нами, одинаково любимо нами в любое время года и даже расщепленное молнией.

В любви физическая инвалидность возлюбленного, врожденная или приобретенная, становится таким же качеством, как цвет волос или глаз, и принимается нами в нем, как и все остальное.

Ментальная инвалидность означает временную или полную утрату того, что античность называла возницей души или мехами души — утрату разума. Но и такая утрата, не позволяющая проявляться отпечатку души, не означает утрату любви или желания. Напротив, иногда, лишившись способа внутреннего контроля, чувства, чувственность и эмоции становятся в страждущем последним островком человеческого, даже несмотря на то, что ближние страдают от их проявления. Так или иначе, чувства обращены к человеку, следы которого любовь может отыскать и во мгле неразумного.

На это можно вполне здраво возразить, заметив, что далеко не всякое ментальное или физическое поражение (приобретенное или врожденное) не является преградой для эротического желания. Внешность или поведение могут быть настолько отталкивающими, что не о какой сексуальной привлекательности в данном случае (казалось бы) не может идти речи. Однако мы также знаем, что эрос не просто слепая энергия фертильности, но и энергия Воли, исходящая от личности. В классической античной мифологии красота или уродство являются «печатью богов», раз и навсегда отмеченной данностью. Тем не менее Платон еще в тексте диалога «Пир» напоминал нам о том, что любовь прозревает не тело, но стремится к изначальному, ненаглядному, заставляющему всякую плоть сиять желанием. Встретивший это желание, сближаясь с другим,

может «вспомнить» изначальное сияние милой души. Это и есть работа эроса — дать каждому шанс «высветить» свою суть, помочь нам вспомнить, кто мы.

Вся древняя недремлющая мощь эроса, проявленная во всем, — от соединения нуклидов и прорастающей травинки до траектории движения планет, — есть то глобальное желание неутолимое в возможности присвоения объекта желания, которое движет сущим и определяет его малейшее изменение. Эрос, адресованный другому — это Я, жадно умоляющее об удостоверении своего бытия актом любви. Именно в этой связи осознание инвалидом эротического желания и по возможности реализация этого желания в любви становятся не менее, а то и более важным шагом к исцелению, самосознанию и облегчению собственного положения, чем любая иная помощь. Полноценное бытие нуждается в полноценной чувственности.

Эрос простирает свою силу повсюду: будь то любовь между людьми или притяжение мельчайших частиц в любом уголке космоса, держащегося на эросе как на гравитации.

В христианском сознании его сила является и чудотворной, преображающей страдание. Неспроста в западной иконографии лица многих мучеников встречают зрителя выражением высочайшего блаженства, исходящего, разумеется, не от муки, как таковой, а от Того, за кого мука претерпевается. Глубина эротического блаженства как страстного желания Бога осеняет лики Святого Стефана, Святой Тересии, Святой Агаты и Святого Себастьяна иступлено-торжествующим нездешним выражением. Приняв свой крест, святые упиваются вовсе не мукой (поскольку это не мазохизм), но мгновением почти недостижимого для нас, глубочайшего со-бытия с Господом. У меня нет ни малейших сомнений в том, что в основе такого со-бытия лежит эротическое начало.

К слову, «мой крест» «мой» именно в том смысле, что меня распинают на нем. Таинство искупления грехов, одно из величайших таинств христианства лучится эросом не только в смысле принятия мира его Спасителем и Искупителем, но и в смысле «оставляемой за возлюбленных» плоти и крови «Вселенского жениха Иисуса» (Св. Августин). Торжество Христа совершается именно на Голгофе, где, по слову Петра Абеляра, «орудие позора преобразуется в великое Брачное ложе, на котором от Жениха зачато Воскресение». Истинное мученичество торжествует в эросе как мистическое соитие нашей души с Господом, принимающим её в жены.

В любовных играх христианская цивилизация не всегда оставалась столь склонной к мистике. Наблюдая

за влюбленными, как бы из-за сцены, Йохан Хейзинга в частности констатирует: «Выражение сексуального в терминах церковного культа практиковалось в Средние века с особенной легкостью. Авторы „Centnouvellesnouvelles” („Сотни новых историй” — фривольная книга 15 в.) употребляют в неприличном смысле лишь такие слова, как „beniġ” или „confesser” [„благословить” или „признаться” — очевидно, как эвфемизм интимной близости], либо игру слов „saints” и „seins” [„святые” и „грудь”], повторяющуюся неустанно. Церковно-эротические аллегории развиваются в самостоятельную литературную форму. Это поэтический круг чувствительного Шарля Орлеанского, который несчастную любовь облачает в формы монашеской аскезы, литургии и мученичества: поэты именуют себя, в соответствии с незадолго перед тем проведенной реформой францисканского ордена, „lesamoureuxdel’observance” [„соблюдающими любовные клятвы”]».

В период позднего средневековья «...переживание печали связывалось не с эротической неудовлетворенностью, а со злосчастной судьбой. И только в куртуазной любви трубадуров именно неудовлетворенность выдвигается на первое место. Возникает эротическая форма мышления с избыточным этическим содержанием, при том, что связь с естественной любовью к женщине нисколько не нарушается. Именно из чувственной любви проистекало благородное служение даме, не притязующее на осуществление своих желаний. Любовь стала полем, на котором можно было взращивать всевозможные эстетические и нравственные совершенства. Благородный влюбленный — согласно этой теории куртуазной любви — вследствие своей страсти становится чистым и добродетельным. Элемент духовности приобретает все большее значение в лирике; в конечном счете следствие любви — состояние священного знания и благочестия, *lavitanuova* [новой жизни]» [1].

Секулярная культура видит в средневековых образах мучеников прямой, хотя и латентный эротический подтекст. Тем не менее в своем «Использовании удовольствий» Мишель Фуко допускает важную, на мой взгляд, оговорку: «Сексуальность, внешне не сочетаемая в христианской традиции с Божественным началом, преобразуется этой традицией в некое трансцендентальное событие» [2].

Не становится ли в свете сказанного таким трансцендентным событием и любая близость любящих людей, в которой они, отдавая плоть своему взаимному желанию во искупление друг друга, обретают близость божественного начала?

Именно в этой связи я мыслю эрос как о причастность (со-причастность) Абсолютному бытию. Как

соединение, вращение двоих «в едину плоть» в Единый Дух, данное людям изначально в чуде творения и таинстве Причастия, когда сам Бог (возлюбленный, возлюбленная) прибывает в тебе, а ты в Нем. Когда Дух прибывает в нас через жертвенную кровь и плоть.

Понимание эротического начала в философии Батая тесно связано с идеей страха смерти. Эротическое как цель, как получение немедленного удовольствия связано в понимании философа со страхом смерти, испытанным древним человеком, а вернее с осознанием возможности смерти в любую секунду, экзистенциальным осознанием, таящим в себе ужас. Именно поэтому «эротический отклик» — есть «тайная, слепящая, спящая цель», положенная, согласно Батаю в основу действий человека.

«Отклик на эротическое вожделение — так же как на, возможно, более человеческое (менее физическое) вожделение поэтическое, или экстатическое (но как отграничить эротизм от поэзии или эротизм от экстаза?), — так вот, отклик на эротическое вожделение и есть цель.

Часто, во мне удовлетворение какого-то страстного желания противится интересу. Но я уступаю, ибо оно внезапно обернулось моей конечной целью! — говорит философ, — В самом деле, по всей видимости, и в глазах многих эротизм связан с рождением, с воспроизведением жизни, неустанно восстанавливающей опустошения, принесенные смертью. Тем не менее верно и то, что животному, что обезьяне, чувственность которой иногда ожесточается, неведом эротизм. Эротизм ей неведом как раз постольку, поскольку ей недостает знания смерти». Безусловно, вожделение представляет собой пик утверждения жизни, бьющей через край, и оргазм, как осуществление себя в другом — есть «маленькая смерть», которую встречает жизнь на самом своем пике. Батай усматривает в «распушенности» древних скрытое райское начало, связанное, по его мнению, с «незнанием о смерти».

Он противопоставляет такой «распушенности» дионисийскую мистерию, со свойственным ей слиянием комического (стыда, запрета) и трагического (исступления, трансгрессии).

«Греческие вакханалии, как представляется, выражали вначале опыт преодоления разгульного эротизма. Вначале дионисийство было неистово религиозно, вначале это было огненное движение, это было движение обреченных. Однако в общем это движение настолько мало известно, что трудно на самом деле точно определить связи культа Диониса и греческого театра. Не следует удивляться тому, что некоторым образом происхождение трагедии связано

с этим неистовым культом. По существу своему культ Диониса был трагическим».

«Совокупление влюбленных или супругов имело вначале лишь один смысл — смысл эротического желания: эротизм отличается от животной сексуальной импульсивности тем, что он в принципе, так же как и труд, есть сознательное преследование цели; эротизм есть сознательное искание сладострастия».

«Сознательное искание сладострастия» как тайную цель Батай противопоставляет поздней цивилизованной «полезной сексуальной деятельности», рациональной целью которой становится продолжение рода.

Именно «запрет на эротическое, с одной стороны (смешной, постыдный Эрос), и трагическое дионисийское исступление — с другой, придает Эросу, по мнению Батая, священный статус «запретного плода».

«Средневековье выделило эротизму местечко в своей живописи: оно водворило эротизм в ад! Художники того времени работали для Церкви. А для Церкви эротизм был грехом. Эротизм мог проникнуть в живопись в единственном виде: отмеченным печатью проклятия» [3]. Мне хотелось бы несколько оспорить такую категоричность.

Да, христианство, а шире — авраамистика в целом не обожествляла вождение как таковое. Плоть с ее желаниями оправдывалась в свете необходимости продолжения рода, но даже в этом случае греховная связь (если она была греховной) требовала покаяния.

Вспомним эпизод из Ветхого Завета. Содом разрушен в наказание за распущенность его обитателей. Ангел выводит праведника Лота и его дочерей из города.

После этого дочери Лота решают родить детей от своего отца. В нашем восприятии инцест является совершенно неприемлемым, и современное общественное сознание полностью отрицает его оправданность в каком бы то ни было случае.

Однако обратим внимание, что Писание предвзряет историю объяснением: «И сказала старшая из дочерей младшей: отец наш стар, и нет человека на земле, чтобы войти к нам по обычаю всей земли». Даже не до конца понимая, что означают эти слова, мы можем заключить, что есть причина, которая заставляет дочерей Лота совершить этот поступок и родить детей от своего отца. И причина — это не похоть, и не жажда удовольствий. Одно из объяснений говорит, что дочери Лота считали, что не осталось на земле людей, кроме них, и поэтому стремление их было — восстановить человеческий род.

Покаяние Лота, как известно, состояло в ухаживании за сухим пустынным ростком, покуда тот не зацветет.

Грех остается грехом, и наследующая ветхому завету христианская аскеза также отрицает наслаждение во имя наслаждения. Но значит ли это, что телесные желания понимаются христианством исключительно как «сосуд мерзостный и греховный». Не думаю. Христианская аскеза — это принесение в жертву желаний плоти во имя высшего таинства и наслаждения. По сути своей — это новая мистерия, придающая эротическому отклику иной священный статус. Если в основе импульса желания «древнего человека» действительно лежит незнание о смерти или ужас перед ней, а в основе вакхических таинств — трагическое единство Эроса и Тонатоса, то христианская (авраамистическая) чувственность — это преодоление смерти через стремление к любви.

Именно авраамистическая традиция видит в человеке единое духовно-телесное существо, не разделяя его природу на чистую и нечистую. «Греховное желание» — в этой традиции — не любое желание плоти, но только победа этого желания над нашим стремлением к абсолютной любви и настолько же абсолютному желанию.

Христианство не «водворило эротизм в ад», но преобразило его.

«Да целует он меня лобзанием уст своих! Ибо ласки твои лучше вина. Сотовый мед источают уста твои, невеста; мед и молоко под языком твоим...ибо крепка, как смерть, любовь; люта, как преисподняя, ревность; Большие воды не могут потушить любви, и реки не зальют ее. Если бы кто давал все богатство дома своего за любовь, то он был бы отвергнут с презреньем», — эти строки Песни песней Царя Соломона, ничуть не утратив своей чувственности, в христианстве трактуются как брак Невесты (человеческой души) и Жениха (Всеvyšнего). Могло ли позволить себе подобную трактовку учение ввергающее эротизм в ад?

Телесное и незримое здесь благословенны и неразделимы, как никогда. С античных времен блаженно спящая Психея (душа) ждет встречи со своим незримым возлюбленным. Запрет принятый в христианстве на внешнее изображение эротического не обличает и не принижает чувственность как таковую. Отсутствие внешнего искушения не позволяет нам обмануться, дабы не растратить свой пыл в пустоту.

Эрос, принимающий Бога, — это уже не смешной, испуганный или неистово гонящийся за нами огонь. Такой эрос — желание, вождение любви, благодать, открывающая нас самим себе и дарящая нам встречу с Богом, явленным в наших возлюбленных.

Ставя секс на первое место, а соблазн — тонкую, глубинную эротическую тягу, которой пронизано бытие — на второе, наше сознание «путает» важнейшие понятия. Именно эта путаница, я думаю,

и вызывает досаду, как отчетливо различимую в словах Жана Бодриера: «...сексуальное в нашей культуре возобладало над соблазном и аннексировало его в качестве подчиненной формы. Наше инструментальное видение все вывернуло наизнанку. Потому что в символическом строе сначала идет как раз соблазн, а секс только присовокупляется — вдобавок к соблазну, как его нечаянный прирост...».

«Прямое сексуальное приглашение именно слишком прямолинейно, чтобы быть правдой, и в то же время, в тот же миг отсылает к чему-то иному». Именно непостижимой поэтичности эротического, соблазнительного начала «удается показать обходной маневр, петлю непристойности, непристойность как соблазнительное украшение, т. е. как непостижимый намек на желание». Ибо даже в речи и молчании влюбленных «есть нечто непостижимое, что заставляет желать» [4].

Мощнейшая, светлая сила желания подобна благодати. Как всякая благодать, эта сила (это невероятное состояние) дается и отнимается Богом. Поэтому двое, не осознающие божественную, потустороннюю не зависящую от нашей воли природу эроса, могут «страдать от любви».

Самая чудесная и до сих пор не познанная нами тайна эротического желания состоит в том, что любовь и желание даны нам не для страдания. Они — есть сила, данная нам со-причастия миру, ради преображения других и самих себя. Причиной страдания может быть не только отнятая у одного или обоих влюбленных благодать желания, но

и эгоистическое, неосознанное стремление объявить наше маленькое личное «хочу» эквивалентом того желания, что соединило нас. «Несчастливого влюбленного», таким образом (вполне вероятно) делает несчастным вовсе не «невозвратность», не жестокое поведение его возлюбленного и даже не рок. Несчастный влюбленный несчастен, поскольку не сбываются его надежды, рушатся его представления. Все эти «его» приводят меня к мысли о том, что в конечном итоге «несчастливыми в любви» делаем себя только мы сами.

Сила эротического желания как сила гармоническая и миротворящая, рождающая в возлюбленных чудо восприятия и сопричастия друг другу, играет в жизни инвалида неоценимую целительную и социализирующую роль. Эротическое начало лежит в основе не только человеческих взаимоотношений, но и взаимоотношений сил природы, определяя также заложенную в человеке тягу к божественному началу, самопожертвованию и обретению себя в Боге через любовь, а порой и через муку, принимаемую нами. Глубина этого переживания может быть весьма поверхностной, когда речь идет об уязвленном самолюбии или, напротив, абсолютной и даже преображающей страдание в блаженство, если мы говорим о стремлении к ближнему или творцу. Сила любви и эротического желания позволяет любому человеку ощутить и принять в любви и желании как всю полноту собственного бытия и бытия любимого им человека, так и мистическую полноту бытия Божественного.

Литература

1. Хейзинга Й. Осень Средневековья. — М.: Айрис-Пресс, 2004. — 301 с.
2. Фуко М. Использование удовольствий. История сексуальности. Т. 2. — СПб.: Академический Проект, 2004. — 430 с.
3. Батай Ж. Танатография Эроса и французская мысль середины XX века. — СПб.: Мифрил, 1994. — VI + 346 с.
4. Бодриер Ж. Соблазн. — М.: Ad Marginem, 2000. — 306 с.

References

1. Huizinga J. *Osen' Srednevekov'ya* (Autumn of the Middle Ages), Moscow, Iris-Press, 2004, 301 p.
2. Foucault M. *Ispol'zovanie udovol'stvij. Istoriya seksual'nosti* (A using of the pleasures. The History of Sexuality). Т. 2, Sankt-Petersburg, Akademicheskij Proekt, 2004, 430 p.
3. Bataille J. *Tanatografiya E'rosa i francuzskaya my'sl' sere diny' XX veka* (Thanatology of Eros and French ideas of the mid-twentieth century), Sankt-Petersburg, Mithril, 1994. — VI + 346 p.
4. Baudrillard J. *Soblazn* (The Seduction), Moscow, Ad Marginem, 2000, 306 p.

Поступила в редакцию: 30.12.2015 г.

Контакт: Хубулава Григорий Геннадьевич. g.hubulawa@yandex.ru

Сведения об авторе:

Хубулава Григорий Геннадьевич — кандидат философских наук, преподаватель кафедры этики философских наук Санкт-Петербургского государственного университета. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 5.
e-mail: g.hubulawa@yandex.ru.

ХРОНИКА

ЭКОНОМИКА ВИЧ-МЕДИЦИНЫ В 2016 Г. КАК РАСПРЕДЕЛИТЬ ОГРАНИЧЕННЫЕ РЕСУРСЫ?

В. В. Рассохин, С. В. Огурцова, А. С. Бобрешова

ECONOMY HIV MEDICINE IN 2016. HOW TO DISTRIBUTE LIMITED RESOURCES?

V. V. Rassokhin, S. V. Ogurtsova, A. S. Bobreshova

© Коллектив авторов, 2016 г.

11 февраля 2016 года был проведен 4-й Межрегиональный научно-практический симпозиум «ВИЧ-медицина и фармакоэкономика. Вопросы экономики в эпидемиологии, профилактике, диагностике и клинике ВИЧ-инфекции».

Организаторами симпозиума явились: Российская академия наук, Северо-Западное отделение медицинских наук, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Институт экспериментальной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Балтийский медицинский образовательный центр.

Сопредседатели симпозиума: председатель Северо-Западного отделения медицинских наук академик РАН Г. А. Софронов, руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД академик РАН Н. А. Беляков, ВРиО руководителя Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера член-корреспондент РАН А. А. Тоголян.

В симпозиуме приняли участие свыше 100 специалистов из 22 регионов РФ.

Был проведен Круглый стол «Тактика оптимизации профессиональных действий в области ВИЧ-медицины в условиях расширения эпидемиологии».

Симпозиум был открыт докладом академика РАН Н. А. Белякова и посвящен планированию и использованию ограниченных ресурсов для борьбы с эпидемией ВИЧ. «Мы начали симпозиум в тот период, когда нет достаточной информации о финансировании ВИЧ-медицины в текущем году. С одной стороны, мы располагаем цифрами федерального бюджета, который остается прежним в течение трех лет без

поправки на инфляцию. Разумеется, этого финансирования может не хватить даже для лечения прежнего количества ВИЧ-инфицированных людей, так как цены на препараты монотонно растут. Вторым условием планирования ресурсов является ориентация Минздрава на увеличение числа обследований и увеличение охвата больных ВААРТ более чем в 2 раза.



На фото: академик РАН Н. А. Беляков, д. б. н. М. Р. Бобкова, академик РАН Г. А. Софронов, член-корреспондент РАН А. А. Тоголян.

Эту неопределенность финансирования мы должны обсудить на симпозиуме и по мере возможности принять оптимальную тактику действий, сформулировав ее в виде резолюции.

В докладе д. б. н. М. Р. Бобковой освещались вопросы генетического разнообразия ВИЧ, возможные различия его по контагиозности и фармако-резистентности к АРВ препаратам. Были обозначены направления в реализации крупных программ и формирования единой российской базы данных.

Профессор Ф. Н. Кадыров дал анализ экономики здравоохранения в структуре общего бюджета РФ в 2016 г. Было отмечено, что нас ждет год с дефицитом бюджета и расчет на значительное увеличение финансирования ВИЧ-медицины вряд ли оправдан. Оптимальным путем наших действий

ПРОГРАММА СИМПОЗИУМА

Председатели: академик РАН Н. А. Беляков (СПб), член-корреспондент В. Р. Вебер, д. б. н. М. Р. Бобкова (Москва)

Как оценить и реализовать ограниченные ресурсы в период активизации эпидемии ВИЧ-инфекции	академик РАН Н. А. Беляков (СПб)
Генетическое разнообразие ВИЧ и эффективность антиретровирусной терапии	д. б. н. М. Р. Бобкова (Москва)
Экономика здравоохранения в Российской Федерации в 2016 году	профессор Ф. Н. Кадыров (Москва)
Лучевая диагностика при ВИЧ-инфекции — потери или приобретения	профессор Т. Н. Трофимова (СПб)

Председатели: профессор Ф. Н. Кадыров (Москва), член-корреспондент РАН А. А. Тоголян (СПб), д. м. н. В. В. Рассохин, профессор Т. Н. Трофимова (СПб)

Клинические преимущества и экономическая эффективность современных схем лечения хронических вирусных гепатитов	д. м. н. К. В. Козлов, профессор К. В. Жданов (СПб)
Анализ формирования ограничительных списков в России на примере ЖНВП. Роль фармакоэкономики	профессор А. С. Колбин (СПб)
Внепеченочные осложнения вирусного гепатита С	д. м. н. В. В. Рассохин (СПб)
ВИЧ: предлагаемая концепция лекарственного обеспечения	к. м. н. Ю. Н. Линькова (СПб)
Одна таблетка в сутки: сопоставление затрат и эффективности лечения ВИЧ-инфекции	д. м. н. Н. В. Сизова (СПб)

Председатели: профессор А. Ю. Ковеленов (СПб), д. м. н. К. В. Козлов (СПб), профессор А. С. Колбин (СПб)

Беременные женщины с ВИЧ — затраты и результаты химиопрофилактики. Дети, рожденные с ВИЧ. Социальные, трудовые и финансовые потери	профессор Е. Б. Ястребова, С. А. Бузунова, д. м. н. А. В. Самарина (СПб)
Туберкулез как основная причина человеческих и финансовых потерь при эпидемии ВИЧ-инфекции	д. м. н. А. М. Пантелеев (СПб)
Алгоритмы лабораторного тестирования ВИЧ с точки зрения эффективности и экономичности	Т. В. Кондрашова (Москва)
Фармакоэкономическое обоснование применения метода ПЦР в диагностике туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией	к. ф. н. В. Е. Шумлянская, профессор А. Ю. Ковеленов (СПб — Лен. область)
Финансовые нерешенные вопросы в субъектах федерации Северо-Западного региона. Вероятные пути решения	Т. Н. Мельникова, А. В. Розова (Вологда)

Круглый стол: Тактика оптимизации профессиональных действий в области ВИЧ-медицины в условиях расширения эпидемии

является ориентация на отечественные дженерики и настраивание всех участников на снижение их цен.

Профессор Т. Н. Трофимова представила развернутую картину современных принципов радиологического изучения морфологии и биохимии головного мозга в норме и при ВИЧ-инфекции. Представлены алгоритмы действий специалистов при направлении на исследование (инфекционисты), при выборе метода диагностики (рентгенологи) и трактовке полученных данных (нейрорадиологи).

В докладе д. м. н. К. В. Козлова и профессора К. Ю. Жданова была представлена эпидемия хро-

нического вирусного гепатита С, особенности его течения, показания к противовирусной терапии. При этом отмечено, что в РФ носительство ХВГС превосходит случаи заболевания с развитием фиброза в несколько раз. Заболеваемость ХГС в последние 15 лет находится в диапазоне от 30 до 40 на 100 тыс. населения. Дана развернутая картина экономической эффективности интерфероновых и неинтерфероновых методов лечения с предпочтением противовирусной терапии.

Профессор А. С. Колбин дал анализ формирования ограниченных списков лекарственных препара-

тов на примере групп жизненно важных, в том числе для лечения ВИЧ. Оценены показатели приоритетности в баллах для включения тех либо иных препаратов. Выявлены противоречия между объективной оценкой и ориентацией на существующие клинические протоколы и стандарты. Необходима модификация формальных критериев и позиции МЗ РФ по оптимизации принципов выбора препаратов.

В докладе профессора В. В. Рассохина были затронуты вопросы внепеченочных осложнений вирусного гепатита С. Доклад включал разделы патогенеза этих осложнений, их частоту, роль гуморального и клеточного иммунитета, характер и тяжесть клинических проявлений, в том числе лимфомы, поражения почек, щитовидной железы, поражения центральной и периферической нервной системы, сосудистого русла. Сформулирована концепция единой патофизиологической модели поражения органов и систем, предложен алгоритм терапии при ассоциированных васкулитах, когнитивных нарушениях, почечных расстройствах. Внепеченочные поражения могут приобретать ведущее значение и усугублять печеночное поражение, увеличивая летальность больных.

Большой интерес вызвало сообщение к. м. н. Ю. Н. Линьковой о новой концепции лекарственного обеспечения и лечения ВИЧ-инфицированных людей. На основе эпидемиологии, статистических данных о доступности лечения и затрат на препараты были сопоставлены предпочитаемые и альтернативные схемы лечения в РФ и ВОЗ. Дан анализ мировых тенденций и сложившихся особенностей ВААРТ в стране. 95% пациентов должны быть отнесены к лечению в рамках предпочитаемого либо альтернативного режимов, рекомендованных ВОЗ. 70% пациентов в начале терапии должны принимать Тенофовир, Мтрицитабин, а 50% к этим двум препаратам Эфавиренз. Рассмотрены финансовые затраты на ныне используемые и рекомендованные схемы терапии.

Д. м. н. Н. В. Сизова посвятила сообщение современным схемам терапии «Одна таблетка в сутки», включающим комбинацию двух и более препаратов. Дан обзор мирового опыта применения Эвиплеры, Атрипалы, Стрибилба, Триумека. Из этих препаратов только первый имеет регистрацию в РФ. У больных на этой терапии лучше поддерживается приверженность к лечению и возникает меньше всякого рода осложнений. Убедительно доказано, что мы будем вынуждены переходить на одну таблетку в сутки, чтобы воздействовать на эпидемию через снижение контагиозности больных.

Группа авторов: профессор Е. Б. Ястребова, С. А. Бузунова, д. м. н. А. В. Самарина — остановились на затратах, связанных с химиопрофилактикой у женщин в период беременности, планированием семьи и результатами данной профилактической работы с этой точки зрения. Несмотря на значительное снижение перинатального инфицирования детей (1%), диспансеризация и лечение больных детей через всю жизнь являются весьма затратными, с трудно определяемым результатом.



Профессор А. М. Пантелеев обозначил проблемы человеческих потерь и финансовых затрат от туберкулеза при ВИЧ. До настоящего времени не решены вопросы раннего выявления туберкулеза, алгоритмов проведения ВААРТ в запущенных случаях и другие вопросы.

Лабораторной диагностике ВИЧ-инфицированных, в том числе методом ПЦР, были посвящены два доклада Т. В. Кондрашовой из Москвы, к. ф. н. Е. М. Шумлянкой, профессора А. Ю. Ковеленова из Ленинградской области. Лабораторное обеспечение контроля течения заболевания требует финансирования, которое недостаточно для выполнения требований в существующих отечественных протоколах. Вместе с тем это направление ВИЧ-медицины является базисным для клиники и фармакотерапии и требует полноценного обеспечения ресурсами.

Т. Н. Мельникова и А. В. Розова осветили нерешенные вопросы в организации финансирования ВИЧ-медицины в Северо-Западном регионе. Далее в процессе обсуждения Н. А. Беляков привел обобщенные сведения по регионам, полученные на основе анкетирования, где было отмечено, что около половины субъектов федерации имеют дефицит финансов для полноценной диагностики и диспансеризации больных.

РЕЗОЛЮЦИЯ

4-го Межрегионального научно-практического симпозиума «ВИЧ-медицина и фармакоэкономика. Вопросы экономики в эпидемиологии, профилактике, диагностике и клинике ВИЧ-инфекции»

В Российской Федерации продолжается эпидемия ВИЧ-инфекции, ситуацию с распространением вируса и дефицитом ресурсов на борьбу с ВИЧ можно оценивать, как крайне сложную в сравнении с предыдущими годами.

К февралю центры СПИД не имеют полной информации об объеме федерального и регионального финансирования, а также дополнительных средств, обозначенных ранее в объеме 20 млрд рублей для закупки антиретровирусных препаратов. Часть территорий уже испытывают дефицит антиретровирусных препаратов для лечения больных, несмотря на то, что охват лечением этой категории пациентов не превышает 30%. Территориям неизвестны стоимостные характеристики основных препаратов, что затрудняет начало проведения аукционов.

Из некоторых регионов поступает информация о реорганизации службы по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями путем объединения центров с лечебными учреждениями другого профиля, что может снизить качество оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам.

Для формирования планов по увеличению охвата населения первичным скринингом на ВИЧ (на 30%) и увеличению охвата АРВТ до 60% по сравнению с 2014 годом необходима конкретная информация по финансированию. В случае появления дополнительного финансирования необходимо кадровое усиление службы врачами-инфекционистами, врачами-лаборантами и средним медицинским персоналом.

Для увеличения охвата первичным скринингом на ВИЧ необходимо введение уведомительного принципа проведения исследований, что возможно реализовать лишь путем внесения изменений в законодательную и нормативную базы документов, определяющих соответствующий порядок.

Необходимо разработать регламентирующие документы по диагностике, диспансеризации и лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией с учетом финансовых возможностей здравоохранения, что отсутствует в течение многих лет.

Отмечается увеличение количества негативных явлений у пациентов, получающих антиретровирусную терапию с использованием дженериков. В этой связи вызывает тревогу также отсутствие полноценных исследований дженериков отечественного производства, где должны быть представлены показатели клинической (терапевтической) эквивалентности.

Специалисты, работающие в службе ВИЧ-медицины, обращаются с предложением принять к сведению растущие проблемы и оказать на различных уровнях необходимую помощь в борьбе со СПИДом.

Резолюция разослана по Центрам СПИД РФ, а также направлена в Минздрав РФ, Общественный совет по защите прав пациентов, Общероссийский народный фронт.

ПАЛЛИАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ОНКОЛОГИИ

О. Н. Леонова, В. В. Рассохин

PALLIATIVE MEDICINE IN ONCOLOGY

O. N. Leonova, V. V. Rassokhin

© О. Н. Леонова, В. В. Рассохин, 2016 г.

4 февраля 2015 года отмечался Всемирный День борьбы против рака. Ежегодно, начиная с 2005 года, под эгидой Международного Союза против рака (UICC) в мире отмечается Всемирный День борьбы против рака. Цель проведения этого Дня — акцентирование внимания общественности на этой глобальной проблеме, повышение осведомленности населения о раке как одном из самых страшных заболеваний современной цивилизации, привлечение внимания к предотвращению, раннему выявлению и лечению этого заболевания, напоминание о том, насколько опасны и распространены сейчас онкологические заболевания. Онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смерти во всем мире, так, в Европейском регионе смертность от рака стоит на втором месте после смертности от болезней системы кровообращения.

Лечение онкологических заболеваний предусматривает решение не только медицинских вопросов, но и комплекса социальных, экономических, моральных других проблем, к одной из которых относится оказание хосписной и паллиативной помощи. Хорошо известно, что инвестирование в профилактику и раннее выявление рака дешевле, чем борьба с его последствиями.

Основателем современного хосписного движения считается Сесилия Сандерс, создавшая в 1967 году в Лондоне первый в мире хоспис. Развитие паллиативной помощи онкологическим больным с далеко зашедшим развитием опухолевого процесса в РФ началось с 1990 года с открытия первого в Санкт-Петербурге и России хосписа в поселке Лахта, пригороде Санкт-Петербурга. В 1989 году в Россию приехал английский журналист Виктор Зорза, посвятивший свою жизнь пропаганде распространения философии хосписного движения во всем мире, и при его непосредственном участии было создано Российское благотворительное общество «Хоспис», в правление которого вошли представители российской интеллигенции, медицинской общественности. Открытие первого хосписа в Санкт-Петербурге послужило катализатором для развития хосписной помощи онкологическим больным не только в нашем городе, но и в России. На сегодняшний день в России насчитывает-

ся более 40 хосписов. По мнению профессора Г. А. Новикова, хосписы и отделения паллиативной помощи ни в коем случае не являются альтернативой друг другу, а представляют разные организационные формы, так как идеологические и медико-социальные принципы оказания паллиативной помощи нуждающимся больным в этих подразделениях едины. Однако в законе о паллиативной медицинской помощи хосписы не упомянуты.

До недавнего времени паллиативную помощь в России оказывали лишь в хосписах. Они не могли закрыть зияющую брешь в системе здравоохранения. Положение был призван изменить приказ Минздрава РФ от 21 декабря 2012 г. № 1343н «О порядке оказания паллиативной помощи».

4 февраля в Городском клиническом онкологическом диспансере прошла Всероссийская научно-практическая конференция «Новые технологии в клинической медицине». Организаторами конференции выступили Общероссийское общественное движение «Медицина за качество жизни» и Российская ассоциация паллиативной медицины. Конференция проводилась при поддержке Общероссийской общественной организации «Общество врачей России», Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга и Городского клинического онкологического диспансера.

На конференцию для обсуждения актуальных вопросов внедрения новых технологий в клиническую медицину собрались онкологи, врачи общей практики, неврологи, эндокринологи, ревматологи, инфекционисты, кардиологи и пульмонологи из Северо-Западного федерального округа.

Открыл конференцию с докладом «Стратегия развития паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации» Георгий Андреевич Новиков — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой паллиативной медицины факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, председатель Правления Российской Ассоциации паллиативной медицины.

В своем докладе проф. Г. А. Новиков акцентировал внимание на основных направлениях здравоохра-

нения, таких как: профилактика, диагностика, лечение и реабилитация, паллиативная помощь. Он подчеркнул, что в соответствии с Федеральным законом РФ от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» паллиативная медицинская помощь представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан. По Рекомендациям Европейской ассоциации паллиативной помощи 2009 года, хосписная помощь — улучшение качества жизни неизлечимых больных граждан, которые приближаются к концу жизни (включая помощь родным и близким пациента). Однако основополагающая философия этих понятий имеет много общего, и для их обозначения используется термин «паллиативная помощь».

Профессор Г. А. Новиков подчеркнул, что в РФ не хватает обученных врачей по специальности «Паллиативная медицина», и отметил, что с 2003 года на кафедре паллиативной медицины ФДПО МНМСУ им. А. И. Евдокимова ведется преподавание по учебной программе цикла тематического усовершенствования «Паллиативная медицинская помощь» для врачей лечебных специальностей. Длительность обучения 144 часа. Разделы дисциплин: организация паллиативной медицинской помощи; диагностика и лечение хронической боли; паллиативная медицинская помощь неонкологическим больным; паллиативная медицинская помощь в онкологии; психологические аспекты паллиативной медицинской помощи. Информационную и методическую поддержку оказывает ежеквартальный научно-практический журнал «Паллиативная медицина и реабилитация», который входит в Перечень ведущих периодических изданий, рекомендованных ВАК.

На конференции также с докладом выступил Емельянов Сергей Иванович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической хирургии факультета дополнительного профессионального образования МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва «Эндоскопические методы в паллиативной медицине». Был сделан акцент на том, что «...на всех этапах развития медицинской помощи в рамках паллиативной медицины одной из наиболее важных задач является необходимость создания условий для сохранения и/или восстановления функционирования жизненно важных отдельных органов и систем у пациентов...». Профессор С. И. Емельянов подчеркнул, что эндоскопические паллиативные методики при заболеваниях органов желудочно-кишечного тракта позволяют добиться сохранения и/или восстановления

функций отдельных органов, что позволяет повысить качество и продолжительность жизни пациентов.

Малявин Андрей Георгиевич, д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А. И. Евдокимова, г. Москва, в сообщении «Технологии респираторной поддержки в паллиативной медицине» дал представление о возможностях респираторной поддержки при острой и/или хронической недостаточности дыхания у пациентов с различной патологией легких.

Рудой Сергей Владимирович, к. м. н., доцент кафедры паллиативной медицины факультета дополнительного профессионального образования МГМСУ им. А. И. Евдокимова, в докладе «Современные методы и пути решения проблемы лечения хронической боли» обратил внимание, что более 70% пациентов страдают от хронической боли до 3 лет, и около $\frac{1}{3}$ из них — более 10 лет. Хроническая боль существенно влияет на качество жизни человека и его окружающих, в среднем 64% пациентов свидетельствуют о неадекватной терапии боли. Красной чертой в его докладе прозвучало, что «...Паллиативная помощь — для широкого круга заболеваний, а не только при раке!»

С докладом «Реабилитация онкологических больных на отделении восстановительного лечения в СПб ГБУЗ» выступила заведующая отделением восстановительного лечения и паллиативной помощи СПб ГБУЗ Городского клинического онкологического диспансера Беженар Жанна Ивановна.

Руководитель центра клинической альгологии городского гериатрического центра, д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В. Л. Ваневского, руководитель центра анестезиологии и реаниматологии клиник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова Карелов Алексей Евгеньевич выступил с докладом «Центр клинической альгологии в структуре городского гериатрического центра».

Во всех выступлениях многократно делались акценты на необходимости вести здоровый образ жизни, полноценно питаться и не подвергать себя вредным привычкам, поскольку основными факторами риска развития онкологических заболеваний являются употребление табака, алкоголя, нездоровое питание, хронический стресс, низкая физическая активность, хронические инфекции, вызываемые, в том числе вирусами гепатита В (HBV), гепатита С (HCV) и некоторыми типами вируса папилломы человека (HPV) и др.

Было отмечено, что за последние три года отмечается снижение заболеваемости злокачественными новообразованиями желудка, легкого, прямой кишки, меланомы кожи, гортани, но отмечается рост рака тела матки, шейки матки, лейкоми, рака кожи.

Практически все хронические прогрессирующие заболевания в терминальной стадии (онкология, хроническая сердечная недостаточность, СПИД, хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ, неврологические заболевания) связаны с большими страданиями. Улучшение качества жизни таких пациентов стало в цивилизованных странах важнейшей медико-социальной проблемой. Помочь ее решить призвана паллиативная помощь. В России это понятие связывается по преимуществу с онкологическими больными.

По словам д. м. н., профессора Г. А. Новикова, не только в широких кругах, но и среди медицинских работников в нашей стране существует искаженное представление о сущности паллиативной помощи.

Доступ к службам паллиативной помощи должен быть основан на клинических показаниях, но не на нозологической форме заболевания, местонахождении больного, его экономическом статусе или других подобных факторах. Паллиативная помощь должна получать адекватное и равноправное финансирование.

По рекомендациям ВОЗ, норматив числа коек для оказания паллиативной помощи составляет 25–30 на 300–400 тыс. населения. В России число коек паллиативной помощи, исходя из нормативов ВОЗ, должно составить от 9000 до 14 000.

В соответствии с ним паллиативная медицинская помощь оказывается неизлечимым больным, имеющим существенно ограниченные физические или психические возможности и нуждающимся в интенсивной симптоматической терапии, психосоциальной помощи, длительном постороннем уходе.

В зависимости от обстоятельств помощь может оказываться амбулаторно (в специальных кабинетах паллиативной помощи), в дневном стационаре и стационарно. В марте этого года Программой государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи было предусмотрено формирование системы паллиативной медицинской помощи из расчета 100 коек на 1 млн населения.

Запланированы средние нормативы финансирования за счет средств соответствующих бюджетов на один койко-день в 2013 году — 1537,1 руб., в 2014 году — 1654,3 руб., в 2015 году — 2137 руб. Как будут исполняться эти нормативы в условиях сокращения затрат на здравоохранение и тенденции федерального центра «спускать» в регионы полномочия без соответствующего финансового обеспечения? Очевидно, что все будет зависеть от отношения к проблеме со стороны региональных властей.

Проект резолюции

Организаторы и участники Конференции, основываясь на мнении экспертов, считают, что создание научной платформы для обмена опытом и знаниями в области внедрения новых медицинских технологий в практическое здравоохранение будет способствовать улучшению качества жизни пациентов и развитию современной клинической медицины. Участники Конференции считают необходимым содействовать:

- внедрению новых моделей организации паллиативной медицинской помощи в практическое здравоохранение субъектов РФ;
- внедрению в клиническую практику эффективных и безопасных методов терапии хронической боли, основанных на неинвазивных и пролонгированных лекарственных средствах;
- развитию и внедрению современной методологии улучшения качества жизни пациентов с применением технологий малоинвазивной хирургии и респираторной поддержки пациентов.

ЮБИЛЕИ



ЧЛЕНУ-КОРРЕСПОНДЕНТУ РАН ЗАСЛУЖЕННОМУ ДЕЯТЕЛЮ НАУКИ РФ ДОКТОРУ МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОРУ ИРИНЕ СОЛОМОНОВНЕ ФРЕЙДЛИН

Глубокоуважаемая Ирина Соломоновна!

В день Вашего 80-летия разрешите выразить глубокое уважение и любовь академического сообщества, коллег, друзей и соратников.

Вся Ваша жизнь посвящена служению медицинской науке. Вы добились главного, о чем может мечтать ученый: больших научных достижений, славного имени и авторитета в кругах специалистов. Вы автор фундаментальных трудов, создали школу ученых и специалистов, с Вашим именем ассоциируются современные успехи в теоретической и клинической иммунологии.

В течение 25 лет Вы успешно руководили отделом иммунологии в Институте экспериментальной медицины, а в настоящее время продолжаете плодотворно трудиться в качестве главного научного сотрудника этого отдела, умело направляете научную работу аспирантов и соискателей научной степени, являетесь руководителем грантов РФФИ, многих научных тем и оригинальных разработок.

Основное направление Ваших научных исследований — изучение проблем фундаментальной, инфекционной и клинической иммунологии. Ваши приоритетные исследования были посвящены моделированию иммунодефицитных состояний на животных с избирательными дефектами фагоцитирующих клеток, которые нашли применение при изучении различных иммуномодулирующих препаратов.

В противоинфекционной защите Вы показали двойственную роль макрофагов и провоспалительных цитокинов, которые могут выполнять защитные функции, но могут участвовать также и в механизмах повреждения. Вами доказана возможность целенаправленной регуляции функций макрофагов короткими пептидами из состава природных биорегуляторов, что имеет важное клиническое значение.

Под Вашим руководством исследуется влияние факторов стрептококковой инфекции на цитокиновую сеть, выявлена способность иммунных комплексов индуцировать секрецию провоспалительных цитокинов фагоцитирующими клетками, налажены методы культивирования эндотелиальных и макрофагоподобных клеток, разработана экспериментальная модель для изучения про- и антиангиогенных эффектов с использованием перевиваемой линии эндотелиальных клеток человека. Под Вашим руководством получены приоритетные данные о механизмах взаимодействия эндотелиальных клеток с моноцитами крови в процессе их мобилизации в очаг воспаления.

Вы предложили патогенетически обоснованные подходы к выбору иммунологических тестов в клинике и к трактовке результатов исследований, показали высокую информативность оценки цитокинового статуса.

На радость друзей и сотрудников Вы ведете активную общественную работу, являясь председа-

телем Правления Санкт-Петербургского отделения Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, членом правления Российского научного общества иммунологов, главным редактором научного журнала «Медицинская иммунология», членом редакционных коллегий других научных журналов, экспертом Российского фонда фундаментальных исследований.

И сегодня Вы продолжаете свою блестящую преподавательскую деятельность, являясь профессором вновь образованной кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского медицинского университета имени акад. И. П. Павлова, а также профессором кафедры фундаментальных проблем медицины

и медицинских технологий, созданной на базе Института экспериментальной медицины.

Дорогая Ирина Соломоновна, научные заслуги, вклад в теоретическую и клиническую медицину несомненны, но самая главная человеческая черта, Ваш характер и, как оценивают друзья, суть жизни и личности — это большое обаяние, элегантность, доброе сердце, живой и тонкий ум, любовь к окружающим и жизни во всех ее измерениях. Вас любят и уважают, поклоняются и берут пример, некоторые завидуют, но тоже восхищаются как блестящим ученым и прекрасной женщиной.

Желаем Вам душевной молодости, здоровья и новых больших успехов на поприще науки.

*Коллективы журналов
«Медицинский академический журнал», «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»,
«Клиническая иммунология», «Инфекции и иммунитет»
Сотрудники Института экспериментальной медицины,
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета
им. акад. И. П. Павлова,
НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербургского государственного университета,
друзья и коллеги!*



80 ЛЕТ ПРОФЕССОРУ ЛЕОНИДУ МОИСЕЕВИЧУ ШАФРАНУ

18 февраля 2016 года исполнилось 80 лет Леониду Моисеевичу Шафрану, доктору медицинских наук, профессору, Заслуженному деятелю науки и техники Украины, Почетному работнику морского и речного флота Украины, первому заместителю директора ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта» Минздрава Украины (Одесса).

За 50 лет своей активной и разносторонней научной деятельности он внес существенный вклад в развитие морской медицины, медицины транспорта, промышленной, транспортной и биохимической токсикологии, гигиены и токсикологии полимерных материалов, в том числе в теорию и практику пожаробезопасности и токсикологии горения полимеров, проблему адаптации человека в экстремальных условиях производственной и окружающей среды, психофизиологию операторского труда.

Л. М. Шафран родился в г. Коростень Житомирской области, Украина, в семье служащих. В 1954 г. окончил среднюю школу с медалью в г. Черновцы. Далее вся жизнь связана с Одессой, где в 1954 г. поступил и в 1957 г. окончил с отличием Военно-морское медицинское училище. После увольнения в запас в связи с сокращением Вооруженных сил СССР в 1959 г. поступил и в 1966 г. окончил лечебный факультет Одесского государственного медицинского института им. Н. И. Пирогова с отличием и, одновременно, в 1964 г. — биологический факультет Одесского государственного университета им. И. И. Мечникова с отличием.

С 1959 г. работал помощником эпидемиолога, врачом Бассейновой санэпидстанции Черноморско-Азовского водздравотдела. В июле 1965 г. организовал и возглавил Бассейновую токсикологическую лабораторию Черноморско-Азовского водздравотдела, которая вскоре стала научно-практическим центром медицины водного транспорта на Южном, а затем и других морских и речных бассейнах страны. Это определялось бурным развитием отечественного морского флота и судостроения. За короткое время штат лаборатории вырос с 4 до 104 сотрудников, которые выполняли исследования в интересах Министерств Морского флота, Судостроительной промышленности, Общего и Среднего машиностроения. Лаборатория была оснащена современным оборудованием и аппаратурой, вычислительной техникой, имела виварий и комплекс затравочных камер. Тесные творческие связи у коллектива лаборатории сложились с Центральными НИИ морского флота и технологии судостроения, НПО «Прометей», «Алмаз», «Рубин», НПО «Энергия», Черноморским и Латвийским морскими пароходствами, судостроительными и судоремонтными предприятиями на всех морских бассейнах СССР. Наряду с большим объемом проводимых в лаборатории химико-аналитических и экспериментальных исследований, сотрудники выполняли их непосредственно на судах в длительных морских рейсах, участвовали в производственных испытаниях на береговых объектах и в приемке судов в эксплуатацию. Сам Л. М. Шафран совершил в 1964–1992 гг. десятки морских рейсов в качестве судового врача и врача-

исследователя продолжительностью до 9 месяцев, в том числе кругосветное плавание на теплоходе «Котовский». Результаты исследований легли в основу ряда положений и медицинского приложения к Международному кодексу морской перевозки опасных грузов (IMDGCode), отечественных «Правил морской перевозки опасных грузов» (МОПОГ) трех изданий 1968, 1977 и 1990 гг., Санитарных правил для морских, речных судов и портов СССР, обоснования максимально допустимых сроков непрерывного плавания, внедрения новых режимов труда и отдыха плавсостава, эксплуатации судов сокращенными экипажами, разработки системы профессионального психофизиологического отбора моряков, профилактики нейротоксикозов у членов экипажей 4 поколений судов-газовозов и химовозов системы гигиенической регламентации полимеров и лакокрасочных материалов судостроительного, транспортного назначения, для надводных, подводных и космических объектов, в том числе принципов создания композиций с заданными гигиеническими свойствами.

Этому способствовали тесные творческие связи и научно-методическая помощь ученых Киевского НИИ гигиены труда и профзаболеваний, ВНИИГИНТОКСа, НИИ им. А. Н. Марзеева, НИИГВТ, ВНИИЖГа, ВМА им. С. М. Кирова, Института медико-биологических проблем, медицинских институтов Одессы, Киева, Львова, Москвы, Ленинграда, Риги, Ростова-на-Дону и др. Это обеспечило высокий научный уровень и практическую значимость, результативность выполняемых НИР, получивших высокую оценку у нас в стране и за рубежом.

Все это послужило одной из предпосылок открытия в 1978 г. в Одессе Филиала НИИ гигиены водного транспорта (Москва), а в 1988 г. — Всесоюзного НИИ гигиены водного транспорта Минздрава СССР (с 1992 г. — Украинский НИИ медицины транспорта Минздрава Украины). С этими учреждениями связана вся последующая научная деятельность Л. М. Шафрана как заведующего отделом, заместителя директора по научной работе и первого заместителя директора института. Установленные в то время международные научные связи с учеными более 20 стран мира частично поддерживаются по настоящее время.

Л. М. Шафран является автором более 600 научных работ, в том числе 18 монографий, руко-

водств и справочников, около 30 авторских свидетельств и патентов. В 1968 г. он защитил кандидатскую, в 1982 г. — докторскую диссертацию, в 1985 г. ему присвоено звание профессора, а в 2005 г. — Заслуженного деятеля науки и техники Украины. Им подготовлено более 20 кандидатов и 7 докторов наук. Он ведет активную научную общественную деятельность, являясь членом правлений Украинских научных обществ гигиенистов, токсикологов, председателем ассоциации микроэлементологов Украины, членом экспертного совета ДАК МОН Украины, членом специализированного совета при Институте медицины труда НАМН Украины, председателем комиссии по гигиене и токсикологии полимерных материалов Комитета по вопросам гигиенического регламентирования Минздрава Украины, входит в редакции и редакционные советы ряда отечественных и зарубежных научных периодических изданий.

В 1967–1976 гг. он являлся экспертом Международной морской организации при ООН (ИМО), в 1975–1980 гг. — членом Консультативного совета ВОЗ по охране здоровья моряков, был приглашенным профессором в Болгарии, Германии, Казахстане, России. Л. М. Шафран является действительным членом (академиком) ряда общественных Международных академий, в том числе Экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ), Человека в аэрокосмических системах (МАЧАКС), Судостроения. Он является почетным профессором Всероссийского НИИ железнодорожной гигиены, был принят в члены Международной ассоциации морских врачей, Американского химического общества, Российского общества медицинской элементологии.

За плодотворную научную деятельность Л. М. Шафран награжден орденом «Знак Почета» и медалями СССР, 5 медалями ВДНХ СССР, значком «Отличник здравоохранения», медалью им. М. В. Ломоносова (МАНЭБ), медалью им. Бернарда Нохта Института морской медицины и тропических болезней в Гамбурге, Почетным дипломом Института морской медицины в Гданьске, грамотами Министерства здравоохранения и Министерства внутренних дел Украины.

Свое 80-летие Л. М. Шафран встречает полным научных планов, творческих идей и начинаний.

Желаем Леониду Моисеевичу многих лет жизни и творчества, здоровья, бодрости на благо науки, его учеников, друзей и многочисленных коллег.

*Президиум Северо-Западного отделения медицинских наук
Ученый совет и сотрудники Института Экспериментальной медицины
Редколлегия журнала*

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Статьи для публикации должны быть написаны на русском языке, иметь реферат (резюме), ключевые слова (3–4) на русском и английском языках.
2. Статьи представляются в редакцию на электронных и бумажных носителях. Если у автора есть затруднения с пересылкой статьи по почте, предоставление материала возможно в электронном виде. Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней страницы, без пропусков и лирических добавлений (например, 2а и т. п.).
3. Объем статьи не должен превышать:
 - 3.1. Передовая статья, обзор, лекция — 25 страниц;
 - 3.2. Оригинальная статья — 15 страниц;
 - 3.3. Рекомендации для врачей — 5 страниц;
 - 3.4. Рецензии, информация, хроника — 3 страницы.
4. Статья должна иметь следующие разделы.
 - 4.1. Титульный лист — указываются название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, город на русском и английском языках. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами.
 - 4.2. Резюме — до 1500 знаков, отражает цель, основные методы исследований, важнейшие результаты.
 - 4.3. Основной текст должен включать в себя следующие разделы, расположенные в установленном порядке:
 - 4.3.1. Введение;
 - 4.3.2. Материалы и методы исследования — обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала;
 - 4.3.3. Результаты и их обсуждение;
 - 4.3.4. Выводы;
 - 4.3.5. Литература не более 25 источников для оригинальной статьи и 75 для обзора.
5. Каждая таблица должна иметь номер и название. Рисунки, графики, схемы должны быть черно-белыми с различной штриховкой, выполнены в электронном (отдельными файлами с сохранением возможности редактирования) и бумажном вариантах отдельно от текста, а также иметь подрисночные подписи без сокращений и дублироваться в тексте. При включении в публикацию растровой графики (сканированных, цифровых снимков, снимков с экрана мониторов и т. п.) предпочтение отдается рисункам с размером меньшей стороны не менее 5 см (640 пикселей), в форматах pdf, tiff, jpeg (максимальное качество).
6. Библиографический список.
 - 6.1. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами.
 - 6.2. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно.
 - 6.3. Библиографический список оформляют в соответствии с действующим ГОСТом, указываются все авторы цитируемых работ.
 - 6.4. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки. Не следует включать в список литературы диссертации.
- 6.5. Примеры:
 1. *Ткаченко Б. И.* Физиология человека. — СПб.: Наука, 2000. — 400 с.
 2. *Шабанов П. Д.* Механизмы лекарственной зависимости // Мед. акад. вестн. — 2001. — Т. I, № 1. — С. 27–35.
 3. *Лебедев А. А.* Поведенческие эффекты алаптида у крыс-изолянтов // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. — СПб.: Питер, 2000. — С. 56–78.
7. Данные об авторах статьи должны включать следующие сведения: фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города и страны, адрес для переписки и номер телефона для связи, e-mail.
8. Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной Фармакопее, единицы физических величин — системе единиц СИ.
9. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.
10. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление, издание, распространение и доведение до всеобщего сведения публикаций, а также включение журнала в различные базы данных и информационные системы. При перепечатке статьи или ее части ссылка на журнал обязательна.
11. Редакция высылает авторам 1 копию журнала, в котором опубликована статья.
12. Редакция не выплачивает гонорара за статьи и не взимает плату за опубликование рукописей.
13. Журнал публикует рекламу по профилю журнала в виде отдельных рекламных модулей, статей, содержащих коммерческую информацию по профилю журнала с указанием «Публикуется на правах рекламы». Размещение рекламы в журнале платное. Объем помещения рекламной информации в журнале ограничен.
14. Материалы следует направлять ответственному секретарю Александру Валентиновичу Дмитриеву. Адрес: Санкт-Петербург, 197022, Каменноостровский пр., д. 71, СЗО РАМН, электронная почта: medicalacademicjournal@gmail.com, admitriev10@yandex.ru.

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

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

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

Медицинский академический журнал

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

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов

Научная и образовательная деятельность.

- Повышение квалификации, стажировки, профессиональная переподготовка специалистов;
- Внедрение новых способов обучения;
- Организация и проведение научных исследований;
- Организация научно-технических и опытно-экспериментальных работ.

В 2009–2014 гг. организовано проведение образовательных проектов для медицинских работников и психологов из России, стран Восточной Европы и Центральной Азии по проблемам ВИЧ-инфекции: «Современные режимы антиретровирусной терапии»; «Обзор конференций CROI 2011»; «ВИЧ-инфекция и вирусные гепатиты. Современные достижения и клиническая практика»; «Лекарственная устойчивость ВИЧ и создание единой базы данных результатов генотипирования»; «Углубленное изучение ВААРТ»; «Применение культуральных сред Medicult и оборудования Research Instruments I в современных программах ВРТ», «Поражение органов и систем при ВИЧ-инфекции», «КТ и МРТ в неврологии», «Рентгенология (рентгенодиагностика, КТ, МРТ)», цикл семинаров по профилактике ВИЧ-инфекции и других социально-значимых заболеваний среди студентов колледжа с интерактивными методами обучения и др.

Исследовательская деятельность.

БМОЦ было поддержано проведение важных фундаментальных, клинических и социально-значимых исследований, международных проектов: «Профилактика перинатального инфицирования детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией»; «Роль медицинской сестры в формировании приверженности ВИЧ-инфицированного пациента к ВААРТ»; «Предотвращение распространения СПИДа среди женщин, находящихся в исправительных колониях»; «Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции»; «Употребление алкоголя и поведенческие риски передачи ВИЧ-инфекции среди молодых русских ВИЧ-инфицированных женщин» и др.

Организационная деятельность.

Профессиональная команда БМОЦ имеет большой опыт в организации и проведении мероприятий различного уровня, соответствующих современным международным требованиям.

Нами были организованы и проведены:

2009–2014 гг. — I–VI-е Виноградовские чтения;

2011 г. — Международные симпозиумы «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии», «Женщина, ребенок и ВИЧ»;

2012 г. — Научный симпозиум «Нейронауки — современной медицине: нейрофизиология, нейробиология, нейрохирургия, неврология, психиатрия»;

2013 г. — Научно-практический симпозиум «Фармакоэкономика ВААРТ», Международный круглый стол «НейроСПИД — от минимальной когнитивной дисфункции до грубых структурных изменений»;

Международный симпозиум «Взаимодействие нервной и иммунной систем в норме и патологии»

2014 г. — Научно-практический симпозиум «ВИЧ и вирусные гепатиты», 2-ой Межрегиональный научно-практический симпозиум «ВИЧ и фармакоэкономика», Симпозиум Европейской ассоциации радиологов (ECR) «Радиология верхней конечности от А до Я».

Все мероприятия сопровождаются организацией и реализацией на высоком уровне всех логистических вопросов: транспортных, организации питания, досуга и культурно-туристических программ.

Издательская деятельность.

Журналы.

2009 г. — Основан и выпускается научно-практический рецензируемый журнал «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», рекомендован ВАК для публикации материалов диссертаций с 2010 г.;

2010 г. — Основан и выпускается научно-практический рецензируемый журнал «Лучевая диагностика и терапия»;

С 2012 г. — Выпускается официальное издание Северо-западного отделения Российской академии медицинских наук научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский академический журнал».

Монографии, лекции, сборники.

2010 г. — «Вирус иммунодефицита человека — медицина»,

2011 г. — «ВИЧ — медико-социальная помощь», «Амбулаторная помощь людям, живущим с ВИЧ», «ВИЧ — осознание вселенской опасности или введение в проблему», «Головной мозг как мишень для ВИЧ», «Лучевые исследования головного мозга плода и новорожденного»,

2012 г. — «Женщина, ребенок и ВИЧ» «ВИЧ/СПИД сегодня и рядом» — рекомендации для людей, принимающих решения;

2013 г. — «Знакомство с комбинированной антиретровирусной терапией»

2012–2014 гг. — «ВИЧ/СПИД. Спутник специалиста», № 1–6; «Медицинский тематический архив» № 1–7.

Брошюры, буклеты, памятки и др. для специалистов, пациентов, населения.

**Более подробную информацию о нас Вы можете узнать:
по телефону +7 921 956-92-55; e-mail: bmocspb@gmail.com; <http://bmoc-spb.ru/>**



