

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 16
2016 № 3

ISSN 1608-4101



Фортелизин®

*Опережая время,
сохраняем жизнь*



МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

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

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

№ 3

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ ДОЗ
ДИОКСИНОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ: К МЕТОДОЛОГИИ
ВЫЯВЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ7
Академик РАН Г. А. Софронов, В. С. Румак, Н. В. Умнова, Д. А. Белов, К. А. Турбабина

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

- КОНТИНУУМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ19
В. Н. Минеев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ВЛИЯНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО
И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ
СТЕНОКАРДИЕЙ29
Д. С. Щеглов, член-корреспондент РАН И. П. Дуданов, Л. В. Щеглова, М. В. Авдеева

- НАРУШЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО
ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА35
Член-корреспондент РАН В. Р. Вебер, Д. И. Маханов, К. Р. Карибаев

- ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ И ГЕЛИОГЕОМАГНИТНЫХ ФАКТОРОВ У ЛИЦ,
ПРОЖИВАЮЩИХ НА ПРЕДГОРНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ41
В. А. Беляева

- СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ЭРГОТРОПНАЯ
АКТИВНОСТЬ МЕТАПРОТА, ТРЕКРЕЗАНА И ПОЛИОКСИДОНИЯ
И ИХ КОМБИНАЦИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ БРОНХОЛЕГОЧНОМ
ВОСПАЛЕНИИ У КРЫС48
И. В. Зарубина, Е. В. Мокренко, А. В. Болехан, П. Д. Шабанов

- СИСТЕМНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ
ЛЕГКИХ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИБРОГЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ57
С. А. Бабанов, Д. С. Будаиш

- ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ64
А. В. Карташев, Е. И. Якубович

- АНТИБЛАСТОМНЫЙ ЭФФЕКТ ЭКСПРЕССИОННОЙ ПЛАЗМИДЫ
С ГЕНОМ *DUSP9* НА МОДЕЛИ СОЛИДНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА
У МЫШЕЙ SHR75
Академик РАН А. М. Гранов, С. Ф. Вершинина, Е. И. Якубович, А. Б. Маркочев, В. И. Евтушенко

- ХИМЕРНЫЕ БЕЛКИ НА ОСНОВЕ ИММУНОГЕННЫХ ЭПИТОПОВ
ПОВЕРХНОСТНЫХ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ СТРЕПТОКОККОВ
В КАЧЕСТВЕ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ,
ВЫЗВАННОЙ СТРЕПТОКОККАМИ ГРУППЫ В82
*В. Ю. Филимонова, И. В. Духовлинов, Т. А. Крамская, Г. Ф. Леонтьева,
К. Б. Грабовская, А. Н. Суворов*

- ВЗАИМООТНОШЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ЭНДОКРИННЫХ СИСТЕМ У ЖИТЕЛЕЙ
ВЫСОКОГОРЬЯ ТЯНЬ-ШАНЯ90
Г. С. Садыкова, Г. С. Джунусова

- КАК ОЦЕНИТЬ И РЕАЛИЗОВАТЬ ОГРАНИЧЕННЫЕ РЕСУРСЫ
В ПЕРИОД АКТИВИЗАЦИИ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ97
Академик РАН Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Н. В. Коновалова

- ЮБИЛЕИ**101

- ХРОНИКА**103

CONTENTS

EDITORIAL

- CHRONICLE EXPOSURE TO LOW CONCENTRATIONS OF DIOXINS
AND POSSIBLE RISKS FOR HUMAN HEALTH: SOME ASPECTS
OF TOXIC EFFECTS REVEALING7
Full member of the RAS G. A. Sofronov, V. S. Roumak, N. V. Umnova, D. A. Belov, K. A. Turbabin

ANALYTICAL REVIEW

- CONTINUUMS IN CLINICAL MEDICINE19
V. N. Mineev

ORIGINAL ARTICLES

- THE INFLUENCE OF DYSLIPIDEMIA ON PARAMETERS OF CELLULAR
AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS29
D. S. Shcheglov, corresponding member of the RAS I. P. Dudanov, L. V. Shcheglova, M. V. Avdeeva
- DISORDERS OF THE VEGETATIVE REGULATION OF VASCULAR
ENDOTHELIUM FUNCTIONS IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE
CORONARY SYNDROME35
Corresponding member of the RAS V. R. Weber, D. I. Makhanov, K. R. Karibayev
- RELATIONSHIPS BETWEEN THE INCIDENCES OF ACUTE CEREBRAL
CIRCULATORY DISORDERS AND OF HELIOMAGNETIC FACTORS
IN PEOPLE LIVING IN FOOTHILL AREAS41
V. A. Belyayeva
- COMPARATIVE ANTI-INFLAMMATORY AND ERGOTROPIC ACTIVITY
OF METAPROT, TREKREZAN AND POLYOXIDONIUM AND THEIR
COMBINATIONS IN BRONCHOPULMONARY INFLAMMATION IN RATS48
I. V. Zarubina, E. V. Mokrenko, A. V. Bolekhan, P. D. Shabanov
- A SYSTEMIC ASSESSMENT OF THE CENTRAL HEMODYNAMICS AND
MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH PULMONARY
DISEASES CAUSED BY FIBROGENIC AEROSOLS57
S. A. Babanov, D. S. Budash
- THE GENETIC MARKERS OF MALIGNANT GLIOMAS64
A. V. Kartashev, E. I. Yakubovich
- THE ANTITUMOR EFFECT OF EXPRESSION PLASMID BEARING *DUSP9*
GENE IN SHR MICE HAVING SOLID EHRlich CARCINOMA75
*Full member of the RAS A. M. Granov, S. F. Vershinina, Ye. I. Yakubovich, A. B. Markochev,
V. I. Yevtushenko*
- CHIMERIC PROTEINS BASED ON THE IMMUNOGENIC EPITOPES
OF STREPTOCOCCUS SURFACE PATHOGENICITY FACTORS AS
VACCINES FOR GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTIONS82
*V. Yu. Filimonova, I. V. Dukhovlinov, T. A. Kramskaya, G. F. Leont'eva, K. B. Grabovskaya,
A. N. Suvorov*
- RELATIONS BETWEEN COMPONENTS OF ENDOCRINE SYSTEMS
IN TIEN SHAN HIGHLAND INHABITANTS90
G. S. Sadykova, G. S. Dzhunusova
- HOW CAN LIMITED RESOURCES BE UTILIZED WHEN HIV EPIDEMIC
IS ON THE RISE97
Full member of the RAS N. A. Belyakov, V. V. Rassokhin, N. V. Konovalova
- JUBILEE101
- CHRONICLE103

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

УДК 616-036.22(075.8)

ВОЗМОЖНЫЕ РИСКИ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ ДОЗ ДИОКСИНОВ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ: К МЕТОДОЛОГИИ ВЫЯВЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ

^{1,2}Академик РАН Г. А. Софронов, ^{3,4}В. С. Румак, ³Н. В. Умнова, ³Д. А. Белов, ^{3,4}К. А. Турбабина¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия²Военно-Медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия³Институт проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН, Москва, Россия⁴Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

CHRONICLE EXPOSURE TO LOW CONCENTRATIONS OF DIOXINS AND POSSIBLE RISKS FOR HUMAN HEALTH: SOME ASPECTS OF TOXIC EFFECTS REVEALING

^{1,2}Full member of the RAS G. A. Sofronov, ^{3,4}V. S. Roumak, ³N. V. Umnova, ³D. A. Belov, ^{3,4}K. A. Turbabina¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia²S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia³A. N. Severtsov Institute of Ecology and Evolution, Moscow, Russia⁴Moscow State University, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Оценка содержания диоксинов в тканях (кровь, плацента, грудное молоко) современных поколений населения территорий экоцида во Вьетнаме выявила высокие их уровни, в первую очередь ТХДД. Эти вещества могут попадать в организм людей, проникая из загрязненных сред, в которых они нами обнаружены, вместе с пищевыми продуктами, а также трансплацентарным и лактационным путями. Исследования состояния здоровья населения в изучаемых условиях экспозиции во взаимосвязи с обнаруженными уровнями диоксинов позволили выделить параметры их токсикокинетики в цепочке мать-ребенок в качестве активного фактора вредного воздействия на нисходящие поколения. Обоснованы показатели для изучения и оценки рисков хронического воздействия малых доз диоксинов на современные поколения населения территорий экоцида во Вьетнаме. В процессе онтогенеза малые количества этих веществ могут длительное время поступать в организм человека, прежде всего трансплацентарным и лактационным путями, вместе с продуктами питания. Оценены последствия таких экспозиций для здоровья и развития детей, здоровья взрослого населения. Показатели этих рисков помогут верифицировать токсические эффекты хронического воздействия малых доз диоксинов на население России.

Ключевые слова: загрязнение среды обитания, здоровье населения, риски хронической интоксикации, СОЗ, диоксины, трансплацентарная передача, лактационная передача.

High levels of dioxins, especially tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) have been found in the blood, placenta and breast milk of humans currently living in Vietnam territories that suffered from ecocide during Vietnam War. Dioxins may enter human body from polluted environments, where they have been found, with food as well as by the trans-placental route and with breast milk. Studies of human health in association with environmental dioxin levels made it possible to determine mother-to-child toxin transfer parameters as factors of the adverse effects of dioxins in descending generations. We assessed the consequences of such exposure of human body to dioxins for the development of children and for adult health. The resulting estimates may help to verify the toxic effects of low-dose dioxins in Russia.

Key words: environmental pollution, human health, chronic intoxication risks, Stockholm Convention on POPs, dioxins, trans-placental transfer, transfer via lactation.

Введение. Диоксины и диоксиноподобные химикаты со свойствами суперэкоотоксикантов (ДСЭ) считают наиболее опасными загрязнителями. Они представлены несколькими группами полигалогени-

рованных соединений. Прежде всего, это полихлорированные соединения дибензо-*p*-диоксинов (ПХДД, включая самый токсичный конгенер — 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксин — ТХДД), дибензофуранов (ПХДФ) и бифенилов (ПХБ). В средах промышленных городов и мегаполисов они встречаются повсеместно. Персистентность ДСЭ проявилась планетарным загрязнением биоты их опасными конгенерами, в первую очередь ТХДД. Внешние, внутренние и временной факторы способны активно влиять на токсичность ДСЭ [1].

Исследования, посвященные характеристике эффектов их вредного действия во взаимосвязи с показателями экотоксикокинетики и токсикокинетики, т. е. судьбе этих веществ в окружающей среде и организме (их поступление, накопление, превращение и элиминация) в природных условиях, немногочисленны, а в условиях хронического воздействия малых доз (концентраций) практически отсутствуют. Высшей степенью в ряду биологических мишеней экотоксикантов считается человек [2, 3], поэтому столь актуальна разработка проблем опасности загрязненных ДСЭ территорий для здоровья населения.

Цель работы: исследовать возможность возникновения у современного населения отдаленных медико-биологических последствий загрязнения окружающей среды диоксинами, особенно на территориях экоцида во Вьетнаме, где в прошлом у сельских жителей зарегистрирована так называемая диоксиновая патология (ДП) [4–6].

Материалы и методы исследования. Объектами исследований были собранные на территориях экоцида во Вьетнаме и контрольных им территориях образцы различных природных матриц (почвы, донных отложений, тканей пресноводных рыб и человека), а также население нескольких регионов страны (рис. 1). Показатели экотоксикокинетики ДСЭ изучали во взаимосвязи с ключевыми характеристиками их токсикокинетики (далее экотоксико- и токсикокинетики) и особенностями проявлений ДП у современного поколения на территории экоцида в провинциях Куангчи, Биньзыонг и плато Тэйнгуен. Эти территории хорошо сопоставимы по плотности и условиям применения Оранжевого агента (ОА) армией США [7], связанной с его последствиями динамике антропогенной трансформации экосистем (лесных и сельхозугодий) и современным характеристикам их разнообразия [5], а также по ключевым закономерностям экотоксико- и токсикокинетики ДСЭ [1]. Плотность сельского населения на выбранных территориях экоцида, условия и уровень его жизни, разнообразие форм хозяйственной деятельности однотипны. Все это способствовало

обоснованному формированию репрезентативных выборок, общая характеристика которых представлена в табл. 1.



Рис. 1. Расположение провинций Вьетнама, где проводили обследование населения: 1 — г. Ханой и окрестности; 2 — Тхайбинь; 3 — Нгеан; 4 — Куангбинь; 5 — Куангчи; 6 — Контум; 7 — Дакнонг; 8 — Кханьхоа; 9 — Биньзыонг.

В эпидемиологическом обследовании участвовали 8109 человек (3331 мужчина и 4778 женщин) в возрасте от 20 до 65 лет. На территориях экоцида проживало 4229 человек. Среди них были выделены семейные пары, в которых и муж, и жена были рождены и/или проживали на территориях экоцида с раннего детского возраста. В последующем из клинически здоровых детей этих семей делали выборки для клинико-лабораторных исследований: у 626 детей методом анкетирования оценивали состояние здоровья; общеклинический анализ крови и мочи выполнен у 100 детей; 986 детей участвовали в антропометрическом обследовании; у 51 ребенка изучен цитогенетический статус. Контрольные обследования групп сравнения проведены в нестрадавших от ОА/ДСЭ провинциях Куангбинь, Нгеан, Тхайбинь и чистых районах п. Биньзыонг. По численности, возрасту, условиям жизни выборки детей из групп сравнения были хорошо сопоставимы с выборками из групп, экспонированных ДСЭ. Дополнительно для сравнительного анализа цитогенетического статуса были сформированы выборки курящих мужчин, представленные жителями двух районов провинции Биньзыонг с разной степенью экспозиции ДСЭ (62 человека).

Таблица 1

Общая характеристика обследованного населения

Показатель для формирования выборки	Группа сравнения	Группа экспонированных ДСЭ	
Эпидемиологическое обследование			
Пол	Мужчины в возрасте 20–65, абс. ч.	1533	1798
	Женщины в возрасте 20–60, абс. ч.	2347	2431
Длительность проживания	Коренные жители, %	52,9	56
	Проживают менее 5 лет, %	8,0	2,3
Эпидемиологическое обследование детей			
Численность, абс. ч.	Школьники	442	626
Возраст, годы (среднее±Ст.От)	11–17	12,1±3,0	12,2±2,9
Генетическое и антропометрическое обследование детей			
Численность, абс. ч.	Воспитанники детского сада + школьники	690	986
Возраст, годы	4–10	6,3±2,3	6,6±1,9
Цитогенетический статус у детей			
Численность, абс. ч.	Школьники младших классов	38	51
Возраст, годы	5–10	7,1±1,5	6,5±0,8
Цитогенетический статус у мужчин			
Численность, абс. ч.	Коренные жители	35	27
Возраст, годы	18–54	38,5±4,5	36,6±5,1
Курение, %	Зависимость от табака	100	100
Алкоголь, %	Умеренное употребление	60	58

Сбор образцов природных объектов, биоматериалов человека и животных, а также эпидемиологические обследования проводили по ранее отработанным нами методам и приемам [5, 6, 8–11].

Медико-биологические исследования. Необратимые нарушения эмбрионального периода развития оценивали по показателю встречаемости самопроизвольных абортов (выкидышей). Вероятные изменения морфогенеза в популяции характеризовали по наличию и показателю средней встречаемости у ребенка определенного спектра врожденных морфогенетических вариантов развития (ВМГВ)¹, перечень которых был уточнен относительно национальных особенностей [5, 8]. Особенности развития в ювенильном периоде отражали показатели индекса массы тела (ИМТ, мальчики и девочки) и возраст наступления полового созревания (девочки, женщины). Состояние здоровья и реактивность организма оценивали по данным эпикриза, подготовленного вьетнамскими врачами. Он включал сведения о частоте, продолжительности и тяжести течения соматических и инфекционных заболеваний в анамнезе; пока-

затели физического развития и состояния здоровья детей с рождения до дня обследования; результаты клинического анализа крови и мочи, биохимического анализа крови. Показатели цитогенетического статуса анализировали в отдельных выборках клинически здоровых детей и взрослых, просчитывая от каждого индивидуума по 1000 клеток буккального (и назального для мужской выборки) эпителия с использованием описанных ранее методов [10, 12].

Химико-аналитические исследования собранных нами проб выполняли в аккредитованной лаборатории аналитической экотоксикологии ИПЭЭ РАН им. А. Н. Северцова (ЛАЭТ, зав. лабораторией д. х. н. Бродский Е. С.) методом хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения [13]. Всего в разные годы собрано 124 пробы: 38 проб почвы (1 проба в 2000 г., 18 в 2001, 12 в 2003, 5 в 2004 и 2 в 2007), 31 проба донных отложений (15 проб в 2001, 1 в 2002, 11 в 2003, 3 в 2004 и 1 в 2005 г.), 11 проб тканей пресноводных рыб (в 2003 г.), 44 пробы тканей человека собраны в 2010 г., в том числе 23 пробы сыворотки крови, 9 проб плаценты,

¹Под ВМГВ понимают стойкие морфологические изменения органа, его части или части тела, находящиеся на крайних границах вариации нормального строения или выходящие из них, но не нарушающие функции [8].

12 проб грудного молока. Параметры концентраций ключевых конгенов ДСЭ стали основным компонентом созданной нами базы данных [14, Роспатент № 2015621301 от 21.08.2015]. Перечни используемых местными жителями агрохимикатов учитывали путем изучения их ассортимента, а также документов за последние 10 лет о продажах в специальных пунктах каждой провинции. Наиболее опасные среди этих химикатов дополнительно определили в пробах из природных объектов в ЛАЭТ. Вместе с тем, по многочисленным устным сообщениям местных жителей до второй половины 80-х годов прошлого века вьетнамские крестьяне химические вещества промышленного производства в хозяйственной деятельности использовали лишь ограниченно.

представлены в табл. 2. Из таблицы видно, что распределение значений вариант суммарной токсичности ДСЭ в почвах, донных отложениях, грудном молоке и сыворотке крови можно оценивать, как логнормальное. Это предполагает, что в исследованных нами выборках повышено присутствие проб (вариант) с высоким содержанием ДСЭ. В выборках проб плаценты человека и тканей рыб это распределение от нормального отличалось (см. табл. 2, критерий W), что мы связываем с несовершенством использованных нами правил отбора проб. Оказалось, что в случаях получения проб у рожениц (плацента) и кормящих матерей (грудное молоко) необходимо учитывать местожительство женщины до замужества, а при отлове рыб в природе важно обращать внимание не только

Таблица 2

Современные уровни содержания ТХДД и суммарной токсичности диоксинсодержащих экотоксикантов (WHO-TEQ, пг/г) на территориях экоида во Вьетнаме в объектах среды, образцах тканей человека и рыбы

Обследованные среды и биоматериалы, объем выборки	Методы статистического анализа				
	Шапиро-Уилка (W)		пробит-анализа		
	W, lg	медиана (min-max) в выборках	средние значения концентраций в выборках проб (ДИ _{0,95}) / функция наклона		
	WHO-TEQ	WHO-TEQ	ТХДД	WHO-TEQ	
Почвы, n=38	0,17	0,44 (0,01-4,25)	<u>0,4 (0,3-0,5)</u> 1,4 (0,9-1,9)	<u>0,9 (0,8-1,2)</u> 2,1 (1,6-2,6)	
Донные отложения, n=31	0,06	0,25 (0,01-1,35)	<u>0,2 (0,1-0,4)</u> 2,5 (1,9-3,2)	<u>1,1 (0,8-1,4)</u> 3,4 (2,7-4,1)	
Ткани рыб, n=18	0,01	0,05 (0,02-0,36)	<u>0,06 (0,04-0,1)</u> 2,6 (1,3-3,9)	<u>0,3 (0,2-0,4)</u> 3,9 (2,6-5,2)	
Ткани человека	сыворотка крови, n=23	0,31	0,01 (0,005-0,06)	<u>0,01 (0,003-0,02)</u> 2,2 (1,1-3,3)	<u>0,2 (0,1-0,3)</u> 3,7 (2,8-4,6)
	грудное молоко, n=13	0,44	0,06 (0,03-0,21)	<u>0,06 (0,05-0,08)</u> 4,3 (2,9-5,7)	<u>0,4 (0,3-0,8)</u> 2,1 (0,9-3,3)
	плацента, n=10	0,01	0,03 (0,01-0,09)	<u>0,02 (0,01-0,04)</u> 2,7 (1,3-3,3)	<u>0,1 (0,08-0,2)</u> 2,9 (1,8-4,0)

Примечание: ТХДД — 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-п-диоксин; WHO-TEQ — суммарный токсический эквивалент; ДИ — доверительный интервал.

Статистическая обработка медико-биологических данных и данных химического анализа выполнена методами непараметрического анализа с использованием критериев Фишера, χ^2 , Манна-Уитни, Шапиро-Уилка и пробит-анализа.

Результаты и их обсуждение.

1. Химико-аналитические показатели и экотоксикологическая ситуация в районах исследований. Параметры концентраций ТХДД и суммы токсических эквивалентов для ключевых конгенов ПХДД/ПХДФ (WHO-TEQ) в пробах почв, донных отложений, рыб и биосред человека

на видовые особенности, но и историю создания и эксплуатации водоема, время его возможного зарыбления, локальные особенности кормовой базы рыб.

С использованием U-критерия Манна-Уитни показаны достоверные различия значений WHO-TEQ между выборками ($p \leq 0,05$). Близкие значения этих параметров в тканях рыб и грудного молока мы отнесли к совпадению.

В ряду: почвы; донные отложения; ткани рыб; цельная кровь, грудное молоко и плацента человека различия между min и max значениями суммарной токсичности (WHO-TEQ) составляли 425; 135; 18 и 12, 7

и 9 раз соответственно. Мозаичность вариант внутри одной выборки проб существенно влияла на однозначность оценки состояния окружающей среды по химическим нормативам ее качества. Например, в выборке проб почвы количество вариант с значениями на уровне \leq ПДК (для России принята на уровне 0,33 мкг/г [15]) встречалось в 41% случаев, тогда как варианты со значениями концентраций, превышающими ПДК — в 59% случаев. Применение статистического метода пробит-анализа к полученным нами данным позволило учесть эту мозаичность [16]. При этом средние значения WHO-TEQ во вьетнамских пробах примерно втрое превышали значения ПДК для почвы. Одновременно с диоксинами в почвах некоторых территорий эоцида выявлены и другие опасные для здоровья человека ксенобиотики, включая ДДТ и его метаболиты, ПХБ, хлорфенолы, нефтепродукты [5], способные вносить вклад в проявления эффектов интоксикации.

Соотношение средних значений суммарной токсичности ДСЭ в тканях рыб и донных отложениях составляло $\approx 0,3$, указывая на возможность биоаккумуляции этих веществ даже при малых уровнях их содержания в среде обитания. Сопоставимый уровень биоаккумуляции этих веществ во Вьетнаме отмечали и ранее — в условиях экспозиции домашних животных и птиц [1, 5, 13].

По содержанию ТХДД биопробы человека можно расположить в следующей последовательности: сыворотка крови \leq плацента \leq грудное молоко. Присутствие ДСЭ, и в первую очередь ТХДД, в плаценте предполагает реальную возможность трансплацентарного переноса этих веществ и экспозицию плода начиная с самых ранних периодов онтогенеза.

Закономерности переноса экотоксикантов (на примере тяжелых металлов Cu, Zn, Cd, Pb) в цепочке «мать–плацента–плод» в условиях хронической экспозиции природных популяций млекопитающих (на примере мелких грызунов) впервые всесторонне оценены в работе [17]. В отношении ДСЭ эти аспекты экотоксико- и токсикокинетики в условиях натурального эксперимента практически не разрабатывались. Законодательные документы Вьетнама не позволяли нам получить разрешения, необходимые для выполнения подобного рода работ. По этой причине для всех обследованных нами детей, родители которых рождены и/или проживали на территориях эоцида с раннего детства, мы допустили возможность экспонирования малыми дозами ДСЭ, начиная с внутриутробного периода развития.

Следует признать, что пока затруднительна дифференцированная оценка последствий негативного влияния на репродуктивное здоровье женщин и здо-

ровье детей (в результате накопления и переноса ДСЭ по цепи «мать–плацента–плод») относительно вызываемых этими веществами токсических изменений в плаценте и в организме матери (тяжесть течения ДП), поэтому мы обратились к косвенным свидетельствам.

Как стало ясно в последние годы, загрязнение плаценты ТХДД может стимулировать синтез цитокинов в сторону усиления провоспалительных процессов и, как следствие, способствовать возникновению проблем на уровне плацентарного барьера [18]. Ранее мы отмечали активное влияние тяжести течения ДП у женщин военного и первого послевоенного поколения на рост встречаемости выкидышей [6, 11]. В настоящем исследовании мы сравнили возраст наступления менархе у женщин-матерей в нескольких обследованных группах из второго и третьего послевоенных поколений на территориях эоцида. Для того чтобы иметь возможность достоверно сопоставить между собой сходные по возрасту выборки из разных провинций, разделили обследованных в провинции Куангчи женщин на две группы относительно времени вступления в брачные отношения (до 1991 года — КЧ старшая, после него — КЧ младшая). Оказалось, что на территориях эоцида время полового созревания смещено в старшие возрастные группы (рис. 2).

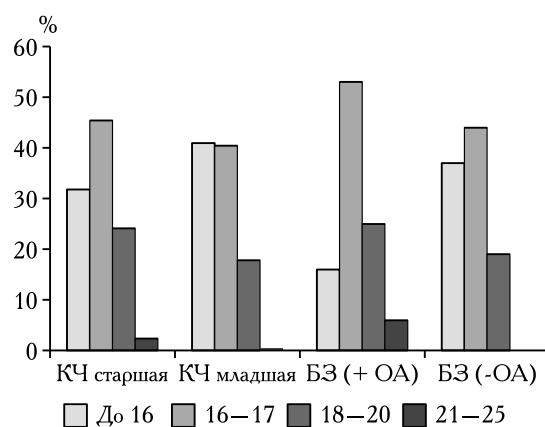


Рис. 2. Встречаемость женщин с разными сроками наступления менархе среди разных групп риска экспозиции в двух провинциях Вьетнама. По оси абсцисс — возраст наступления менархе, по оси ординат — процент встречаемости.

Примечание: БЗ — провинция Биньзюнг, КЧ — провинция Куангчи, ОА — Оранжевый агент.

Вероятность нарушения у женщин регулярности циклических процессов и смещения возрастных их особенностей рассматривают и в других ситуациях с загрязнением территории ДСЭ, например, после аварии в Севезо [19]. Изучение функциональных характеристик женщин в других провинциях Вьетнама продемонстрировало влияние локальных

особенностей на получаемые результаты, что предполагает необходимость дальнейших исследований.

Присутствие ДСЭ в грудном молоке свидетельствует о реальной возможности их попадания в организм новорожденных в период грудного вскармливания. Отдаленные последствия такой экспозиции малыми дозами пока не оценены. Сознвая, что выполнение этих работ имеет существенные ограничения по количеству накопленных наукой фактов и наблюдений, мы,

2. Особенности здоровья и развития детей на территориях экоцида. Вероятность проявления ДСЭ токсических свойств в рассмотренных условиях экспозиции отражали индикаторные показатели ДП, обоснованно выбранные для ее характеристики [4, 5, 6, 11, 21, 22].

Встречаемость выкидышей и уровень ВМГВ на ребенка оказались на территориях экоцида достоверно выше контрольных значений (табл. 3).

Таблица 3

Встречаемость выкидышей и челюстно-лицевых аномалий развития на территориях экоцида и контрольных территориях

Изучаемые показатели		Территории экоцида	Контрольные территории	р	
Выкидыши (на 1000 беременностей, среднее и ДИ _{0,95})		107 (92–122)	75 (67–84)	<0,05	
Челюстно-лицевые аномалии развития	аномалии роста зубов, %	29,2	20,2	<0,001	
	высокое нёбо, %	39,3	35,3	<0,001	
	дисплазия	верхней челюсти, %	2,8	0,9	<0,01
		нижней челюсти, %	15,7	14,0	

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

тем не менее, условно осуществили их в качестве некоей модели для развития в перспективе подобных исследований. При этом полагали, что разработка закономерностей передачи ДСЭ в цепочке «организм матери–грудное молоко–новорожденный» может привести к интересным для науки и практики заключениям. В расчетах использован предложенный С. С. Юфитом методический прием [20].

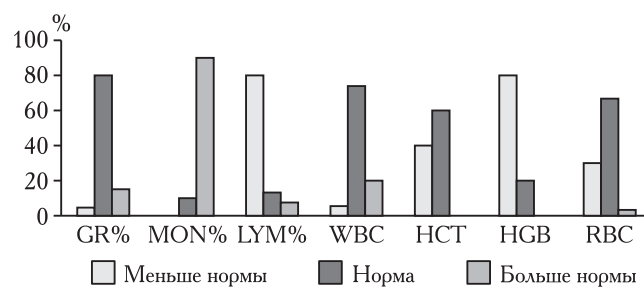
Если оценочно принять содержание жиров в женском молоке равным 4%, а концентрацию в нем диоксинов на уровне 0,07 пг/г (70 фемтограмм/г, табл. 2), то при суточном потреблении гипотетическим шестимесячным ребенком массой 7 кг до 1000 г молока в его организм может попасть 0,04 пг (40 фг) этих загрязнителей. Важно заметить, что традиции сельского населения Вьетнама допускают кормление детей грудным молоком до 3 лет, что предполагает увеличенный срок лактационной экспозиции. В России допустимая суточная доза (ДСД — количество токсического вещества, поступающего в организм в течение суток и не причиняющего видимого вреда) ДСЭ приравнена к 10 пг/кг в день, в США — к 6,4 фг/кг в день. Поскольку не созданы нормативы качества ДСД для различных возрастных групп, при нормировании качества съеденного ребенком материнского молока мы вынужденно опирались только на эти данные. Оказалось, что рассматриваемый нами гипотетический ребенок ежедневно может получать около 0,004 ДСД по нормам России и около 6,25 ДСД по нормам США.

Потери плода зарегистрированы как в первой, так и во второй половине беременности. Специфических форм патологии развития не отмечено. В выборках детей из разных групп риска выявлены единичные случаи пороков сердца, почек, опорно-двигательного аппарата. Среди зарегистрированных врачами-генетиками ВМГВ преимущественно отмечены подтвержденные врачом-стоматологом челюстно-лицевые аномалии (K07 по МКБ10) [5]. Высокого уровня встречаемости ВМГВ со стороны других частей тела не диагностировано. Следует заметить, что более высокая встречаемость ВМГВ отмечена среди обследованных мальчиков [5, 8, 9].

Механизмы и закономерности формирования этих эффектов мы связываем с особенностями токсикокинетики ДСЭ в организме матери и, в первую очередь, параметрами переноса от матери в организм плода и ребенка. Показатели, обоснованно отражающие эффекты интоксикации во взаимосвязи с каждым из таких параметров, пока не созданы. Поэтому мы вынужденно обратились к косвенным свидетельствам этого влияния. Установлено подавление синтеза дегидроэпандростерона у вьетнамских детей, потреблявших загрязненное ДСЭ материнское молоко, выявлены связи между отклонением двигательной и познавательной активности вьетнамских младенцев и повышенным суточным поступлением ТХДД с материнским молоком [23, 24]. На нескольких вьетнамских выборках нами были полу-

чены свидетельства гормоноподобной активности факторов загрязненной диоксинами окружающей среды [6, 8, 9]. На территориях экоцида мы отметили изменения ряда существенных в этом отношении параметров: прирост встречаемости женского гипогонадизма (8,5% против 4,9% в контроле); сдвиг возраста полового созревания девочек (до 31% случаев менархе после 18 лет против 19% в контроле, см. рис. 2); повышение частоты встречаемости нерегулярных месячных циклов (до 37% против 20% в контрольных выборках).

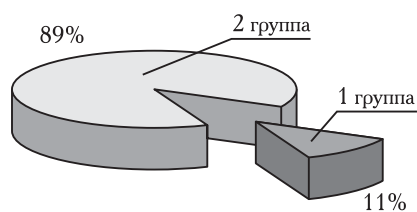
По показателям здоровья и реактивности организма выборка детей в возрасте 6–11 лет, рожденных и проживающих на территории экоцида, была неоднородной (рис. 3). Первую группу детей (11%) характеризовали обычный для изучаемого региона уровень



а

Индекс массы тела ($M \pm \delta$)	ДСЭ	Контроль
Мальчик	14,0 ± 0,4*	15,3 ± 0,4
Девочки	14,2 ± 0,4*	14,9 ± 0,3

б



в

Рис. 3. Показатели здоровья в группе детей 6–10 лет, проживающих на территориях экоцида (на примере провинции Куангчи). Встречаемость индивидуумов с измененными относительно нормы параметрами: а — лейкоцитов (WBC, абсолютное содержание), лимфоцитов (LYM), моноцитов (MON), гранулоцитов (GR); содержания эритроцитов (RBC, абсолютные значения), концентраций гемоглобина (HGB) и гематокрита (HCT); б — параметры ИМТ (индекс Кетле, среднее ± Ст. От.); в — эпикриз о состоянии здоровья детей.

физического и умственного развития; отсутствие анатомических, функциональных или морфофункциональных отклонений; редкая встречаемость (не более 1 раза в год) и непродолжительное течение (не более 5 суток) инфекционных заболеваний (кроме малярии); нормальные значения параметров общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи.

Вторую группу (89%) представляли дети, у которых выявлены различные формы функциональных и/или морфофункциональных отклонений; сниженные значения индекса массы тела (ИМТ); частая встречаемость (более 2 раз в год) и длительное течение (более 5 суток) острых инфекционных заболеваний (помимо малярии); отклонения от локальной нормы параметров клинического анализа крови (рис. 3).

Подобные изменения здоровья и реактивности детского организма являются довольно частым свидетельством последствий интоксикации под влиянием веществ, нарушающих работу внутренних регуляторов — эндокринных и гормональных механизмов, способных также изменять функциональное состояние и активность генома.

Надежно регистрируемыми последствиями такой интоксикации и изменений реактивности организма, а также вероятных канцерогенных событий являются внутриклеточные и клеточные эффекты, включая изменения активности и экспрессии генов, репликации и репарации ДНК, изменения стабильности генетического материала (повышение уровня обмен сестринских хроматид, аберраций, появление микроядерных, двуядерных и полиплоидных клеток), нарушения баланса пролиферации и гибели клеток. Более того, накоплено достаточно методических оснований для использования биомаркеров внутриклеточных процессов для регистрации и прогнозирования эффектов на уровне целого организма.

Цитогенетические и кариологические показатели в буккальных эпителиоцитах детей на территориях экоцида были достоверно изменены относительно контроля [10]. Повышенный уровень цитогенетических нарушений (протрузий и межъядерных мостов) часто сопровождался значимым повышением интенсивности пролиферации, а в ряде случаев — изменениями интенсивности апоптоза. Около 80% детей оказались носителями цитогенетически аномальных клеток, что вдвое превышало уровень в группе сравнения. При этом клетки с микроядрами встречались у 40% детей, против 13,2% в контрольном районе. Заметим, что усиление деструктивных процессов свидетельствует об интенсивной работе перекисных механизмов и повышении вероятности гиперплазии. Считается, что при усилении воздействия даже обычных нагрузок или стрессовых факторов это может активно сказаться на состоянии здоровья.

Для проверки этой гипотезы изучили влияние условий труда на параметры цитогенетического статуса населения территорий экоцида и контрольных им регионов в выборках курящих мужчин, которые по возрасту соответствовали отцам обследованных

нами детей и уже могли [7] получить ДСЭ с материнским молоком. Каждая выборка была разделена на две группы — одна состояла из крестьян, имеющих интенсивные контакты с удобрениями, пестицидами и животными, другая — из работников органов администрации и управления (включая организации образования, торговли и т. п.), которые таких контактов в анамнезе не имели. Установлено, что только на территориях экоцида изменения анализируемых показателей буккального и назального эпителия в худшую сторону были достоверно связаны с увеличением интенсивности физического труда и влияния производственных факторов риска (табл. 4). Длительность проживания мужчин на загрязненной диоксинами территории и возраст только усугубляли наблюдаемые клеточные эффекты [12], прежде всего — дезадаптогенные, отмечаемые нами и ранее [6, 21, 22]. В контрольных выборках таких закономерностей не отмечено.

Выявленные особенности отражают изменения структурно-функциональных характеристик ткани слизистой оболочки у обследованных жителей и могут свидетельствовать о вероятности подобных отклонений и в других тканях. Прежде всего, это касается временных соотношений и интенсивности процессов пролиферации и гибели клеток (включая передачу внутри- и межклеточных сигналов и вероятность трансформации), а также множественных эффектов влияния интоксикации ДСЭ и другими ксенобиотиками на реактивность отдельных клеток, их способность к репарации повреждений, синтетические и функциональные особенности, энергетические и адаптационные возможности. Все эти процессы задействованы в механизмах системных нарушений, приводящих к развитию на территории экоцида ДП, которая, прежде всего, характеризуется феноменом «ускоренного старения» [4, 6]. И поэтому наблюдаемые нарушения резистентности внутриклеточного гомеостаза обоснованно рассматривают как закономерные ее проявления [11, 22].

Возникновение и механизмы влияния таких нарушений на особенности формирования ДП, по нашему мнению [6, 21, 22], связаны с хронической активацией накопленными организмом диоксинами системы специфических диоксиновых рецепторов (AhR), их взаимодействием с чувствительными к ксенобиотикам элементами ДНК и последующей интенсивной экспрессией и/или ингибированием множества зависимых от комплекса AhR+ДСЭ генов. Очевидно, что последующие изменения белкового и гормонального пула, возникновение сигнальных конфликтов способствуют каскадным изменениям регуляции внутри- и межклеточных взаимодействий, приводят к дисба-

лансу процессов пролиферации и гибели клеток, их гиперплазии и/или трансформации. Бесспорно, видо-, гено-, тканеспецифические и возрастные особенности клеток и организма в целом будут влиять на результирующие особенности индивидуально формируемой патологии. В настоящее время закономерности этих процессов активно исследуются, особенно в отношении соединений, способных нарушать работу механизмов эндокринной системы [25].

Важно отметить, что полученные нами данные о проявлении ДП у современного поколения жителей загрязненных ДСЭ территорий неплохо согласуются с результатами работ других исследовательских групп во Вьетнаме. Например, опубликованные вьетнамскими и японскими участниками международных программ данные [23, 24] свидетельствуют о достаточно широко распространенных на загрязненных ДСЭ территориях признаках изменений и/или отставания детей в развитии. Так, с высоким содержанием ТХДД в грудном молоке 153 вьетнамских женщин ($\geq 3,5$ пг/г липидов) связывают значимо более высокие баллы по шкале оценки аутизма у их детей (в тесте Бэйли для оценки нейродегенеративных нарушений — Autism Spectrum Rating Scale, Bayley III) [23]. Параллельно отмечена прямая корреляция более высокого (по сравнению с контролем) содержания ТХДД в грудном молоке современных вьетнамских женщин из загрязненных ДСЭ районов и повышенного уровня нестабильности их генома [26].

Очевидно, что индивидуальную предрасположенность к инициации средовыми факторами патологических процессов и отставание в развитии будут определять наследственные характеристики организма, его генетический, эпигенетический и фенотипический (метаболический) полиморфизм. Большое значение будут иметь гены, участвующие в ответах на ДСЭ. Прежде всего, это касается полиморфных генов биотрансформации ксенобиотиков, а также генов системы диоксинового рецептора (AhR), участвующего в контроле иммунного ответа, клеточного цикла и апоптоза, причем тканеспецифично и зависимо от сценария воздействия и стадии онтогенеза. Более того, изменения экспрессии в ответ на введение ТХДД зарегистрировано для множества генов [27 и др.], а комбинации полиморфных их вариантов весьма разнообразны для разных популяционных групп. Все это еще только предстоит исследовать и оценить в аспекте проблем мониторинга риска для здоровья населения, привносимого даже малыми концентрациями диоксинов из состава ксенобиотического профиля окружающей среды.

Заключение. Изучение особенностей проявлений ДП у современных жителей территорий экоцида во

Таблица 4

Особенности значимых изменений в буккальных и назальных эпителиоцитах среди выборки курящих мужчин на территории экоцита (провинция Биньзюнг) в сравнении с контрольной группой (среднее \pm ст. ошибка среднего)

Исследуемые показатели	Контрольные территории (СМ, контроль)		Территории экоцита (ВМ, экспозиция ДСЭ)		Значимость различий, р и направленность изменений при экспозиции ДСЭ	
	СМ, управленцы, n=27	СМ, крестьяне, n=8	ВМ, управленцы, n=17	ВМ, крестьяне, n=7	р, управленцы, СМ/ВМ	р, крестьяне, СМ/ВМ
Буккальные эпителиоциты, индекс цитогенетических повреждений (на 1000 клеток)						
Сумма клеток с протрузиями и микродрами	2,96 \pm 0,43	4,00 \pm 1,36	2,59 \pm 1,27	2,00 \pm 0,72	0,06	0,41
Буккальные эпителиоциты, показатели ранней стадии деструкции ядра (на 1000 клеток)						
Перинуклеарные вакуоли	9,63 \pm 1,80	8,25 \pm 2,78	3,65 \pm 0,98	3,29 \pm 1,15	0,02* \downarrow	0,11
Повреждения ядерной мембраны	55,26 \pm 13,22	39,50 \pm 19,05	92,82 \pm 14,40	120,14 \pm 33,27	0,02* \uparrow	0,05* \uparrow
Конденсация хроматина	250,0 \pm 26,59	231,88 \pm 52,71	120,35 \pm 19,22	91,43 \pm 26,45	0,00*** \downarrow	0,04* \downarrow
Ранний кариолизис	313,15 \pm 38,72	295,13 \pm 52,44	419,35 \pm 29,77	367,86 \pm 48,71	0,02* \downarrow	0,30
Буккальные эпителиоциты, показатели поздней стадии деструкции ядра (на 1000 клеток)						
Пикноз	29,04 \pm 4,12	51,38 \pm 8,22	27,41 \pm 4,44	16,57 \pm 5,27	0,86	0,01** \downarrow
Поздний кариолизис	79,11 \pm 18,10	75,63 \pm 30,89	234,47 \pm 30,53	295,14 \pm 86,60	0,00*** \uparrow	0,04* \uparrow
Суммарный показатель поздней деструкции ядра	135,93 \pm 18,41	173,00 \pm 38,79	278,59 \pm 31,61	334,00 \pm 85,88	0,00*** \uparrow	0,11
Назальные эпителиоциты, показатели деструкции ядра (на 1000 клеток)						
Конденсация хроматина	68,89 \pm 6,76	104,25 \pm 10,87	92,53 \pm 10,79	98,14 \pm 21,30	0,05* \uparrow	0,91
Поздний кариолизис	11,52 \pm 1,94	11,63 \pm 3,68	22,12 \pm 3,25	23,71 \pm 5,94	0,00*** \uparrow	0,12
Суммарный показатель поздней деструкции ядра	26,00 \pm 2,82	32,13 \pm 6,91	38,94 \pm 4,12	44,57 \pm 8,30	0,02* \uparrow	0,17

Примечание: ДСЭ — диоксинсодержащие экоотоксиканты; СМ — контрольная деревня Chanh Mu; ВМ — загрязненная деревня Binh Mu.

Вьетнаме во взаимосвязи с показателями экотоксико- и токсикокинетики ДСЭ наглядно продемонстрировало распределение наиболее опасных представителей этой группы веществ (в первую очередь ТХДД) между абиотическими компонентами среды и живыми организмами; накопление их в тканях человека и активную элиминацию с грудным молоком. Наличие ДСЭ в грудном молоке и плаценте обеспечивает хроническую экспозицию человека малыми дозами этих суперэкоотоксикантов начиная с самых ранних периодов онтогенеза. Учеть риски этого влияния современными методами нормирования качества окружающей среды и оценки риска здоровью населения затруднительно. Требуется серьезно расширять представления о закономерностях процессов токсикокинетики ДСЭ в условиях хронической экспозиции организма их малыми дозами (концент-

рациями), а также особенностях их влияния на организм в различные периоды онтогенеза.

Обоснованно выделены показатели, отражающие патологические процессы и состояния, возникшие у современного населения территорий экоцида в условиях хронической экспозиции малыми дозами (концентрациями) ДСЭ. Благодаря этому появилась реальная возможность направленного поиска аналогичных показателей для населения сходно загрязненных территорий (в первую очередь в России), разработки патогенеза ДП методами натурно-экспериментального моделирования на животных.

Благодарности

В статье использован ряд материалов, полученных при финансовой поддержке из гранта РГНФ № 14-06-00726. РНФ № 145000029 (частичная обработка материала).

Литература

1. Софронов Г. А., Румак В. С., Лазаренко Д. Ю. Экоотоксикокинетика и экоотоксикодинамика токсичных химических веществ в условиях тропиков // Медицинский академический журнал. — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 183–190.
2. Безель В. С. Основы экологической токсикологии // Общая токсикология / Под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова. — М.: Медицина, 2002. — С. 545–586.
3. Моисеенко Т. И., Шалабодов А. Д., Гашиев С. Н., Соромотин А. В. Экоотоксикология: История становления и значение в решении практических задач нормирования загрязнения // Вестник Тюменского государственного университета. — 2011. — № 12. — С. 6–16.
4. Епифанцев А. В., Румак В. С., Софронов Г. А., Нго Тхань Нам. Диоксиновая патология. Клинические проявления и основы патогенеза // Инф. вып. ВИНТИ № 8. — М.: ВИНТИ, 2003. — С. 48–85.
5. Окружающая среда и здоровье человека в загрязненных диоксинами регионах Вьетнама / Ред. В. С. Румак, Д. С. Павлов, Г. А. Софронов. — М.: Товарищество научных изданий КМК, 2011. — 271 с. http://www.sevin.ru/departament/Environment_and_Human_Health_2011.pdf
6. Позняков С. П., Румак В. С., Софронов Г. А., Умнова Н. В. Диоксины и здоровье человека. Научные основы выявления диоксиновой патологии / Под ред. Д. С. Павлова, Г. А. Софронов. — СПб.: Наука, 2006. — 274 с.
7. Отдаленные биологические последствия войны в Южном Вьетнаме / ред. С. Н. Шилова, В. Е. Соколов. — М., 1996. — 239 с.
8. Жученко Н. А., Умнова Н. В., Румак В. С., Ревазова Ю. А., Сидорова И. Е., Хрипач Л. В., Лазаренко Д. Ю., Софронов Г. А. Врожденные морфогенетические варианты и генетический полиморфизм системы детоксикации ксенобиотиков у детей из загрязненных диоксинами районов в южном Вьетнаме // Вестник РАМН. — 2006. — № 7. — С. 3–10.
9. Софронов Г. А., Бочков Н. П., Умнова Н. В., Румак В. С., Жученко Н. А., Лазаренко Д. Ю., Хоанг Ань Туэт. Эколого-генетические проявления диоксиновой патологии // Медицинский академический журнал. — 2006. — № 1. — С. 163–173.
10. Сычева Л. П., Можаяева Т. Е., Умнова Н. В., Жученко Н. А., Ву Хонг Зиеп, Хоанг Ань Туэт. Цитогенетические и другие кариологические показатели в эксфолиативных буккальных клетках вьетнамских детей из района применения диоксинсодержащих гербицидов // Вестник РАМН. — 2008. — № 1. — С. 19–23.
11. Умнова Н. В., Румак В. С., Х. А. Туэт, Софронов Г. А. Эколого-генетические проявления отдаленных медицинских последствий применения военных фитотоксикантов во Вьетнаме // Диоксины — суперэкоотоксиканты XXI века. Инф. вып. ВИНТИ № 8. — М.: ВИНТИ, 2003. — С. 85–99.
12. Sycheva L. P., Umnova N. V., Kovalenko M. A., Zhurkov V. S., Shelepchikov A. A., Roumak V. S. Dioxins and cytogenetic status of villagers after 40 years of agent Orange application in Vietnam // Chemosphere. — 2016. — Vol. 144. — P. 1415–1420.
13. Бродский Е. С., Шелепчиков А. А., Фешин Д. Б., Румак В. С., Умнова Н. В., Кузнецов А. Н., Чинь Кхак Шау, Нгуен Суан Чыонг, Павлов Д. С. Современный уровень диоксинового загрязнения Вьетнама в районах массированного распыления Оранжевого агента // Доклады Академии наук. — 2009. — Т. 429, № 3. — С. 425–429.
14. Белов Д. А., Румак В. С., Турбабина К. А., Умнова Н. В. Модель депозитария данных, востребованных методологией изучения экотоксикологической ситуации на загрязненных суперэкоотоксикантами территориях // Сборник мат.-лов. конф. «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии». III Международная научная Интернет-конференция (Казань, 25 сентября 2014 г.). Сервис виртуальных конференций Рах Grid; сост. Синяев Д. Н. — Казань: ИП «Синяев Д. Н.», 2014. — С. 18–24.

15. Стойкие органические загрязнители. Управление риском воздействия на окружающую среду и здоровье населения / Под ред. Б. Н. Филатова. — Волгоград: ФМБА, 2013. — 180 с.
16. Лошадкин Н. А., Гладких В. Д., Голленков В. А., Сеницын А. Н., Дарыина Л. В., Буланова Л. П. Пробит-метод в оценке эффектов физиологически-активных веществ при низких уровнях воздействия // Российский химический журнал. — 2002. — Т. XLVI, № 6. — С. 63–69.
17. Мухачева С. В., Безель В. С. Тяжелые металлы в системе мать-плацента-плод у рыжей полевки в условиях загрязнения среды выбросами медеплавильного комбината // Экология. — 2015. — № 6. — С. 444–453.
18. Peltier M. R., Arita Y., Klimova N. G., Gurzenda E. M., Koo H. C., Murthy A., Lerner V., Hanna N. J. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) enhances placental inflammation // *Reprod. Immunol.* — 2013. — Vol. 98, № 1–2. — P. 10–20.
19. Eskenazi B., Warner M., Marks A. R., Samuels S., Gerthoux P. M., Vercellini P., Olive D. L., Needham L., Patterson D. G. Jr., Mocarelli P. Serum Dioxin Concentrations and Age at Menopause // *Environ. Health Perspect.* — 2005. — Vol. 113, № 7. — P. 858–862.
20. Юфим С. С. Диоксины в грудном молоке // Биология. — 2002. — № 9 (640). — С. 4–5. https://bio.1september.ru/view_article.php?ID=200200904.
21. Румак В. С., Умнова Н. В., Софронов Г. А., Павлов Д. С. Молекулярная токсикология диоксинов. — СПб.: Наука, 2013. — 63 с.
22. Румак В. С., Умнова Н. В., Софронов Г. А. Молекулярные и клеточные аспекты токсичности диоксинов // Вестник РАМН. — 2014. — № 3–4. — С. 77–84.
23. Nishijo M., Pham T. T., Nguyen A. T., Tran N. N., Nakagawa H., Hoang L. V., Tran A. H., Morikawa Y., Ho M. D., Kido T., Nguyen M. N., Nguyen H. M., Nishijo H. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in breast milk increases autistic traits of 3-year-old children in Vietnam // *Mol. Psychiatry.* — 2014. — Vol. 19, № 11. — P. 1220–1226.
24. Tai P. T., Nishijo M., Anh N. T., Maruzeni S., Nakagawa H., Van Luong H., Anh T. H., Honda R., Kido T., Nishijo H. Dioxin exposure in breast milk and infant neurodevelopment in Vietnam // *Occup. Environ. Med.* — 2013. — Vol. 70, № 9. — P. 656–662.
25. Сергеев О. В., Сперанская О. А. Вещества, нарушающие работу эндокринной системы: состояние проблемы и возможные направления работы. — Самара: ООО «Издательство Ас Гард», 2014. — 35 с.
26. Suzuki H., Kido T., Okamoto R., Nhu D. D., Nishijo M., Nakagawa H., Tawara K., Horikawa H., Sato Y., Dung P. T., Thom L. H., Hung N. N. The relationship between dioxin congeners in the breast milk of Vietnamese women and sister chromatid exchange // *Int. J. Mol. Sci.* — 2014. — Vol. 15, № 5. — P. 7485–7499.
27. Puga A., Ma C., Marlowe J. L. The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathways // *Biochem. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 77, № 4. — P. 713–722.

References

1. Sofronov G. A., Roumak V. S., Lazarenko D. Ju., *Med. Akad. Zhurn.*, 2010, vol. 10, No. 4. 183–190.
2. Bezel' V. S. *Obshhaya toksikologiya*, pod red. B. A. Kurljandskii, V. A. Filov, Moscow: Medicina, 2002, pp. 545–586.
3. Moiseenko T. I., Shalabodov A. D., Gashev S. N., Soromotin A. V., *Vestnik Tjumenskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2011, No. 12, pp. 6–16.
4. Epifantsev A. V., Roumak V. S., Sofronov G. A., Ngo Than' Nam, *Dioksiny — superjekotoksikanty XXI veka. Inf. Vyp. VINITI No. 8*, Moscow: VINITI Press, 2003, pp. 48–85.
5. *Okruzhajushhaya sreda i zdorov'e cheloveka v zagriznennykh dioksinami regionah V'etnama*, pod red. V. S. Rumak, D. S. Pavlov, G. A. Sofronov, Moscow: Tovarishestvo nauchnyh izdanij KMK. 2011. 271 p. Available at: http://www.sevin.ru/departament/Environment_and_Human_Health_2011.pdf
6. Poznjakov S. P., Roumak V. S., Sofronov G. A., Umnova N. V. *Dioksiny i zdorov'e cheloveka. Nauchnye osnovy vyjavlenija dioksinovoj patologii*, ed. Pavlov D. S., Sofronov G. A., St. Petersburg, Nauka, 2006, 274 p.
7. *Otdalennye biologicheskie posledstviya vojny v Juzhnom V'etname*, pod red. S. N. Shilova, V. E. Sokolov, Moscow, 1996, 239 p.
8. Zhuchenko N. A., Umnova N. V., Roumak V. S., Revazova Ju. A., Sidorova I. E., Hripach L. V., Lazarenko D. Ju., Sofronov G. A., *Vestnik RAMN*, 2006, No. 7, pp. 3–10.
9. Sofronov G. A., Bochkov N. P., Umnova N. V., Roumak V. S., Zhuchenko N. A., Lazarenko D. Ju., Hoang Anh Tuyet, *Med. Akad. Zhurn.*, 2006, No. 1, pp. 163–173.
10. Sycheva L. P., Mozhaeva T. E., Umnova N. V., Zhuchenko N. A., Vu Hong Ziep, Hoang An' Tuet, *Vestnik RAMN*, 2008, No. 1, pp. 19–23.
11. Umnova N. V., Roumak V. S., Tuet H. A., Sofronov G. A. *Dioksiny — superjekotoksikanty XXI veka» [Dioxins — super ecotoxicants of the XXI century]. Inf. Vyp. VINITI No. 8 [Issue of Russian Institute for Scientific and Technical Information (VINITI)]*, Moscow: VINITI Press, 2003, pp. 85–99.
12. Sycheva L. P., Umnova N. V., Kovalenko M. A., Zhurkov V. S., Shelepchikov A. A., Roumak V. S., *Chemosphere*, 2016, vol. 144, pp. 1415–1420.
13. Brodskij E. S., Shelepchikov A. A., Feshin D. B., Roumak V. S., Umnova N. V., Kuznetsov A. N., Trinh Khak Sau, Nguyen Xuan Truong, Pavlov D. S., *Doklady Akademii nauk*, 2009, vol. 429, No. 3, pp. 425–429.

14. Belov D. A., Rumak V. S., Turbabina K. A., Umnova N. V., *Sbornik mater. konf. «Matematicheskoe i komp'yuternoe modelirovanie v biologii i himii». III Mezhdunarodnaja nauchnaja Internet-konferencija (Kazan', 25 sentjabrja 2014)*. Servis virtual'nyh konferencij Pax Grid; sost. Sinjaev D. N., Kazan': Sinjaev D. N. Press, 2014, pp. 18–24.
15. *Stojkie organicheskie zagriznители. Upravlenie riskom vozdeystvija na okruzhajushhiju sredu i zdorov'e naselenija*, pod red. B. N. Filatov, Volgograd, FMBA, 2013, 180 p.
16. Loshadkin N. A., Gladkih V. D., Goldenkov V. A., Sinicyn A. N., Dar'ina L. V., Bulanova L. P. *Rossiiskij himicheskij zhurnal*, 2002, vol. XLVI, No. 6, pp. 63–69.
17. Muhacheva S. V., Bezel' V. S., *Ekologija*, 2015, № 6, S. 444–453.
18. Peltier M. R., Arita Y., Klimova N.G., Gurzenda E. M., Koo H. C., Murthy A., Lerner V., Hanna N. J., *Reprod. Immunol.*, 2013, vol. 98, No. 1–2, pp. 10–20.
19. Eskenazi B., Warner M., Marks A. R., Samuels S., Gerthoux P. M., Vercellini P., Olive D. L., Needham L., Patterson D. G. Jr., Mocarelli P., *Environ. Health Perspect*, 2005, vol. 113, No. 7, pp. 858–862.
20. Jufit S. S. *Biologija*, 2002, No. 9 (640), pp. 4–5.
21. Roumak V. S., Umnova N. V., Sofronov G. A., Pavlov D. S. *Molekuljarnaja toksikologija dioksinov*, SPb.: Nauka, 2013, 63 p.
22. Roumak V. S., Umnova N. V., Sofronov G. A. *Vestnik RAMN*, 2014, No. 3–4, pp. 77–84.
23. Nishijo M., Pham T. T., Nguyen A. T., Tran N. N., Nakagawa H., Hoang L. V., Tran A. H., Morikawa Y., Ho M. D., Kido T., Nguyen M. N., Nguyen H. M., Nishijo H., *Mol. Psychiatry*, 2014, vol. 19, No. 11, pp. 1220–1226.
24. Tai P. T., Nishijo M., Anh N. T., Maruzeni S., Nakagawa H., Van Luong H., Anh T. H., Honda R., Kido T., Nishijo H., *Occup. Environ. Med.*, 2013, vol. 70, No. 9, pp. 656–662.
25. Sergeev O. V., Speranskaja O. A. *Veshhestva, narushajushhie rabotu jendokrinnoj sistemy: sostojanie problemy i vozmozhnye napravlenija raboty*, Samara: OOO «Izdatel'stvo As Gard», 2014, 35 p.
26. Suzuki H. Kido T. Okamoto R. Nhu D.D., Nishijo M. Nakagawa H., Tawara K., Horikawa H., Sato Y., Dung P. T., Thom L. H., Hung N. N., *Int. J. Mol. Sci.* 2014, vol. 15, No. 5, pp. 7485–7499.
27. Puga A., Ma C., Marlowe J. L., *Bioc., hem. Pharmacol.*, 2009, vol. 77, No. 4, pp. 713–722.

Поступила в редакцию: 14.07.2016 г.

Контакт: Румак Владимир Степанович, admin@sevin.ru

Сведения об авторах:

Софронов Генрих Александрович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, профессор кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий Факультета стоматологии и медицинских технологий СПбГУ, научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», председатель ФГБУ «Северо-Западное отделение медицинских наук», Санкт-Петербург;

Румак Владимир Степанович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией «Центр безопасности биосистем» Института проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН (ИПЭЭ РАН) 119071, Москва, Ленинский проспект, д. 33; руководитель Центра безопасности биосистем биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова; e-mail: roumak@mail.ru;

Умнова Наталия Владимировна — доктор биологических наук, в. н. с. Центра безопасности биосистем Института проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН (ИПЭЭ РАН); e-mail: unv2014@mail.ru;

Белов Дмитрий Александрович — научный сотрудник Центра безопасности биосистем Института проблем экологии и эволюции им. А. Н. Северцова РАН (ИПЭЭ РАН); e-mail: d.belov@arhimedlab.com;

Турбабина Ксения Александровна — инженер Центра безопасности биосистем биологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова; e-mail: don.ferri@gmail.com.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 61:001

КОНТИНУУМЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

В. Н. Минеев

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

CONTINUUMS IN CLINICAL MEDICINE

V. N. Mineev

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

© В. Н. Минеев, 2016 г.

Действительность — это неисчерпаемый «континуум разнообразия»
Х. Ортего-и-Гассет (цит. по [1])

Развитие клинической и экспериментальной медицины привело к накоплению фактов, прежде всего, связанных с патогенезом заболеваний, которые становятся базисом для систематизации и обобщения, логического осмысления с последующим формированием новых научных концепций. В обзоре анализируется концепция континуума, которая в медицине отражает, прежде всего, накопление научных знаний о молекулярно-клеточных механизмах возникновения заболеваний, о патогенезе, саногенезе и, несомненно, связана с новыми разработками лекарственных подходов. Рассматриваются как общепризнанный так называемый сердечно-сосудистый континуум, так и различные недавно разработанные концепции (кардиоренальный, кардиопульмональный, аллергологический и другие континуумы). Предлагается понятие «древовидный континуум» для клинической медицины. Подчеркивается, что понимание последовательности, очередности развития патологического состояния в континууме имеет не только теоретический интерес, но и делает вполне естественным и логичным постановку вопроса о наиболее раннем лечении взаимосвязанных заболеваний, а также о своевременной ранней профилактике, включая первичную доклиническую.

Ключевые слова: континуум, клиническая медицина, сердечно-сосудистый континуум, кардиоренальный континуум, кардиопульмональный континуум, аллергологический континуум, древовидный континуум.

Advances in clinical and experimental medicine expand the available evidence related to the pathogenesis of diseases and provide for its systematization, generalization, and logical treatment leading to novel concepts. One of them is the concept of continuum, which involves in medicine the accumulation of knowledge about the molecular and cellular mechanisms of diseases, their pathogenesis, sanogenesis, and of course the development of novel therapeutic approaches. A generally accepted continuum i.e. the cardiovascular one, as well as more recent concepts, such as the cardiorenal, cardiopulmonary, allergologic, and other continuums, are considered. The concept of «arborescent» continuum is suggested for use in clinical medicine to stress that knowing the continuing succession of what occurs in the pathogenesis of a disease is not only important for theory, but also renders it natural and logical to make the onset of treatment of interconnected diseases as early as possible, the same being true for preventive interventions including preclinical measures.

Key words: continuum, clinical medicine, cardiovascular continuum, cardiorenal continuum, cardiopulmonary continuum, allergologic continuum, arberescent continuum.

Развитие клинической и экспериментальной медицины привело к накоплению фактов, прежде всего, связанных с патогенезом заболеваний, которые становятся базисом для систематизации и обобщения, логического осмысления с последующим формированием новых научных концепций.

В 1991 г. V. Drau и E. Braunwald [2] предложили общепризнанную схему сердечно-сосудистого конти-

нуума, представляющего собой цепь связанных между друг с другом событий, начиная от факторов риска и заканчивая развитием тяжелой ХСН и смертельным исходом. Показано, что эта цепь может быть прервана на любом этапе развитием инфаркта миокарда, мозгового инсульта, внезапной смертью.

Обратимся к термину «континуум». Согласно «Современному словарю иностранных слов» (1994),

континуум (лат. *continuum* — непрерывное, сплошное) означает непрерывность, неразрывность явлений, процессов. Это — непрерывно продолжающееся состояние. Этот термин, кстати, давно используется в математике, физике, и, конечно, в философии.

Почему этот термин появился в медицине сравнительно недавно и что он означает? Думается, что появление термина «континуум» в медицине отражает, прежде всего, накопление научных знаний о молекулярно-клеточных механизмах возникновения заболеваний, о патогенезе, саногенезе и, несомненно, связано с новыми разработками лекарственных подходов.

Надо сказать, что, во-первых, использование этого понятия ставит в один ряд различные нозологические единицы, объединенные факторами риска, этиологией, патогенезом.

Во-вторых, понимание последовательности, очередности (или первоочередности, если она существует) развития патологического состояния делает вполне естественной и логичной постановку вопроса о профилактике, включая доклиническую. Таким образом, еще большее значение приобретает разработка первичной профилактики.

Возвращаясь к сердечно-сосудистому континууму, необходимо отметить, что к настоящему времени получено множество данных, которые позволили развить эту концепцию.

Так, в рамках сердечно-сосудистого континуума был предложен, в частности, так называемый **«гипертонический каскад»** сердечно-сосудистого континуума, в котором центральную роль играет собственно артериальная гипертензия и гипертоническое поражение сердца, приводящее в финале к развитию необратимых терминальных изменений, минуя сразу несколько этапов классического континуума [3]. В этом случае сердечно-сосудистый континуум может развиваться по более короткому пути: гипертоническое поражение сердца само по себе является ключевым условием достижения финала сердечно-сосудистого континуума, а атеросклероз и связанные с ним заболевания лишь ускоряют этот процесс [3]. Так, ХСН и фатальные нарушения ритма у больных с артериальной гипертензией могут возникать даже в отсутствие атеросклероза коронарных артерий, ИБС и перенесенного инфаркта миокарда [3].

«Тесная взаимосвязь между состоянием функции почек и поражениями кардиоваскулярной системы в настоящее время считается аксиомой» [4]. При этом авторы [4] подчеркивают, что снижение СКФ является одной из важнейших детерминант сердечно-сосудистого риска. В свою очередь, патология кардиоваскулярной системы способствует развитию повреждений почек [4].

На основе этих представлений сформулирована концепция **кардиоренального континуума**, когда такие основные традиционные (артериальная гипертензия, микроальбуминурия, ожирение, курение, метаболический синдром) и нетрадиционные (системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия) факторы риска ведут к формированию патологии как почек, так и сердечно-сосудистой системы; в свою очередь, заболевания почек и сердца усугубляют друг друга [5].

Авторы [5] подчеркивают, «что раскрытие роли факторов риска открывает перспективы первичной профилактики не только сердечно-сосудистых заболеваний, что уже давно является клиническим стандартом в кардиологии, но и хронической болезни почек». Подчеркивается также, что более глубокое понимание кардиоренальных взаимоотношений позволит преодолеть «терапевтический нигилизм» в отношении больных как с начальной стадией ХБП, так и получающих заместительную почечную терапию [5]. Именно такой подход, по мнению авторов [5], будет способствовать улучшению выживаемости, качества жизни пациентов с различными осложнениями как со стороны почек, так и сердечно-сосудистой системы.

Касаясь концепции кардиоренального континуума, хочется упомянуть интересную, дискуссионную статью «Ренальный континуум: возможно ли обратное развитие ХБП?» [6]. Можно согласиться с автором [6], что обсуждение обратимости ХБП имеет фундаментальный и практический аспект. С научной точки зрения изучается возможность регенерации почечной ткани. В частности, автор [6] приводит исследование, где доказывалось, что возможна тубулярная регенерация, а ее активность во многом определяется фармакологическими средствами [7].

Если понимать термин «континуум» как непрерывность, неразрывность явлений, процессов, отражающих, прежде всего, общность патогенетических механизмов и ведущих к появлению новых состояний или заболеваний, которые захватывают другие органы и системы, то невольно возникает мысль о **«древовидности»** (имеется в виду разветвленность основного стержня, например, сердечно-сосудистого) того или иного континуума. Было чрезвычайно любопытно узнать, что в математике уже существует термин **«древовидный континуум»**. Примером древовидного континуума в клинической медицине может быть появление таких «веточек» на «стволе» кардиоренального континуума, как, например, «сердечно-легочный континуум» [8–11] или «кардиопульмональный континуум» [12].

При исследованиях в рамках сердечно-легочного континуума обращается внимание на патогенетиче-

ские особенности формирования сердечно-сосудистого континуума у больных хронической обструктивной болезнью легких [8], а именно, на развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, которая является ключевым звеном сердечно-сосудистого континуума.

В обсуждаемой работе [8] отмечается, в частности, что частота сочетания ИБС и ХОБЛ у больных, госпитализированных в кардиологическое отделение, составляет 27,7%. При этом отличительными особенностями течения ИБС при ее сочетании с ХОБЛ являются: модификация жалоб (при наличии ХОБЛ у больных ИБС ведущими жалобами являются одышка и сердцебиения, а не классические ангинозные боли), частое развитие различного рода аритмий, длительные эпизоды безболевого ишемии миокарда и увеличение количества острых коронарных событий.

Хроническая обструктивная болезнь легких, по данным автора [8], модифицирует течение атеросклеротического процесса в направлении его большей агрессивности, о чем свидетельствует выраженная дислипидемия у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ, по сравнению с пациентами ИБС, и более тяжелое поражение коронарного русла. Указывается [8] на то, что ремоделирование миокарда у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ начинается с одновременных морфофункциональных изменений левых и правых отделов сердца, направленных в сторону их гипертрофии и дилатации.

Весьма важен вывод автора [8], что характерными особенностями ангиографической морфологии поражения коронарного русла у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ являются выраженное атеросклеротическое поражение коронарных артерий по степени сужений и объему поражения, ассоциированное с высоким риском тромботических осложнений, а также выраженная извитость венечных артерий как проксимальнее, так и дистальнее сужений, обусловленная ремоделированием камер сердца.

Практически важным с лечебных позиций является вывод автора [8] о том, что антиангинальная терапия кардиоселективным β_1 -адреноблокатором бисопрололом больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения и исходной ЧСС более 60 уд/мин, кроме выраженного антиангинального и антиаритмического эффектов, оказывает положительное влияние на основные патогенетические механизмы развития этих заболеваний: нормализует АД, ЧСС и улучшает функцию эндотелия, не влияя при этом на степень бронхиальной обструкции.

Интересный аспект сочетания ХОБЛ и кардиоренального континуума, который, кстати, может рассматриваться как своеобразная «веточка» «древ-

видного» сердечно-сосудистого континуума, обсуждается в работе [10]. Как известно, механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек достаточно универсальны и в значительной степени действуют вне зависимости от этиологии, в связи с этим в настоящее время в клиническую практику введено понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП). По данным авторов, у больных ХОБЛ чаще выявлялись I и III стадии ХБП, у пациентов с сочетанием ХОБЛ и ИБС преобладала III стадия, а у пациентов с ИБС наиболее часто диагностирована II стадия [10].

IV стадию ХБП чаще диагностировали у больных с сочетанием ХОБЛ и ИБС. Авторы [10] рассматривают коморбидность патологии почек (ХБП) и ХОБЛ в рамках кардиоренального континуума, подчеркивая, что это ведет к взаимному отягощению заболеваний.

Место ХОБЛ в развитии сердечно-сосудистого континуума с позиции хронического персистирующего системного воспаления изучено в работе [11]. Полученные данные (исследован липидный спектр, уровень С-реактивного белка и гомоцистеина) [11] свидетельствуют о наличии дисфункции эндотелия и нарушений липидного обмена как у больных с артериальной гипертензией, так и у больных с ХОБЛ, что, по мнению авторов, подтверждает важную патогенетическую роль указанных процессов в развитии и прогрессировании этих заболеваний. Авторы подчеркивают, что эндотелиальная дисфункция при ХОБЛ ассоциируется с кардиоваскулярным риском [11].

К подобному выводу приходят также сотрудники Российского кардиологического НПК [13]: при ХОБЛ создаются благоприятные условия для формирования кардиоваскулярной патологии. Как пишут авторы [13], «Существование сердечно-респираторного континуума является непосредственным участником формирования артериальной гипертензии, атеросклероза и ишемической болезни сердца».

Представляют интерес исследования [14], в которых также в рамках концепции кардиоренального континуума анализируется вклад ХОБЛ в формировании ХБП. Так, интересными и важными были, во-первых, данные о том, что оптимальный уровень расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ по формуле СКД-ЕРІ) имела только $1/10$ часть обследованных больных ХОБЛ, а клубочковая гиперфильтрация выявлялась в два раза чаще, причем у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ выявляли как гиперфильтрацию, так и выраженное снижение СКФ. Авторы [14] полагают, что, вероятно, большую роль в возникновении клубочковой гиперфильтрации как внутривисцерального гемодинамического нарушения у пациентов с ХОБЛ играют пер-

систирующее системное хроническое воспаление, курение, процессы атерогенеза и эндотелиальная дисфункция. Важно, что в группе больных ХОБЛ с нарушением функции почек значимо выше распространенность коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний: артериальной гипертензии и ИБС [14].

Приведем и наши собственные данные, касающиеся участия патологии органов дыхания в кардиоренальном континууме на примере сочетания бронхиальной астмы (БА) и ХБП [15]. Так, при исследовании скорости клубочковой фильтрации при различных вариантах БА нами были обнаружены при аллергическом варианте заболевания достоверные обратные корреляционные связи расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ по формуле СКД-ЕРІ) и проявлениями сердечно-сосудистой патологии, связанной с атеросклерозом (ИБС, артериальная гипертензия). Также достоверная обратная связь обнаружена с уровнем общего холестерина в крови. Все эти корреляционные связи в полной мере отражают кардиоренальный континуум. Кстати, были также выявлены обратные корреляционные связи расчетной скорости клубочковой фильтрации с СОЭ и уровнем фибриногена крови, которые отражают системный воспалительный ответ [15].

Полученные нами данные [15] дают пищу для размышлений, в частности, в решении вопроса о возможном взаимовлиянии патогенетических механизмов, характерных для БА как воспалительного аллергического заболевания, механизмов снижения фильтрационной активности почек на фоне активности процессов, формирующих сердечно-сосудистую патологию.

Идея континуума при исследовании бронхиальной астмы прослеживается в работе [16], в которой оценивали кардиореспираторные отношения, проводили изучение показателей variability сердечного ритма, функцию внешнего дыхания, ЭхоКГ, выявляя, в частности, ремоделирование сердца, количественное определение маркера хронической сердечной недостаточности Nt-proBNP, АПФ в крови.

Так, обнаружено [16], что ремоделирование сердца у больных БА с определенного этапа происходит по определенным закономерностям, что, по мнению авторов, можно определить как кардиореспираторный континуум, причем первым из ключевых этапов является гипертрофия правого желудочка.

Следующим этапом по данным авторов [16] является ремоделирование и развитие хронической сердечной недостаточности. Было показано, что процесс ремоделирования затрагивает не только правые, но и левые отделы сердца. При этом основные патологические детерминанты развития ремоделирова-

ния включают, в частности, тяжесть течения заболевания, бронхиальную обструкцию, легочную гипертензию, активацию симпатико-адреналовой системы и другие факторы.

Интересно, что упомянутые авторы [17] выступили в 2015 году на международной конференции с докладом, в котором ставится вопрос: «Bronchial asthma: is cardiorespiratory continuum?», на который авторы дают утвердительный ответ. Это утверждение основано на целом ряде исследований, наиболее важное из которых — докторская диссертация А. Ю. Рябовой [18]. Автор приводит данные о том, что ремоделирование сердца у больных БА и ХОБЛ происходит по общим закономерностям, на 77% не зависящим от вида заболевания, что можно определить, по его мнению, как кардиореспираторный континуум. В работе приводится возможная цепь событий: БА/ХОБЛ → активация нейрогормонов → ремоделирование правого желудочка (гипертрофия правого желудочка — дилатация правого желудочка) → хроническая сердечная недостаточность. Так как процесс ремоделирования затрагивает не только правые, но и левые отделы сердца, автор полагает, что такое понятие, как легочное сердце, нуждается в более широком понимании [18].

В свете кардиореспираторного континуума могут быть рассмотрены наши данные [19], полученные при исследовании параметров диастолической функции сердца, их корреляционных связей с адипокинами плазмы крови, в частности, с лептином, резистинном, адипонектином, у больных бронхиальной астмой с избыточной массой тела. Как известно, целый ряд адипокинов могут оказывать прямое влияние на состояние сосудистой стенки, а ожирение — один из важных факторов риска развития атеросклероза и его клинических проявлений.

Отметим, во-первых, что при БА у пациентов с избыточной массой тела нами [19] были выявлены признаки диастолической дисфункции как левого, так и правого желудочков. Это касалось как больных с неаллергической БА (независимо от ИМТ), так и больных с аллергической БА с ИМТ ≥ 25 кг/м² без сопутствующей кардиологической патологии в виде нарушения расслабления левого желудочка. Также выявлены корреляционные связи показателей диастолической функции и морфометрических параметров сердца с уровнем лептина и резистина только у больных БА с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (артериальной гипертензией, ИБС). При этом корреляции могут отражать, по-видимому, как протективный (в отношении легочной гипертензии), так и повреждающий (в отношении фракции выброса левого желудочка) эффекты этих адипокинов.

Корреляционные связи адипонектина с показателями диастолической дисфункции были также получены только у больных БА с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и отражали, вероятно, в целом повреждающий характер (в отношении показателей диастолической функции сердца, толщины медиа+интима сонных артерий, справа, толщины передней стенки правого желудочка), что, вероятно, может быть, по нашему мнению [19], обусловлено половым диморфизмом изоформ адипонектина.

Можно полагать, что, в целом, адипокины являются связующим звеном, которое определяет формирование кардиореспираторного континуума при БА.

Понятие «континуум» некоторые авторы используют для объединения БА и ХОБЛ в единую болезнь [20], учитывая целый ряд общих характеристик. Думается, что данное утверждение может касаться только так называемого «синдрома перекреста» (overlap syndrome), хотя при длительном течении бронхиальной астмы, прежде всего, неаллергического варианта заболевания возникает целый ряд сходных патогенетических механизмов, свойственных БА и ХОБЛ.

Представление о **кардиопульмональном** континууме развивается и за рубежом. Так, например, в работе немецких исследователей [12] даже в названии исследования подчеркивается «общей почвы» формирования ИБС, хронической сердечной недостаточности и ХОБЛ. Подчеркивается, что центральную роль в патогенезе указанных заболеваний играет воспаление, биомаркерами которого являются С-реактивный белок, IL-6. Кроме этого, имеются общие факторы риска, индуцирующие воспалительный процесс, который ведет к прогрессированию болезней, связанных с атеросклерозом и ХОБЛ [12].

Концепция кардиопульмонального континуума развивается в интересном обзоре итальянских исследователей [21], которые в качестве патогенетического механизма развития коронарной болезни, ведущей к сердечной недостаточности и ХОБЛ, выдвигают низкоуровневое воспаление, обусловленное IL-1b, IL-6, IL-18, TNF- α и белки острой фазы воспаления (С-реактивный белок и белок сывороточного амилоида А).

Нельзя не упомянуть исследование, проведенное на кафедре госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова [22]. В работе представлены аналогичные вышеизложенным данные, свидетельствующие об ассоциации ХОБЛ и ИБС, что усугубляет дисфункцию миокарда и характеризует более выраженную дислипидемию, связанную с активностью системного воспалительного процесса (СОЭ, фибриноген, СРБ, TNF- α , IL-8, IF- β) [22].

Касаюсь применения термина «континуум» в пульмонологии, упомянем, например, его использование при описании цепи реакций в развитии аллергического каскада при атопическом варианте БА — **«Континуум IgE-зависимого выброса медиаторов** воспаления состоит из трех этапов. Немедленный этап включает...» [23]. Подчеркивается, что прерывание аллергического каскада на самом начальном этапе с помощью омализумаба может остановить дальнейшую воспалительную реакцию.

Еще один пример использования термина «континуум» в пульмонологии. Так, в материалах «Глобальной стратегии профилактики и лечения бронхиальной астмы» (GINA) в последние годы и в том числе в материалах GINA2016 [24], введен термин «континуум ведения» пациентов с БА, начиная с самоконтроля пациента и письменного плана действий по контролю над БА, продолжая лечение у врача в первичной медицинской сети или в стационаре, заканчивая последующим наблюдением.

Смысл понятия «континуум», несомненно, лежит в таких терминах в аллергологии, как «атопический (аллергический) марш» или «болезни аллергического круга» (бронхиальная астма, атопический дерматит, крапивница, аллергический ринит, полиноз) — естественное течение атопических заболеваний, характеризующееся возрастной последовательностью развития сенсибилизации (в основе — общий реактивный, IgE-опосредованный тип реакции) и клинических симптомов.

Как известно, аллергические заболевания могут последовательно сменять друг друга в онтогенезе. Понимание механизмов взаимосвязи заболеваний, входящих в аллергический круг, несомненно, способствует своевременной, ранней диагностике и повышению эффективности их терапии, в том числе способствовать профилактике манифестации бронхиальной астмы. Данное положение касается, конечно, прежде всего, педиатров.

Нам, терапевтам, аллергологам-иммунологам приходится проследивать динамику развития бронхиальной астмы вплоть до этапа присоединения атеросклероза и связанных с ним заболеваний. Континуум этапов развития БА от биологических дефектов (БД) и внелегочной аллергии до клинически развернутой БА рассматривается нами как **аллергологический континуум**.

В рамках аллергологического континуума при формировании БА на этапе присоединения атеросклероза и связанных с ним заболеваний бронхиальная астма «уходит» на второй план — так называемый IV этап развития БА [25], и наступает «смерть с астмой», а «не от астмы» [26, 27]. При этом следует отметить,

что у 65% умерших гериатрических больных БА отсутствовали признаки обострения заболевания [26].

Отражением аллергологического континуума при бронхиальной астме может быть эндотелиальная дисфункция [28]. Во-первых, согласно современным представлениям эндотелиальные клетки являются непосредственными участниками аллергического воспаления. Эндотелиальные клетки, наряду с тучными клетками, базофилами, эозинофилами, нейтрофилами, а также эпителиальными клетками и тромбоцитами вовлекаются в эффекторную фазу аллергических реакций.

Во-вторых, необходимо отметить, что ИБС и гипертоническая болезнь занимают основное место в структуре сопутствующих заболеваний у больных БА среднего и пожилого возраста. К настоящему времени совершенно четко сложилось представление, что в патогенезе атеросклероза, лежащего в основе развития артериальной гипертензии, ИБС и их осложнений, одним из важных аспектов является нарушение структуры и функции эндотелия.

Дисфункция эндотелия — самый ранний этап в развитии атеросклероза — этого неизбежного процесса, сцепленного с возрастом и старением человека [29]. В этом смысле эндотелиальная дисфункция может быть той патогенетической осью, которая объединяет в один континуум различные этапы развития БА.

Известно, что количество десквамированных эндотелиальных клеток, наряду с определением Е-селектина, тромбомодулина, простаглицина и др., характеризуется очень высокой степенью специфичности как маркер эндотелиальной дисфункции. Нами ранее у больных БА как аллергической БА, так и неаллергической БА по сравнению с практически здоровыми лицами выявлено повышение количества циркулирующих эндотелиоцитов, что отражало феномен эндотелиальной дисфункции при БА [28].

Кроме этого, у больных с внелегочными проявлениями аллергии также выявили повышение количества циркулирующих эндотелиоцитов по сравнению с практически здоровыми лицами [28].

Важно, что у больных БА, имеющих сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы в виде ИБС, гипертонической болезни, уровень циркулирующих эндотелиоцитов существенно превышал аналогичный показатель по сравнению с группой больных БА без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии [28]. Этот факт, по-видимому, отражает наличие самостоятельного вклада атеросклеротического процесса в выраженность эндотелиальной дисфункции у больных БА. При этом не случайно были выявлены при БА высокие положительные корреляционные связи между количеством десквамирован-

ных эндотелиоцитов и показателями, отражающими наличие атеросклеротического процесса, а именно: липопротеидами очень низкой плотности, триглицеридами и коэффициентом атерогенности [28].

При анализе приведенные выше данных возникает мысль, что у больных БА некоторые патогенетические звенья аллергологического континуума, как и сердечно-сосудистого, на определенном этапе онтогенеза, главным образом, позднем, могут становиться едиными.

Однако, обсуждая континуумы заболеваний, стоит упомянуть, что существует также представление о синтропии заболеваний — сочетании болезней с общими патофизиологическими механизмами и дистропии — сочетании болезней, редко встречающихся одновременно у одного индивида [30].

Хотя эта тема интересна и требует отдельного обсуждения, отметим лишь, что в качестве альтернативных заболеваний (дистропии) по целому ряду механизмов рассматривалась бронхиальная астма и сахарный диабет (выдвинута гипотеза — бронхиальная астма как «антидиабет») [31, 32].

Любопытно, что если эти два заболевания в рамках континуума той или иной болезни сосуществуют, то их течение благоприятно, а спонтанное или на фоне лечения улучшение одного из них приводит к обострению другого [32]. Во всяком случае, это положение может относиться к случаям сочетания БА и сахарного диабета 1-го типа, как это было описано в журнале «The Lancet» [33]. Достаточно подробно проблема сочетания БА и сахарного диабета с позиции синергизма или антагонизма рассмотрена нами ранее [34].

Возвращаясь к сердечно-сосудистому континууму, обратим внимание на работу [35], в которой в рамках сердечно-сосудистого континуума рассматривается эректильная дисфункция, которая может оказаться дебютным клиническим проявлением сердечно-сосудистого континуума, придавая ему черты «древовидности». Эректильная дисфункция как заболевание очень широко распространена, поэтому ее первичная диагностика должна, по-видимому, стать задачей врачей самого широкого профиля — терапевтов, врачей общей и семейной практики [35].

Ранее считали, что, как правило, импотенция имеет психогенную природу, к настоящему времени пришли к заключению, что в абсолютном большинстве случаев (примерно в 75%) в основе эректильной дисфункции лежат поражения сосудов [35] с известными факторами риска: возраст (главным образом, старше 60 лет), сахарный диабет, атеросклероз, артериальная гипертензия, ожирение, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни, психическая депрессия и др. [35].

В работе подчеркивается, что с учетом причин и характера нарушений, лежащих в основе большинства случаев эректильной дисфункции, а также необходимости предотвращения сердечно-сосудистых осложнений в ходе лечения этого заболевания особенно велика роль кардиологов [35].

Еще одно использование термина «континуум» — в области исследования наследственных нарушений соединительной ткани (дисплазий соединительной ткани), в частности при синдроме Марфана [36]. Автор рассматривает синдром Марфана, наряду со многими наследуемыми синдромами (синдром Льюиса–Дитца, семейная аневризма аорты, MASS-фенотип, семейный пролапс митрального клапана), близкими по своим внешним проявлениям к этому синдрому, которые имеют общие закономерности развития и опасности возникновения сердечно-сосудистых осложнений [36]. Именно общность сердечно-сосудистых осложнений при этих наследственных нарушениях соединительной ткани дает автору основание рассматривать их с позиций временного сердечно-сосудистого континуума. При этом сердечно-сосудистый континуум складывается из трех сценариев прогрессирования патологии, из которых наиболее типичным является прогрессирующее расширение и/или расслоение аорты. Два других сценария сердечно-сосудистого континуума не исключают постепенного расширения аорты, но предполагают развитие прогрессирующей «Марфан-связанной кардиомиопатии» и/или развитие митральной регургитации при первичном или вторичном пролапсе митрального клапана [36].

Кстати, стоит заметить, что в практике терапевта, врача общей практики нередко приходится учитывать вклад соединительнотканной дисплазии, в особенности течения практически всей внутренней патологии, в частности, сердечно-сосудистой. Достаточно подробно эта проблема рассмотрена нами в журнале «Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости» [37].

Интересны с точки зрения континуума споры о единстве и различии эрозивной (ЭРБ) и неэрозивной (НЭРБ) форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Считается, что ГЭРБ — болезнь,

имеющая несколько клинических форм, которые объединены патологическим континуумом — гастроэзофагеальным рефлюксом и возникающим из-за него повреждением эпителия под действием кислотно-пептической агрессии рефлюксата [38].

В статье нами приведены разнообразные примеры (далеко не все) использования термина «континуум». Существует, судя по доступной литературе, большой ряд других примеров в различных областях как клинической, так и экспериментальной медицины.

Так, любопытно, что при запросе в поисковой системе Google слова «континуум» система выдает 447 000 результатов, слов «континуум в биологии» — 213 000, «континуум в философии» — 171 000, «континуум в медицине» — 166 000. Как хорошо видно, термин «континуум» весьма распространен во многих областях познания в том или ином сочетании. Интересно, что также существует целый ряд журналов с названием «Continuum».

Подобный высокий интерес к использованию термина, несомненно, имеет вполне понятные основания, рассмотренные нами выше. Также приходит мысль о том, понимание природы континуума как процесса может отражать известное положение: «Природа богата на разнообразие, но скупа на новации» (Ч. Дарвин) (цит. по [39]), иными словами, разнообразие нозологических форм и состояний в патологии пронизано стержнем единых, общих закономерностей развития патологических процессов.

В научном познании смысл понятия «континуум» обычно встроен в методологию исследования, объединяя задачи исследования и в итоге — результаты. Для клинической медицины главный результат — это успешное лечение, и, прежде всего, социально-значимых распространенных неинфекционных заболеваний. Понимание последовательности, очередности (или первоочередности, если она существует) развития патологического состояния имеет не только теоретический интерес, но и делает вполне естественным и логичным постановку вопроса о наиболее раннем лечении взаимосвязанных заболеваний, а также о профилактике, включая практически всегда — доклиническую.

Литература

1. Трифонова М. К. Концепт мудрости в творчестве Ортеги-и-Гассета // Вопросы философии и психологии. — 2015. — Т. 4, вып. 2. — С. 145–152.
2. Dzau V., Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // Am. Heart J. — 1991. — Vol. 121 (4 Pt. 1). — P. 1244–1263.
3. Подзолков В. И., Булатов В. А. Миокард. Нефрон. Взгляд через призму эволюции артериальной гипертензии // РМЖ. — 2008. — Т. 16, № 11. — С. 1517–1523.

4. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Румянцев А. Ш., Шилов Е. М., Ватазин А. В., Каюков И. Г., Кучер А. Г., Есян А. М. Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I // Нефрология.— 2016.— Т. 20, № 1.— С. 79–104.
5. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология.— 2005.— Т. 9, № 3.— С. 7–15.
6. Иванов Д. Д. Ренальный континуум: возможно ли обратное развитие ХБП? // Нефрология.— 2006.— Т. 10, № 1.— С. 103–105.
7. De Vroe M. E. Tubular regeneration and the role of bone marrow cells: «stem cell therapy» — a panacea? // *Nephrol. Dial. Transplant.*— 2005.— Vol. 20, № 11.— P. 2318–2320.
8. Григорьева Н. Ю. Патогенетические особенности формирования сердечно-сосудистого континуума у больных хронической обструктивной болезнью легких. Оптимизация подходов к терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук; Нижний Новгород, 2011.— Режим доступа: <http://dissers.ru/2meditsina/patogeneticheskie-osobennosti-formirovaniya-serdechno-sosudistogo-kontinuuma-bolnih-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-optimizaciya-podhodov-terapii.php>
9. Григорьева Н. Ю., Кузнецов А. Н. Сердечно-легочный континуум: монография.— Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2013.— 102 с.
10. Лычев В. Г., Клестер Е. Б. ХОБЛ и кардиоренальный континуум: проблемы коморбидности.— Режим доступа: www.sworld.com.ua/konfer28/533.
11. Даурова М. Д., Бигаева Д. У., Гагагонова Т. М., Болиева Л. З., Овсянникова А. И. Липидный спектр, уровень С-реактивного белка и гомоцистеина у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких // *Фундаментальные исследования.*— 2014.— № 10–11.— С. 52–55.
12. Ukena C., Mahfoud F., Kindermann M., Kindermann I., Bals R., Voors A. A., van Veldhuisen D. J., Böhm M. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as «common soil» of heart and lung disease // *Int. J. Cardiol.*— 2010.— Vol. 145, № 2.— P. 172–176.
13. Герасимец Е. А., Данилов Н. М., Чазова И. Е. Место кардиоваскулярной патологии при хронической обструктивной болезни легких // Сборник трудов конгресса. XXIV Национальный конгресс по болезням органов дыхания / под ред. акад. А. Г. Чучалина — М.: ДизайнПресс, 2014.— С.17.
14. Болотова Е. В., Дудникова А. В. Особенности дисфункции почек у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Клиническая нефрология.*— 2015.— № 2–3.— С. 27–32.
15. Минеев В. Н., Зеленкова Э. А., Садовникова О. М. Скорость клубочковой фильтрации при различных вариантах бронхиальной астмы // *Пульмонология.*— 2015.— № 5.— С. 593–599.
16. Рябова А. Ю., Шаповалова Т. Г., Кавелина В. С., Кириллов М. М., Смоляк С. Б. Кардиореспираторный континуум у больных бронхиальной астмой // *Аллергология и иммунология.*— 2008.— Т. 9, № 1.— С. 10.
17. Ryabova A. Y., Shapovalova T. G., Shashina M. M., Lekareva L. I. Bronchial asthma: is cardiorespiratory continuum? // *Eur. J. Natural History.*— 2015.— № 5.— P. 41–42.
18. Рябова А. Ю. Особенности ремоделирования сердца у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 2008.— Режим доступа: <http://medical-diss.com/medicina/osobennosti-remodelirovaniya-serdtsa-u-bolnyh-bronhialnoy-astmoy-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih>.
19. Лалаева Т. М., Минеев В. Н., Кузнецов А. А., Кузьмина А. А. Характеристика морфометрических показателей ЭХОКГ, параметров диастолической функции сердца и корреляционные связи с адипокинами плазмы крови у больных бронхиальной астмой // *Вестник СПбГУ. Серия 11.*— 2015.— Вып. 1.— С.25–34.
20. Soler X., Ramsdell J. W. Are asthma and COPD a continuum of the same disease? // *J. Allergy Clin. Immun.: In Practice.*— 2015.— Vol. 3, № 4.— P. 489–495.
21. Hawkins N. M., Virani S., Cecconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians // *Eur. Heart J.*— 2013.— Vol. 34.— P. 2795–2803.
22. Долинина Л. Ю., Делиева А. Н., Галкина О. В., Трофимов В. И. Сравнительный анализ маркеров системного воспалительного процесса у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью // *Архив внутренней медицины.*— 2013.— № 5 (13)— С. 21–24.
23. Чучалин А. Г., Горячкина Л. А. Новые перспективы лечения тяжелой бронхиальной астмы: в фокусе внимания атопия // *Медицинская газета «Здоровье Украины».*— 2008.— Июнь, № 9/1.— С. 32–33.— Режим доступа: health-ua.com/article/2689.
24. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). Доступ: www.ginasthma.org
25. Федосеев Г. Б. Общая аллергология. Т. 1.— СПб.: Нордмед-Издат, 2001.— 816 с.
26. Батагов С. Я. Особенности течения бронхиальной астмы в пожилом и старческом возрасте: 26. автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1999.— 40 с.
27. Ивашкин В. Т., Синопальников А. И., Семенов П. Н. Анализ причин смерти больных бронхиальной астмой (по данным 13-летнего ретроспективного наблюдения) // *Тер. архив.*— 1990.— Т. 62, № 3.— С. 90–95.

28. Минеев В. Н., Нестерович И. И., Рабик Ю. Д. Эндотелиальная дисфункция при бронхиальной астме как отражение аллергологического континуума // Мед. академ. журн.— 2006.— Т. 6, № 2.— С. 94–101.
29. Назорнев В. А. Методология в изучении проблемы атеросклероза // Мед. академ. журн.— 2005.— Т. 5, № 3.— С. 121–134.
30. Пузырев В. П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Медицинская генетика.— 2008.— Т. 7, № 9.— С. 3–9.
31. Минеев В. Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология.— 2005.— № 3.— С. 68–85.
32. Lasser E. Asthma and diabetes mellitus: a biochemical basis for antithetical features // Med. Hypothesis.— 1987.— Vol. 23, № 1.— P. 95–106.
33. Douek I. F., Leech N. J., Gillmor H. A., Bingley P. J., Gale E. A. M. Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma // The Lancet.— 1999.— Vol. 353.— P. 1850.
34. Иванов В. А., Сорокина Л. Н., Минеев В. Н., Шестакова Н. Э., Быстрова А. А., Трофимов В. И. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? // Пульмонология.— 2014.— № 6.— С. 103–107.
35. Хирманов В. Н. Эректильная дисфункция и сердечно-сосудистый континуум // Фарматека.— 2005.— № 13 (108).— Режим доступа: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6261>
36. Земцовский Э. В. Сердечно-сосудистый континуум при синдроме Марфана // Сибирский медицинский журнал.— 2011.— Т. 26, № 3.— Вып. 2.— С. 13–18.
37. Минеев В. Н. Синдром соединительно-тканной дисплазии — новый взгляд на старые болезни // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости.— 2011.— № 1.— С. 19–36.
38. Исаков В. А. НЭРБ и ЭРБ: две стороны одной медали? // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.— 2008.— Т. 1, № 3.— С. 166–168.
39. Колчанов Н. А., Суслов В. В. Кодирование и эволюция сложности биологической организации // Эволюция биосферы и биоразнообразие (к 70-летию А. Ю. Розанова).— М.: Т-во научных изданий КМК, 2006.— С. 60–96.— Режим доступа: http://evolbiol.ru/r_kolchanov.htm.

References

1. Trifonova M. K., *Voprosy filosofii i psichologii*, 2015, vol. 4, вып. 2, pp. 145–152.
2. Dzau V., Braunwald E., *Am. Heart J.*, 1991, vol. 121 (4 Pt. 1), pp. 1244–1263.
3. Podzolkov V. I., Bulatov V. A., *RMZh*, 2008, vol. 16, No. 11, pp. 1517–1523.
4. Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Rumyanec A. Sh., Shilov E. M., Vatazin A. V., Kayukov I. G., Kucher A. G., Esayan A. M., *Nefrologiya*, 2016, vol. 20, No. 1, pp. 79–104.
5. Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Kayukov I. G., *Nefrologiya*, 2005, vol. 9, No. 3, pp. 7–15.
6. Ivanov D. D., *Nefrologiya*, 2006, vol. 10, No. 1, pp. 103–105.
7. De Broe M.E., *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, vol. 20, No. 11, pp. 2318–2320.
8. Grigoreva N. Yu., *Patogeneticheskie osobennosti formirovaniya serdechno-sosudistogo kontinuumu u bolnyx khronicheskoy obstruktivnoj boleznju legkix*. Optimizaciya podkhodov k terapii: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk; Nizhnij Novgorod, 2011, Rezhim dostupa: <http://dissers.ru/2meditsina/patogeneticheskie-osobennosti-formirovaniya-serdechno-sosudistogo-kontinuumu-bolnih-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih-optimizaciya-podhodov-terapii.php>
9. Grigoreva N. Yu., Kuznecov A. N., *Serdechno-legochnyj kontinuum*: monografiya, N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2013, 102 p.
10. Lychev V. G., Klester E. B., *HOBL i kardiorenalnyj kontinuum: problemy komorbidnosti*, Rezhim dostupa: www.sworld.com.ua/konfer28/533.
11. Daurova M. D., Bigaeva D. U., Gatagonova T. M., Bolieva L. Z., Ovsyannikova A. I., *Fundamentalnye issledovaniya*, 2014, No. 10–11, pp. 52–55.
12. Ukena C., Mahfoud F., Kindermann M., Kindermann I., Bals R., Voors A.A., van Veldhuisen D.J., Böhm M., *Int. J. Cardiol.*, 2010, vol. 145, No. 2, pp. 172–176.
13. Gerasimec E. A., Danilov N. M., Chazova I. E. *Mesto kardiiovaskulyarnoj patologii pri khronicheskoy obstruktivnoj boleznju legkix*, *Sbornik trudov kongressa. XXIV Nacionalnyj kongress po boleznjam organov dyxaniya*, pod red. akad. A. G. Chuchalina, Moscow: DizajnPress, 2014, pp. 17.
14. Bolotova E. V., Dudnikova A. V., *Klinicheskaya nefrologiya*, 2015, No. 2–3, pp. 27–32.
15. Mineev V. N., Zelenkova Z. A., Sadovnikova O. M., *Pulmonologiya*, 2015, No. 5, pp. 593–599.
16. Ryabova A. Yu., Shapovalova T. G., Kavelina B. C., Kirillov M. M., Smolyak S. B., *Allergologiya i immunologiya*, 2008, vol. 9, No. 1, pp. 10.
17. Ryabova A. Y., Shapovalova T. G., Shashina M. M., Lekareva L. I. *Eur. J. Natural History*, 2015, No. 5, pp. 41–42.
18. Ryabova A. Yu. *Osobennosti remodelirovaniya serdca u bolnyx bronhialnoj astmoj i khronicheskoy obstruktivnoj boleznju legkix*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk, SPb., 2008, Rezhim dostupa: <http://medical-diss.com/medicina/osobennosti-remodelirovaniya-serdtsa-u-bolnyh-bronhialnoy-astmoj-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih>.

19. Lalaeva T. M., Mineev V. N., Kuznecov A. A., Kuzmina A. A., *Vestnik SPBGU*. Seriya 11, 2015, vyp. 1, pp. 25–34.
20. Soler X., Ramsdell J.W., *J. Allergy Clin. Immun.: In Practice*, 2015, vol. 3, No. 4, pp. 489–495.
21. Hawkins N. M., Virani S., Ceconi C., *Eur. Heart J.*, 2013, vol. 34, pp. 2795–2803.
22. Dolinina L. Yu., Delieva A. N., Galkina O. V., Trofimov V. I., *Arhiv vnutrennej mediciny*, 2013, No. 5 (13), pp. 21–24.
23. Chuchalin A. G., Goryachkina L. A., *Medicinskaya gazeta Zdorove Ukrainy*, 2008, iyun, No. 9/1, pp. 32–33, Rezhim dostupa: health-ua.com/article/2689.
24. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). Rezhim dostupa: www.ginasthma.org
25. Fedoseev G. B. *Obshhaya allergologiya*. T. 1, SPb.: Nordmed-Izdat, 2001, 816 p.
26. Batagov S. Ya. *Osobennosti techeniya bronxialnoj astmy v pozhilom i staryeskom vozraste*: 26. avtoref. dis. ... d-ra med. nauk, SPb., 1999, 40 p.
27. Ivashkin V. T., Sinopalnikov A. I., Semenov P. N., *Ter. arhiv*, 1990, vol. 62, No. 3, pp. 90–95.
28. Mineev V. N., Nesterovich I. I., Rabik Yu. D., *Med. akad. zhurn.*, 2006, vol. 6, No. 2, pp. 94–101.
29. Nagornev V. A., *Med. akad. zhurn.*, 2005, vol. 5, No. 3, pp. 121–134.
30. Puzyrev V. P., *Medicinskaya Genetika*, 2008, vol. 7, No. 9, pp. 3–9.
31. Mineev V. N., *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*, 2005, No 3, pp. 68–85.
32. Lasser E., *Med. Hypothesis*, 1987, vol. 23, No. 1, pp. 95–106.
33. Douek I. F., Leech N. J., Gillmor H.A., Bingley P.J., Gale E. A. M., *The Lancet*, 1999, vol. 353, pp. 1850.
34. Ivanov V. A., Sorokina L. N., Mineev V. N., Shestakova N. E., Bystrova A. A., Trofimov V. I. *Pulmonologiya*, 2014, No. 6, pp. 103–107.
35. Xirmanov V. N., *Farmateka*, 2005, No 13 (108), Rezhim dostupa: <http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/6261>.
36. Zemcovskij E. V. Serdechno-sosudistyj kontinuum pri sindrome Marfana, *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 2011, vol. 26, No. 3, vyp. 2, pp. 13–18.
37. Mineev V. N., *Novye Sankt-Petersburgskie vrachebnye vedomosti*, 2011, No. 1, pp. 19–36.
38. Isakov V. A., *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. Russkoe izdanie*, 2008, vol. 1, No. 3, pp. 166–168.
39. Kolchanov N. A., Suslov V. V. *Kodirovanie i evolyuciya slozhnosti biologicheskoy organizacii, Evolyuciya biosfery i bioraznoobraziya (k 70 letiyu A. Yu. Rozanova)*, Moscow: T-vo nauchnyx izdaniy KMK, 2006, pp. 60–96, Rezhim dostupa: http://evolbiol.ru/r_kolchanov.htm

Поступила в редакцию: 12.07.2016 г.

Контакт: *Минеев Валерий Николаевич*, vnmineev@mail.ru

Сведения об авторе:

Минеев Валерий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М. В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, 197022, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел.: 8 (921) 359-62-95; e-mail: vnmineev@mail.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-056.4:616-071.3

ВЛИЯНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

¹Д. С. Щеглов, ¹член-корреспондент РАН И. П. Дуданов, ^{1,2}Л. В. Щеглова, ^{2,3}М. В. Авдеева¹Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург, Россия²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

THE INFLUENCE OF DYSLIPIDEMIA ON PARAMETERS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS

¹D. S. Shcheglov, ¹corresponding member of the RAS I. P. Dudanov, ^{1,2}L. V. Shcheglova, ^{2,3}M. V. Avdeeva¹City Mariinsky hospital, St. Petersburg, Russia²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Для изучения особенностей иммунных реакций клеточного и гуморального типа в зависимости от профиля липидного спектра крови у больных стабильной стенокардией с различной тяжестью поражения коронарного русла у 67 пациентов (средний возраст $60,1 \pm 10,1$ года) изучены результаты коронароангиографии, липидограммы, клинического анализа крови, иммунные реакции клеточного и гуморального типа. По мере увеличения коэффициента атерогенности повышается уровень ЦИК ($p < 0,05$). У больных ИБС с антигеном миокарда в пределах 3–4-й и 6–8-й ступеней коэффициент атерогенности достоверно выше, чем у больных ИБС с титром антигена миокарда на уровне 1–2-й ступеней ($p < 0,05$). С повышением концентрации триглицеридов в крови возрастает содержание антигена миокарда ($p < 0,05$). Увеличение содержания ЛПНП и общего холестерина ассоциировано с повышением индекса торможения миграции лейкоцитов ($r = 0,35$ при $p < 0,05$; $r = 0,41$ при $p < 0,05$). Нормализация липидного профиля способствует снижению антигена миокарда ($p < 0,05$) и индекса торможения миграции лейкоцитов ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии дислипидемии на течение ИБС за счет активации иммуновоспалительных реакций клеточного и гуморального типа.

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

Study objective: To determine the features of cellular and humoral immune responses in patients with stable angina pectoris (SA) having different degrees of coronary vascular bed impairments. Materials and methods: In a group comprising 67 SA patients aged $60,1 \pm 10,1$ years, coronary angiography and clinical blood tests were performed, lipid profile was determined, and cellular and humoral immune responses were studied. Results: Increased blood lipid atherogenicity index (BLAI) is associated with increased circulatory immune complexes (CIC) at $p < 0,05$. In IHD patients having myocardium antigen titer score (MATS) from 3 to 8, BLAI is significantly higher than in IHD patients whose MATS is 1 to 2 ($p < 0,05$). Myocardium antigen level increases with increasing blood tryglycerides ($p < 0,05$). Increased LDP and total cholesterol were associated with increased leucocyte migration inhibition index (LMI) ($r = 0,35$ at $p < 0,05$ and $r = 0,41$ at $p < 0,05$, respectively). Lipid profile normalization helps to decrease MATS ($p < 0,05$) and ILMI ($p < 0,05$). Conclusion: The data suggest that dyslipidemia adversely influences IHD by activating inflammatory responses of both types, cellular and humoral.

Key words: atherosclerosis, theory of atherogenesis, pathogenesis of cardiovascular diseases, inflammatory responses in atherosclerosis.

Введение. С середины XX века сердечно-сосудистая патология, связанная с атеросклерозом, стала ведущей причиной смертности населения и приобрела характер глобальной эпидемии [1, 2]. В мире наме-

тилась тенденция ускоренного развития атеросклероза, особенно у мужчин, в то время как причины данного явления пока не совсем понятны [3]. При этом традиционные факторы сердечно-сосудистого риска не до конца объясняют различия в уровне заболеваемости и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4]. Ведь даже после коррекции основных модифицируемых факторов риска в ряде случаев атеросклероз продолжает прогрессировать [5]. В последние годы растет количество доказательств того, что аутоантитела представляют собой не только маркеры, но и активные медиаторы развития ССЗ, в особенности острого коронарного синдрома и инсульта [6, 7]. В частности, имеются сведения, что развитие атеросклеротического поражения сосудов ассоциировано с выработкой аутоантител к компонентам липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), окисленным липопротеидам низкой плотности (ЛПНП) и продуктам их окисления (кардилопину, малоновому диальдегиду, аполипопротеину-100), белкам теплового шока человека и бактерий [8–12]. Однако, несмотря на многочисленные исследования по изучению патогенеза ССЗ, иммунологические механизмы развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе аутоиммунные, остаются наименее изученными [13].

Цель исследования: изучить особенности аутоиммунных реакций клеточного и гуморального типа в зависимости от профиля липидного спектра крови у больных стабильной стенокардией с различной тяжестью поражения коронарного русла.

Материалы и методы исследования. В исследование вошли 67 пациентов (52 мужчин и 15 женщин) со стабильной стенокардией, проходивших плановое обследование и лечение в одной из многопрофильных больниц г. Санкт-Петербурга (средний возраст $60,1 \pm 10,1$ года). Отбор пациентов для ангиографического исследования осуществлялся по критериям включения и исключения в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями [14]. После коронароангиографии больные ИБС подразделялись на группы в зависимости от выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий: 1-я группа — без гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий ($n=18$; средний возраст $56,8 \pm 10,4$ года); 2-я группа — с гемодинамически значимым стенозом одной коронарной артерии $\geq 75\%$ ($n=25$; средний возраст $61,0 \pm 9,8$ года); 3-я группа — с гемодинамически значимыми стенозами двух и более коронарных артерий $\geq 75\%$ ($n=24$; средний возраст $61,1 \pm 10,1$ года).

Всем пациентам проводили исследование клинического анализа крови и липидного спектра крови. Иммунологические исследования включали опреде-

ление уровня антигена миокарда, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), антител к антигену миокарда с помощью реакции торможения пассивной гемагглютинации и индекса торможения миграции лейкоцитов в реакции гиперчувствительности замедленного типа [15].

Статистическая обработка результатов проводилась в программе STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc, США) с использованием сравнительного, частотного, корреляционного и однофакторного дисперсионного анализа при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проанализированы показатели липидного спектра крови в зависимости от тяжести атеросклеротического поражения коронарного русла, результаты однофакторного дисперсионного анализа представлены на рис. 1.

Wilks lambda=0,46504, F(10, 120)=5,5970, p=0,00000

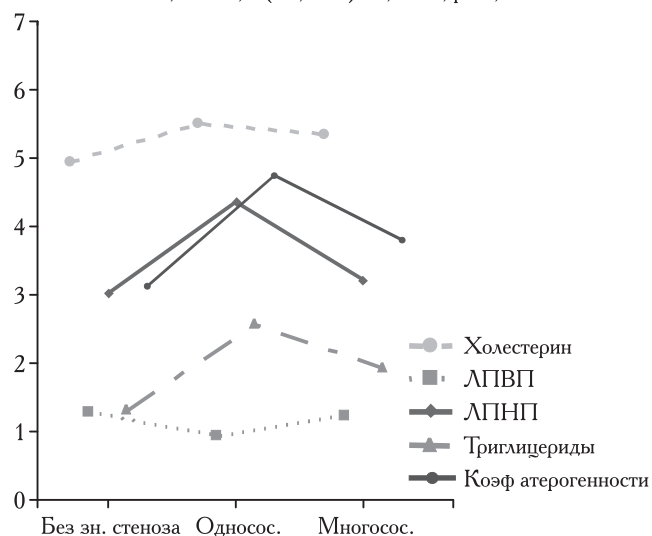


Рис. 1. Межгрупповые различия показателей липидного спектра крови, выявленные у обследованных больных со стабильной стенокардией.

Как видно из рис. 1, наиболее высокий уровень общего холестерина определяется у больных 2-й группы, имеющих только один гемодинамически значимый стеноз. Во 2-й группе уровень общего холестерина достоверно выше, чем в 1-й (соответственно $5,50 \pm 0,13$ и $4,94 \pm 0,25$ ммоль/л при $p < 0,05$), но существенно не отличается от средних значений пациентов 3-й группы (соответственно $5,50 \pm 0,13$ и $5,34 \pm 0,31$ ммоль/л при $p > 0,05$). Помимо этого, во 2-й группе наблюдается снижение содержания ЛПВП, уровень которых достоверно ниже, чем в 1-й группе (соответственно $0,94 \pm 0,03$ и $1,28 \pm 0,11$ ммоль/л при $p < 0,01$) и в 3-й группе (соответственно $0,94 \pm 0,03$ и $1,24 \pm 0,09$ ммоль/л при $p < 0,05$). Также выявлены межгрупповые различия уровней ЛПНП с наиболее существенным

повышением данного липидного показателя во 2-й группе по сравнению с 1-й (соответственно $4,36 \pm 0,11$ и $3,02 \pm 0,13$ ммоль/л при $p < 0,01$) и 3-й группами больных (соответственно $4,36 \pm 0,11$

антигена миокарда, т. е. в пределах 1–2-й ступеней (таблица).

Это касается и триглицеридов, так как с повышением их концентрации возрастает содержание

Таблица

Показатели липидного спектра крови при разных уровнях антигена миокарда у обследованных больных

Параметр липидограммы	Уровни антигена миокарда в крови больных ИБС (в ступенях)			p
	уровень 1–2 ступени (M±σ)	уровень 3–4 ступени (M±σ)	уровень 6–8 ступеней (M±σ)	
Общий холестерин, ммоль/л	$5,10 \pm 0,08$	$5,99 \pm 0,07$	$5,86 \pm 0,03$	I–II < 0,05 I–III < 0,05 II–III > 0,05
ЛПВП, ммоль/л	$1,20 \pm 0,07$	$1,11 \pm 0,08$	$0,90 \pm 0,07$	I–II > 0,05 I–III < 0,05 II–III > 0,05
ЛПНП, ммоль/л	$3,46 \pm 0,02$	$3,95 \pm 0,03$	$3,91 \pm 0,06$	I–II < 0,05 I–III < 0,05 II–III > 0,05
Триглицериды, ммоль/л	$1,67 \pm 0,06$	$2,49 \pm 0,04$	$2,81 \pm 0,04$	I–II < 0,05 I–III < 0,05 II–III < 0,05
Коэффициент атерогенности	$3,51 \pm 0,03$	$4,65 \pm 0,07$	$5,62 \pm 0,08$	I–II < 0,05 I–III < 0,05 II–III < 0,05

и $3,22 \pm 0,25$ ммоль/л при $p < 0,01$). Аналогичная ситуация прослеживается и с триглицеридами, поскольку их наиболее высокий уровень также определяется во 2-й группе по сравнению с 1-й (соответственно $2,56 \pm 0,17$ и $1,30 \pm 0,15$ ммоль/л при $p < 0,01$) и 3-й группами больных ИБС (соответственно $2,56 \pm 0,17$ и $1,93 \pm 0,23$ ммоль/л при $p < 0,05$). С учетом вышеописанных изменений вполне закономерной выглядит динамика коэффициента атерогенности, наиболее высокие значения которого также определяются у больных с однососудистым поражением (соответственно 2-я группа $4,75 \pm 0,20$ и 1-я группа $3,11 \pm 0,20$; 3-я группа $3,80 \pm 0,50$ при $p < 0,01–0,05$).

Исследована связь между отклонением показателей липидограммы и циркулирующей в крови антигена миокарда. Оказалось, что содержание в крови антигена миокарда ассоциировано с повышением коэффициента атерогенности, который характеризует степень изменений липидного профиля крови. В частности, у больных ИБС с антигеном миокарда в пределах 3–4-й (соответственно $4,65 \pm 0,07$ и $3,51 \pm 0,03$ при $p < 0,05$) и 6–8-й ступеней (соответственно $5,62 \pm 0,08$ и $3,51 \pm 0,03$ при $p < 0,05$) коэффициент атерогенности достоверно выше, чем у больных ИБС с менее значительными титрами

у крови циркулирующего антигена миокарда. Схожая по характеру динамика антигена миокарда прослеживается и в отношении других показателей липидного спектра крови. Одновременно с повышением уровня общего холестерина, ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности у больных ИБС происходит снижение содержания ЛПВП, выполняющих антиатерогенную функцию. При низком уровне ЛПВП содержание в крови антигена миокарда существенно повышается.

Исследование показало, что по мере увеличения коэффициента атерогенности у больных со стабильной стенокардией повышается содержание в крови уровня ЦИК (рис. 2).

Пациенты 1-й, 2-й и 3-й групп были сопоставимы по показателям клинического анализа крови, за исключением количества палочкоядерных нейтрофилов, уровень которых оказался более высоким при многососудистом поражении коронарного русла (соответственно 3-я группа $5,8 \pm 0,4\%$ и 1-я группа $2,0 \pm 0,6\%$; 2-я группа $2,1 \pm 0,2\%$ при $p < 0,01$). Небольшой сдвиг лейкоцитарной формулы с увеличением процентного содержания в крови палочкоядерных нейтрофилов может быть следствием вялотекущих воспалительных процессов у больных с многососудистым поражением коронарного русла.

Обращает на себя внимание, что у больных со стабильной стенокардией концентрация тромбоцитов находится в линейной связи с уровнем общего холестерина ($r=0,43$ при $p<0,05$) и содержанием лейкоцитов в единице объема крови ($r=0,61$ при $p<0,05$). Это свидетельствует о роли дислипидемии в активации тромбоцитов и риске тромбообразования. Уровень общего холестерина в крови также коррелирует с содержанием лимфоцитов в единице объема крови ($r=0,39$ при $p<0,05$), что может быть следствием повышенной лимфоцитарной активности на фоне дислипидемических нарушений.

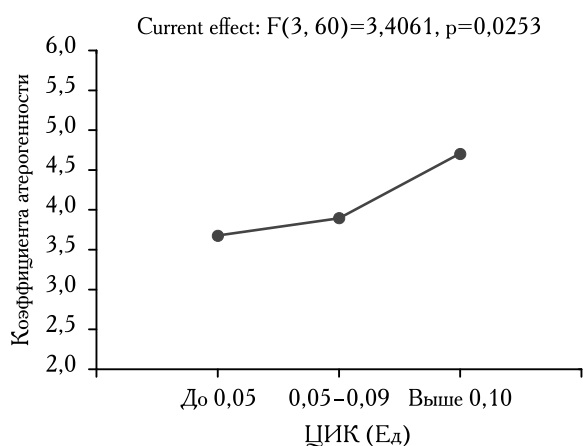


Рис. 2. Содержание в крови ЦИК при разных значениях коэффициента атерогенности у больных стабильной стенокардией.

Известно, что сенсibilизированные к определенному антигену лимфоциты резко снижают подвижность в среде, в которую вносят этот антиген, поэтому чем больше индекс торможения миграции лейкоцитов, тем выше Т-клеточная сенсibilизация к данному антигену. Содержание в крови ЛПНП находится в линейной связи с индексом торможения миграции лейкоцитов (ИТМЛ в %), определенным по результатам спонтанной миграции лейкоцитов и стимулированной миграции лейкоцитов в присутствии неспецифического митогена (антигена), в качестве которого использовался клеточный активатор фитогемагглютинин (ФГА) (соответственно $r=0,35$ при $p<0,05$). Следует отметить, что содержание общего холестерина в большей степени коррелирует с индексом торможения миграции лейкоцитов, определенным после стимуляции лейкоцитов Т-клеточным неспецифическим митогеном (антигеном), чем уровни ЛПНП (соответственно $r=0,41$ при $p<0,05$). Корреляцию показателя ИТМЛ с содержанием в крови отдельных липидных фракций можно объяснить митогениндуцированной продукцией Т-клетками одного из цитокинов — фактора ингибции миграции макрофагов (MIF), который начинает вырабатываться в ответ на сенсibilизацию Т-лимфоцитов к определенным

митогенам (антигенам). Известно, что действие фактора ингибции миграции макрофагов, прежде всего, направлено на подавление миграции макрофагов и их активацию в зоне воспаления. Сенсibilизация Т-лимфоцитов может возникать к эпитопам ЛПНП, обладающим антигенными свойствами, о чем свидетельствуют результаты корреляционного анализа.

Изучение анамнеза пациентов позволило установить, что до госпитализации постоянный прием липиднормализующих препаратов осуществляли только 38,8% больных стабильной стенокардией, что свидетельствует о несовершенстве лечебно-профилактических мероприятий на уровне первичного звена здравоохранения. Выявлена связь между приемом липиднормализующей терапии и показателями клеточного иммунитета, которая заключается в различии содержания лимфоцитов в крови больных со стабильной стенокардией в зависимости от приверженности лечению (соответственно не принимали 30,9±5,6%, принимали 35,8±6,5% при $p<0,05$).

Известно, что чем меньше индекс миграции лейкоцитов в присутствии антигена (митогена), тем более выражена продукция лимфокинов и соответственно активность лейкоцитов. Прием препаратов, нормализующих липидный спектр крови, ассоциирован с повышением индекса миграции лейкоцитов (ИМЛ в %) и снижением индекса торможения миграции лейкоцитов (ИТМЛ в %). Так, у больных, не принимавших липиднормализующие препараты ($n=41$), индекс миграции лейкоцитов с фитогемагглютинином оказался ниже (соответственно ИМЛ с ФГА: 69,7±23,0% и 75,8±14,7% при $p<0,05$), а индекс торможения миграции лейкоцитов выше (соответственно ИТМЛ с ФГА: 30,13±6,1% и 23,6±9,3% при $p<0,05$), чем у пациентов, принимавших терапию регулярно ($n=26$). Следовательно, у больных с дислипидемией, не принимающих липиднормализующую терапию, наблюдается более высокая Т-клеточная активность, обусловленная присутствием в крови эпитопов ЛПНП с антигенными свойствами. Данные изменения подтверждают значимость антигенных свойств ЛПНП, появляющихся у них после окисления, в развитии иммуновоспалительных реакций при атеросклерозе. При этом нормализация липидного спектра крови способствует снижению активности Т-клеточных иммуновоспалительных реакций и титра антигена миокарда, так как у больных с нормальными показателями липидограммы содержание в крови антигена миокарда достоверно ниже, чем у больных с дислипидемией (соответственно 1,43±0,34 и 1,95±0,39 при $p<0,05$) (рис. 3).

Полученные данные свидетельствуют о благоприятном влиянии нормализации липидного спектра

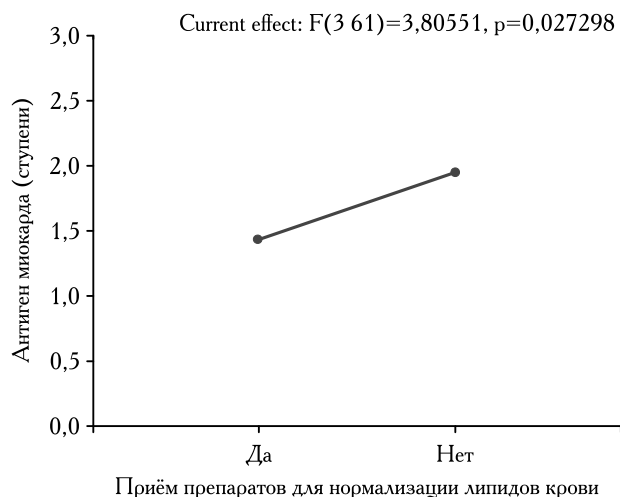


Рис. 3. Изменение титра антигена миокарда на фоне нормализации уровня липидов в крови у больных стабильной стенокардией.

крови на течение ИБС за счет снижения активности иммуновоспалительных реакций клеточного и гуморального типа.

Заключение. Для больных с дислипидемическими нарушениями характерно изменение показателей

клеточного и гуморального иммунитета с увеличением тромбоцитарной и лимфоцитарной активности, что может неблагоприятно отражаться на клиническом течении ИБС и способствовать развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за счет риска тромбообразования. По мере усугубления дислипидемических нарушений у больных со стабильной стенокардией в крови нарастает титр антигена миокарда, что является следствием деструкции тканей сердца в результате прогрессирующего атеросклеротического поражения артерий коронарного бассейна и ишемии миокарда. У больных со стабильной стенокардией и дислипидемией наблюдается повышение Т-клеточной сенсibilизации к неспецифическим антигенам, в качестве которых могут выступать окисленные липопротеиды низкой плотности. Нормализация показателей липидного спектра крови сопровождается снижением активности иммуновоспалительных реакций клеточного и гуморального типа, и это благоприятно отражается на клиническом течении ИБС за счет блокирования триггерных механизмов атерогенеза.

Литература

1. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // Eur. Heart J.— 2014.— № 35.— P. 2950–2959.
2. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Электронный ресурс].— Geneva: World Health Organization, 2014 — URL: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (Дата обращения 26.03.2016).
3. Жданов В. С., Дробкова И. П., Галахов И. Е. Эпидемиологические морфологические исследования атеросклероза // Кардиологический вестник.— 2015.— № 1.— С. 52–57.
4. Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Деев А. Д., Гагаинова Т. М., Ефанов А. Ю., Жернакова Ю. В. Распространенность повышенного уровня С-реактивного белка и его ассоциации с традиционными факторами риска и заболеваемостью у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.— 2014.— Т. 6, № 10.— С. 597–605.
5. Мазуров В. И., Столов С. В., Беляева И. Б., Трофимов Е. А. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе коронарного атеросклероза // Вестник СЗГМУ им. И. И. Мечникова.— 2015.— № 4.— С. 13–23.
6. Roux-Lombard P., Pagano S., Montecucco F. Auto-antibodies as emergent prognostic markers and possible mediators of ischemic cardiovascular diseases // Clin. Rev. Allergy Immunol.— 2013.— Vol. 44, № 1.— P. 84–97.
7. Zhang J., Wang D., He S., Zhang J. Roles of antibody against oxygenized low density lipoprotein in atherosclerosis: recent advances // Int. J. Clin. Exp. Med.— 2015.— № 8.— P. 11922–11929.
8. Fredrikson G. N., Schioppa A., Berglund G. Autoantibody against the amino acid sequence 661–680 in apoB-100 is associated with decreased carotid stenosis and cardiovascular events // J. Atherosclerosis.— 2007.— Vol. 194.— P. 188–192.
9. Sjogren P., Fredrikson G. N., Samnegard A. High plasma concentrations of autoantibodies against native peptide 210 of apoB-100 are related to less coronary atherosclerosis and lower risk of myocardial infarction // Eur. Heart. J.— 2008.— Vol. 29, № 18.— P. 2218–2226.
10. Vuilleumier N., Montecucco F., Spinella G. Serum levels of anti-apolipoprotein A-1 auto-antibodies and myeloperoxidase as predictors of major adverse cardiovascular events after carotid endarterectomy // Thromb. Haemost.— 2013.— Vol. 109.— P. 706–715.
11. Vuilleumier N., Montecucco F., Hartley O. Autoantibodies to apolipoprotein A-1 as a biomarker of cardiovascular autoimmunity // World J. Cardiol.— 2014.— Vol. 6, № 5.— P. 314–326.
12. 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.
13. Grundtman C., Wick G. The autoimmune concept of atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol.— 2011.— № 5.— P. 327–334.
14. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.— 2008.— Т. 7, № 6, Приложение 4.

15. Лэфкович И., Пернис Б. Методы исследования в иммунологии: пер. с англ. — М.: Мир, 1981. — 485 с.

References

- Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M., *Eur. Heart J.*, 2014, No. 35, pp. 2950–2959.
- Global status report on noncommunicable diseases 2014 [Elektronnyj resurs], Geneva: World Health Organization, 2014 — URL: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/> (Data obrashheniya 26.03.2016).
- Zhdanov V. S., Drobkova I. P., Galaxov I. E., *Kardiologicheskij vestnik*, 2015, No. 1, pp. 52–57.
- Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Deev A. D., Gatagonova T. M., Efanov A. Yu., Zhernakova Yu. V., *Racionalnaya farmakoterapiya v kardiologii*, 2014, vol. 6, No. 10, pp. 597–605.
- Mazurov V. I., Stolov S. V., Belyaeva I. B., Trofimov E. A. *Vestnik SZGMU im. I. I. Mechnikova*, 2015, No. 4, pp. 13–23.
- Roux-Lombard P., Pagano S., Montecucco F. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2013, vol. 44, No. 1, pp. 84–97.
- Zhang J., Wang D., He S., Zhang J., *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, No. 8, pp. 11922–11929.
- Fredrikson G.N., Schioppa A., Berglund G., *J. Atherosclerosis*, 2007, vol. 194, pp. 188–192.
- Sjogren P., Fredrikson G.N., Samnegard A., *Eur. Heart J.*, 2008, vol. 29, No. 18, pp. 2218–2226.
- Vuilleumier N., Montecucco F., Spinella G., *Thromb. Haemost.*, 2013, vol. 109, pp. 706–715.
- Vuilleumier N., Montecucco F., Hartley O., *World J. Cardiol.*, 2014, vol. 6, No 5, pp. 314–326.
- Zhang J., Wang D., He S., *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, No. 8, pp. 11922–11929.
- Grundtman C., Wick G., *Curr. Opin. Lipidol.*, 2011, No. 5, pp. 327–334.
- Nacionalnye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu stabilnoj stenokardii, *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2008, vol. 7, No. 6, Prilozhenie 4.
- Lefkovic I., Pernis B., *Metody issledovaniya v immunologii*: per. s angl, Moscow: Mir, 1981, 485 p.

Поступила в редакцию: 17.04.2016 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 пр., д. 56, e-mail: dmscheglov@mail.ru;

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 СПб ГБУЗ «Городская Марининская больница»; e-mail: ipdudanov@gmail.com;

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

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

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616.3 004.6:616.379 008

НАРУШЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ И ФУНКЦИИ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

¹Член-корреспондент РАН В. Р. Вебер, ²Д. И. Маханов, ²К. Р. Карибаяев

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

²Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Алматы

DISORDERS OF THE VEGETATIVE REGULATION OF VASCULAR ENDOTHELIUM FUNCTIONS IN THE PATHOGENESIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME

¹Corresponding member of the RAS V. R. Weber, ²D. I. Makhanov, ²K. R. Karibayev

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

²Central Clinical Hospital of Medical Center of President's Affairs Administrations of the of the Republic of Kazakhstan, Almaty

© Коллектив авторов, 2016 г.

Изучены изменения вегетативной регуляции и функции сосудистого эндотелия при остром коронарном синдроме с верифицированным гемодинамически значимым сужением коронарных артерий и без такового. Обследовано 169 больных с острым коронарным синдромом. По результатам коронароангиографии больные были разделены на две группы: больные с гемодинамически значимым атеросклерозом коронарных артерий и больные без гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. Исследование функционального состояния ВНС проводилось по методике Р. М. Баевского в покое и при проведении холодовой пробы. Определяли показатели сосудистого эндотелия, включая содержание циркулирующих эндотелиоцитов, метаболитов NO в крови, фактора Виллебранда и эндотелийзависимую вазодилатацию. Выявлено, что при отсутствии гемодинамически значимого сужения коронарных артерий имеет место большая выраженность вегетативных дисфункций. Наличие выраженной как симпатикотонии, так и парасимпатикотонии сопряжено с увеличением степени эндотелиальной дисфункции. Одним из механизмов развития острого коронарного синдрома у больных без гемодинамически значимого атеросклеротического стеноза коронарных артерий является взаимодействие вегетативной нервной системы и эндотелия с развитием продолжительного вазоспазма.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, вегетативный статус, вариационная интервалометрия, эндотелиальная дисфункция.

Changes in the regulation and functions of vascular endothelium were studied in 169 acute coronary syndrome (ACS) patients. Based on coronary angiography results, the patients were divided into two groups: with or without verified hemodynamically significant constriction of coronary arteries (HSCCA). Judgments about vegetative nervous functions were derived from cardiac rhythm variation analyzed according to P. M. Bayevskiy under basal conditions and upon cold stress. The parameters of vascular endothelial functions assessed in the study included circulating endothelial cell counts, blood nitric oxide metabolites, blood Willebrand factor, and endothelium-dependent vasodilation. It was found that, in patients having no HSCCA, vegetative dysfunctions manifested as signs of increased sympathetic and parasympathetic tone were more pronounced. We suggest that one of the mechanisms of ACS development in such patients may involve interactions between the vegetative nervous system and the endothelium, which result in sustained vasospasm.

Key words: acute coronary syndrome, vegetative status, cardiac rhythm variation.

Введение. Известно, что идентичные в гемодинамическом плане поражения коронарных артерий (КА) далеко не обязательно соответствуют одинаковым клиническим результатам хирургического лечения и прогнозу течения хронических форм ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС). Существует

целый ряд других факторов, включающих уровень артериального давления и степень его коррекции, состояние системы гемостаза, оксидативный стресс и другие, коррекция которых при хирургическом вмешательстве затруднена [1, 2]. Существенно влияет на степень риска как самого ОКС, так и оперативного

вмешательства состояние вегетативной нервной системы (ВНС). В нем до определенной степени интегрируется степень дисрегуляции центральной гемодинамики, симпатoadренальный статус, тесно сопряженный с оксидативным, повышение потребности миокарда в кислороде [3].

Цель исследования: изучить изменения вегетативной регуляции и функции сосудистого эндотелия при остром коронарном синдроме с верифицированным гемодинамически значимым сужением коронарных артерий и без такового.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 169 больных ИБС, поступивших с диагнозом «острый коронарный синдром» в течение первых 6 часов после развития специфического болевого синдрома или его эквивалента.

Критерии включения больных в исследование: возраст от 40 до 75 полных лет; наличие диагноза: острый коронарный синдром; проведение в срок до 2 часов коронарографии; наличие информированного согласия пациента на проведение инвазивных вмешательств, проведение дополнительных обследований и использование полученных результатов в рамках научного исследования.

Критерии исключения: возраст младше 40 и старше 75 лет; наличие на момент первичного обследования мерцательной аритмии и трепетания предсердий; недостаточность кровообращения III ФК и выше; сахарный диабет в стадии декомпенсации; ожирение III–IV ст.; наличие системных заболеваний соединительной ткани и болезней крови; психические заболевания; острые инфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний внутренних органов, требующие специального лечения.

Показания и противопоказания к интервенционному вмешательству определялись согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов 2009, 2010 годов. Коронарография проводилась на ангиографической установке Siemens HD «Artist zee». Коррекция и профилактика нарушений системы гемостаза осуществлялись путем применения клопидогреля и гепарина. В основном имплантировались лекарственно-покрытые стенты последнего поколения.

Исследование функционального состояния ВНС проводилось в покое — в положении лежа и при проведении холодовой пробы. Изучались следующие показатели: мода (M_0) — величина наиболее часто встречающегося интервала R–R; вариационный размах (ВР) — разница между максимальным и минимальным значениями R–R; амплитуда моды (АМ₀) — частота M_0 в %; отношение АМ₀/ВР и индекс напряжения (ИН), вычисляемый по формуле: $ИН = АМ_0 / ВР \times M_0$.

Исследование метаболитов NO в крови осуществлялось по методике J. A. Navarro, J. A. Molina (1993) в модификации В. Б. Карпюк и соавт. (1998). Допплер-эхокардиографическую пробу с реактивной гиперемией на плечевой артерии осуществляли с использованием линейного датчика с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Измерения проводили линейным методом, предложенным D. Celermajer и соавт., в модификации Д. А. Затеищикова. Количественное определение циркулирующих (деквамированных) эндотелиоцитов (ЦЭ) в крови проводили по методу J. Nladovec. Определение фактора Виллебранда (ФВ) осуществляли путем ристоцетин-агрегации на формализированных тромбоцитах.

Статистический анализ. Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации, группировку данных по задаваемым критериям. Определение статистической значимости различий показателей в группах осуществлялось по Стьюденту с использованием методики «бутстреп».

В качестве граничного критерия статистической значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При проведении коронароангиографии при ОКС основной задачей служило выявление гемодинамически значимого стеноза и его локализации. В подавляющем большинстве случаев развитие ИБС, вообще, и ее острых форм, в частности, связано с атеросклерозом коронарных артерий. До настоящего времени считается возможным функциональный преходящий стеноз КА, являющийся причиной ОКС. Для выявления причин последнего варианта нами был предпринят анализ показателей вариационной интервалометрии в подгруппах пациентов с верифицированным гемодинамически значимым сужением КА и без такового. Полученные данные представлены в табл. 1.

Наличие гемодинамически значимого сужения КА соответствовало меньшей степени отклонений показателей вариационной интервалометрии от контрольной группы. Так, статистически значимые различия с контролем в первом случае по показателю ВР наблюдались в исходе и периоде восстановления холодовой пробы, АМ₀ — только в исходе. Несколько большими были различия по средней величине ИН. В подгруппе отсутствия гемодинамически значимого сужения КА наблюдались статистически значимые различия по всем исследованным параметрам как в исходе, так и при проведении пробы. Следует указать также на наличие значимых различий между подгруппами по величине ВР в состоянии покоя (на 33,5%, $p < 0,001$), АМ₀

Таблица 1
Показатели интервалограммы в зависимости от наличия гемодинамически значимого стеноза коронарных сосудов при ОКС

Показатель	Контрольная группа, n=50		Больные с наличием стеноза КА, n=141		t	p	Больные без выявленного стеноза КА, n=28		t	p
	M±SD	m	M±SD	m			M±SD	m		
Исход										
ВР, с	0,18±0,02	0,02	0,09±0,03	0,02	-15,212	<0,001	0,06±0,02	0,01	-24,281	<0,001
АМ ₀ , %	18,54±1,95	1,53	29,21±4,30	3,90	13,208	<0,001	40,18±6,53	5,19	16,422	<0,001
АМ ₀ /ВР	107,64±22,94	17,32	321,50±84,61	71,43	12,417	<0,001	673,57±172,30	132,87	18,247	<0,001
ИН	66,90±15,46	11,98	256,82±70,47	49,28	10,370	<0,001	471,48±147,65	109,44	17,596	<0,001
После холодной пробы										
ВР, с	0,10±0,01	0,01	0,07±0,02	0,01	-12,849	<0,001	0,05±0,01	0,01	-15,337	<0,001
АМ ₀ , %	44,76±3,89	3,02	37,42±4,33	3,75	-4,597	0,0023	51,73±7,18	5,49	10,255	<0,001
АМ ₀ /ВР	479,19±100,55	78,82	530,21±158,47	102,38	5,212	0,0012	1048,25±415,19	358,47	19,066	<0,001
ИН	317,64±79,79	58,69	422,27±128,25	97,50	7,218	<0,001	716,3±267,9	104,85	14,681	<0,001

в состоянии покоя (37,4%, $p<0,001$). По интегрированным показателям различия имелись во всех случаях. В частности, превышение величины АМ₀/ВР в подгруппе отсутствия выявляемого гемодинамически значимого сужения КА составило 108,9% в состоянии покоя, 98,2% — на пике холодной пробы ($p<0,001$ в обоих случаях). Аналогичные различия по величине ИН достигали 83,5% и 71,1% ($p<0,001$ во всех случаях).

Мы полагаем, что данные изменения действительно связаны с повышением риска вазоспастических реакций при наличии выраженной вегетативной дисфункции, определяющего в ряде случаев возможность развития ОКС без гемодинамически значимого продолжительно существующего стеноза КА. У больных ИМ чаще, чем при НС, определялось наличие выраженной симпатикотонии и (различия статистически значимы, $p=0,023$) парасимпатикотонии. Также в большем числе случаев при наличии выраженной симпатикотонии и парасимпатикотонии имело место наступление летального исхода в течение пребывания больного на стационарном лечении, хотя различия между подгруппами не были статистически значимыми.

Показатели функции эндотелия были исследованы, исходя из распределения больных по группам в зависимости от исходного вегетативного статуса, определенной нозологической формы ИБС и данных коронарографии при поступлении (табл. 2).

В подгруппе больных с выраженной симпатикотонией было определено превышение содержания метаболитов NO в крови на 75,3% относительно контрольной группы ($p<0,001$). Вероятно, данный параметр отражает влияние ассоциированной с симпатикотонией активации надсегментарного звена симпатического отдела ВНС, стимулирующей развитие оксидативного стресса. Однако содержание метаболитов NO также было статистически выше, чем в контрольной группе, в подгруппе больных с парасимпатикотонией, хотя различия были меньшими (43,1%, $p<0,001$).

При сравнении трех подгрупп по показателю содержания ФВ в крови заметно, что наибольшее его превышение выявляется в подгруппе выраженной симпатикотонии, где различия с контролем составили 117,5%, $p<0,01$. Не было существенной разницы по уровню данного показателя между больными подгруппы умеренных нарушений вегетативной регуляции и преобладании симпатических влияний.

Превышение содержания в крови ЦЭ среди выделенных подгрупп было наибольшим у пациентов с преобладанием парасимпатических влияний (на 517,8% относительно контроля, $p<0,01$). Статистически

Таблица 2

Показатели функционального состояния сосудистого эндотелия в зависимости от состояния ВНС при первичном обследовании

Показатель	M±SD	m	t	p
Больные ОКС, подгруппа выраженной симпатикотонии, n=67				
Метаболиты NO, мкг/мл	0,42±0,07	0,04	11,407	<0,001
ФВ, мкг/мл	0,93±0,12	0,08	16,355	<0,001
ЦЭ, %	7,6±1,3	1,0	22,513	<0,001
ЭЗВД, %	11,9±1,6	1,2	-20,707	<0,001
Больные ОКС, подгруппа умеренных изменений, n=75				
Метаболиты NO, мкг/мл	0,29±0,05	0,04	6,045	<0,001
ФВ, мкг/мл	0,71±0,08	0,06	13,198	<0,001
ЦЭ, %	7,0±0,9	0,7	5,490	0,005
ЭЗВД, %	14,7±1,7	1,3	-9,257	<0,001
Больные ОКС, подгруппа парасимпатикотонии, n=27				
Метаболиты NO, мкг/мл	0,34±0,07	0,05	8,012	<0,001
ФВ, мкг/мл	0,73±0,12	0,09	14,331	<0,001
ЦЭ, %	8,0±1,0	0,9	7,485	<0,001
ЭЗВД, %	14,1±2,2	1,8	-10,124	<0,001
Контрольная группа, n=50				
Метаболиты NO, мкг/мл	0,25±0,03	0,02	—	—
ФВ, мкг/мл	0,42±0,05	0,04	—	—
ЦЭ, %	1,2±0,5	0,4	—	—
ЭЗВД, %	28,7±4,9	3,4	—	—

значимых различий между подгруппами больных выявлено не было.

Несмотря на выраженное повреждение эндотелия в последней подгруппе, степень снижения ЭЗВД была высокой при выраженном преобладании симпатических влияний (57,8% относительно контроля, $p<0,001$), и меньше — при умеренных нарушениях вегетативной регуляции и преобладании парасимпатических влияний (48,1% и 49,5% соответственно, $p<0,001$ в обоих случаях).

Таким образом, имелись особенности взаимосвязи функционального состояния ВНС и эндотелия у обследованных больных ОКС.

В табл. 3 приведены данные, характеризующие особенности эндотелиальной функции в зависимости от наличия гемодинамически значимого сужения КА.

По содержанию метаболитов NO превышение в группе отсутствия верифицированного сужения КА составило 37,5% ($p<0,001$), по содержанию в крови ФВ — 15,8%. Также в данной подгруппе оказалось выше относительное содержание ЦЭ в крови (на 18,6%, $p<0,001$). Одновременно отмечалось очень резкое снижение средней величины ЭЗВД, которое в сравнении с контрольной группой составило 65,5%

($p<0,01$), а с подгруппой выявленного гемодинамически значимого снижения КА — 36,7% ($p<0,001$).

Таким образом, результаты анализа степени повреждения и функционального состояния сосудистого эндотелия у больных ОКС в ассоциации с коронарокардиографическими данными свидетельствуют, что большее отклонение показателей при первичном обследовании соответствует более тяжелым поражениям миокарда или случаям функциональных изменений КА. Имеются ассоциации степени эндотелиальной дисфункции с нарушениями функционального состояния ВНС.

Исследования функции ВНС при острых формах ИБС имеют значительную историю, главным образом, в отечественной медицинской науке [4–6]. Однако в последние годы их интенсивность была относительно низкой, что не позволяет судить о наличии взаимосвязей между рентгенологически верифицированным состоянием КА и особенностями функционирования ВНС, а также о прогностической роли вегетативного статуса при оперативных вмешательствах на КА у больных ОКС.

Кроме того, в последнее время появляется все больше свидетельств тесной взаимосвязи нарушений

Таблица 3

Показатели эндотелиальной функции при первичном обследовании в зависимости от наличия гемодинамически значимого сужения КА

Показатель	M±SD	m	t	p
Больные ОКС, имеется гемодинамически значимое сужение КА, n=141				
Метаболиты NO, мкг/мл	0,32±0,05	0,03	5,804	0,0008
ФВ, мкг/мл	0,77±0,12	0,09	11,633	<0,001
ЦЭ, %	7,0±1,4	1,0	13,759	<0,001
ЭЗВД, %	15,7±2,5	2,0	-14,322	<0,001
Больные ОКС, отсутствует гемодинамически значимое сужение КА, n=28				
Метаболиты NO, мкг/мл	0,44±0,08	0,05	9,687	<0,001
ФВ, мкг/мл	0,89±0,20	0,14	16,255	<0,001
ЦЭ, %	8,3±1,7	1,1	19,299	<0,001
ЭЗВД, %	9,8±2,5	2,2	-18,340	<0,001
Контрольная группа, n=50				
Метаболиты NO, мкг/мл	0,25±0,03	0,02	—	—
ФВ, мкг/мл	0,42±0,05	0,04	—	—
ЦЭ, %	1,2±0,5	0,4	—	—
ЭЗВД, %	28,7±4,9	3,4	—	—

со стороны ВНС и эндотелиальной дисфункции в патогенезе ОКС [7, 8].

Заключение. В нашем исследовании получены данные, говорящие в пользу более значительных нарушений вегетативного статуса у больных ОКС, развивающихся без гемодинамически выраженного атеросклероза КА. Наличие определенных взаимосвязей между вегетативными и эндотелиальными нарушениями может свидетельствовать об эндотелиальной дисфункции как потенциальном механизме реализации негативного влияния дисфункции ВНС на сердечно-

сосудистую систему. Сходные результаты были недавно получены польскими исследователями [9].

Вероятным представляется развитие вазоспастических реакций за счет одновременного воздействия стресса и эндотелиальной дисфункции на фоне хронических изменений функционирования вегетативной нервной системы. В этом случае возможно более точное прогнозирование риска ОКС у лиц без гемодинамически значимого стеноза КА и осуществление профилактических мероприятий, направленных на коррекцию вегетативной и эндотелиальной дисфункции.

Литература

1. Yuan M. J., Pan Y. S., Hu W. G. et al. A pilot study of prognostic value of non-invasive cardiac parameters for major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome treated with percutaneous coronary intervention // *Int. J. Clin. Exp. Med.*— 2015.— Vol. 8 (12).— P. 22440–22449.
2. İşcen S. Prognostic factors in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation // *Arq. Bras. Cardiol.*— 2013.— Vol. 101 (4).— P. 373–374.
3. Schäfer D., Nil M., Herzig D., Eser P. et al. Good reproducibility of heart rate variability after orthostatic challenge in patients with a history of acute coronary syndrome // *J. Electrocardiol.*— 2015.— Vol. 48 (4).— P. 696–702.
4. Баевский Р. М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом // *Актуальные проблемы физиологии и патологии кровообращения.*— М.: Медицина, 1976.— С. 161–175.
5. Ибатов А. Д., Сыркин А. Л., Вейн А. М. и др. Особенности вегетативной регуляции и эмоционального статуса у больных ишемической болезнью сердца с различной выраженностью болевого синдрома // *Клиническая медицина.*— 2003.— Т. 81, № 12.— С. 36–40.
6. Люсов В. А., Волов Н. А., Гордеев И. Г. и др. Динамика показателей вариабельности ритма сердца в клинике острого периода инфаркта миокарда // *Российский кардиологический журнал.*— 2007.— № 3 (65).— С. 31–35.
7. Суворова И. А., Говорин А. В., Зайцев Д. Н. Вегетативные нарушения и дисфункция эндотелия у больных постинфарктным кардиосклерозом // *Кардиология.*— 2008.— Т. 48, № 10.— С. 10–12.

8. Harris P. R., Som margren C. E., Stein P. K. et al. Heart rate variability measurement and clinical depression in acute coronary syndrome patients: narrative review of recent literature // *Neuropsychiatr Dis Treat.*— 2014.— Vol. 10.— P. 1335–1347.
9. Cie ślik-Guerra U. I., Fila M. et al. Correlation between the activity of the autonomic nervous system and endothelial function in patients with acute coronary syndrome // *Pol. Arch. Med. Wewn.*— 2014.— Vol. 124 (10).— P. 509–515.

References

1. Yuan M. J., Pan Y. S., Hu W. G. et al., *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2015, vol. 8 (12), pp. 22440–22449.
2. Işcen S., *Arq. Bras Cardiol.*, 2013, vol. 101 (4), pp. 373–374.
3. Schäfer D., Nil M., Herzig D., Eser P. et al., *J. Electrocardiol.*, 2015, vol. 48 (4), pp. 696–702.
4. Baevskij R. M., *Aktualnye problemy fiziologii i patologii krovoobrashheniya*, Moscow: Medicina, 1976, pp. 161–175.
5. Ibatov A. D., Syrkin A. L., Vejn A. M. et al., *Klinicheskaya medicina*, 2003, vol. 81, No. 12, pp. 36–40.
6. Lyusov V. A., Volov N. A., Gordeev I. G. et al., *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*, 2007, No. 3 (65), pp. 31–35.
7. Suvorova I. A., Govorin A. V., Zajcev D. N., *Kardiologiya*, 2008, vol. 48, No. 10, pp. 10–12.
8. Harris P. R., Som margren C. E., Stein P. K. et al., *Neuropsychiatr Dis. Treat*, 2014, vol. 10, pp. 1335–1347.
9. Cie ślik-Guerra U. I., Fila M., Kamiński M. et al., *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2014, vol. 124 (10), pp. 509–515.

Поступила в редакцию: 25.05.2016 г.

Контакт: Вебер Виктор Робертович, Viktor.Veber@novsu.ru

Сведения об авторах:

Вебер Виктор Робертович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН. Ректор Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 173000 Великий Новгород, ул. Санкт-Петербургская, д. 41;

Карибаев Кайрат Рахманиевич — кандидат медицинских наук, доцент. Руководитель Кардиологического Центра. Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Алматы;

Маханов Данияр Индемесович — заведующий отделением интервенционной кардиологии. Центральная клиническая больница Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан, Алматы.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 612.0-14.41-14.43

ВЗАИМОСВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И ГЕЛИОГЕОМАГНИТНЫХ ФАКТОРОВ У ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ПРЕДГОРНЫХ ТЕРРИТОРИЯХ

В. А. Беляева

Институт биомедицинских исследований ВНИЦ РАН, г. Владикавказ, Россия

RELATIONSHIPS BETWEEN THE INCIDENCES OF ACUTE CEREBRAL CIRCULATORY DISORDERS AND OF HELIOMAGNETIC FACTORS IN PEOPLE LIVING IN FOOTHILL AREAS

V. A. Belyayeva

Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center RAS, Vladikavkaz, Russia

© В. А. Беляева, 2016 г.

Цель исследования: изучить влияние гелиогеомагнитных факторов на заболеваемость острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) с учетом гендерной специфики в распределении числа случаев данного заболевания. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости ОНМК по архивным данным РКБ г. Владикавказ в период 2001–2005 гг., следующий за годом максимума 23 цикла солнечной активности. Сформирована проблемно-ориентированная по данной нозологии база — 1285 случаев заболевания (702 мужчины и 583 женщины), в соответствии с которой проведен анализ среднесуточной частоты случаев ОНМК в зависимости от гелиогеомагнитной активности. Анализировали факторы и их производные: среднесуточный планетарный индекс геомагнитной активности (A_p), индекс Dst, Vz-компоненту межпланетного магнитного поля, плотность потока радиоизлучения Солнца на длине волны 10,7 см (s. r. f.), число солнечных пятен (SSN). Результаты исследования показали, что в дни с индексом $A_p > 16$ с диагнозом ОНМК в больницу поступало в среднем $1,16 \pm 0,065$ чел./сут, в дни с индексом $A_p < 16$ — $0,72 \pm 0,026$ чел./сут. Коэффициент биотропности составил 1,6. Заключение: с ростом геомагнитной активности наблюдается увеличение заболеваемости ОНМК, присутствует гендерная специфика в распределении числа случаев заболевания. Дана оценка эффектам предикторов в моделях заболеваемости ОНМК, наиболее значимыми из которых являются: планетарный индекс геомагнитной активности, число солнечных пятен, плотность потока солнечного радиоизлучения с длиной волны 10,7 см, Vz — компонента межпланетного магнитного поля.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, гелиогеомагнитные факторы, планетарный индекс геомагнитной активности, число солнечных пятен, магнитная буря.

In order to study the influence of heliomagnetic factors on the incidences of acute cerebral circulatory disorders (ACCD) with account of gender, a retrospective analysis of ACCD case histories filed at Vladikavkaz Regional Clinical Hospital was carried out. The case histories relate to the period 2001 to 2005, which follows the maximum of the 23rd cycle of solar activity. The analysis of daily incidences of ACCD as they relate to the heliomagnetic activity was performed using a dedicated database including 1285 cases (702 male and 583 female subjects). The factors taken into account included the average daily planetary index geomantic activity (GA), the DST index, the B_z -component of interplanetary magnetic field, the density of solar radiation at 10.5 cm wavelength (s. r. f.), and sunspots number. It was found that on the days when GA was > 16 , the daily number of ACCD patients admitted to the hospital was $1,16 \pm 0,07$, whereas when GA was > 16 , the number was $0,72 \pm 0,03$. The odds ratio was 1,6. It is concluded that increases in heliomagnetic activity are associated with increases in ACCD incidence, there being a gender-related specificity in ACCD case distribution. The most significant predicting factors were GA, sunspots number, the density of solar radiation, and the B_z -component of interplanetary magnetic field.

Key words: acute cerebral circulatory disorder, heliomagnetic factors, planetary index of geomagnetic activity, sunspots number, magnetic storm.

Введение. Согласно одной из концепций биотропным агентом солнечной активности являются вариации

природных электромагнитных полей. Вследствие резких аперiodических изменений гелиогеофизиче-

ских факторов происходит десинхронизация внутренних биоритмов — одно из проявлений общего адаптационного синдрома [1]. Интенсивность ответных реакций на природный стресс-фактор, проявляющийся геомагнитными возмущениями, зависит от адаптационных возможностей организма, сформировавшихся в ходе эволюции. Вариации гелиогеомагнитных факторов, особенно аномальные их значения, способны привести к развитию в организме состояния, характеризующегося несоответствием между функциональными возможностями и уровнем его активности, что может создать условия для развития патологии [2]. В случае уже имеющейся патологии реакция организма может проявляться особенно интенсивно. Ряд исследователей считают, что основной мишенью при магнитных бурях является сердечно-сосудистая система [3, 4]. В то же время длительное отсутствие магнитных возмущений ухудшает самочувствие здоровых людей [5]. Известно, что в годы «спокойного солнца» вариабельность энергетической компоненты организма в большей степени детерминирована не самими гелиогеомагнитными факторами, а их производными [6].

Цель исследования: изучить влияние гелиогеомагнитных факторов на заболеваемость острым нарушением мозгового кровообращения с учетом гендерной специфики в распределении числа случаев данного заболевания.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ заболеваемости острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по данным архива Республиканской клинической больницы г. Владикавказа за период с 01.12.2001 по 31.12.2005 гг. Всего проанализировано 1285 случаев ОНМК (702 мужчины и 583 женщины; соотношение 1,2:1). Средний возраст мужчин составил 63,73 года (95% ДИ 62,77–64,69), женщин — 66,86 года (95% ДИ 65,91–67,81), различия между группами статистически значимы ($t=4,45$; $p=0,000007$). Все пациенты сгруппированы по возрастному признаку на 7 групп: 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79 и ≥ 80 лет. Гендерное соотношение (М:Ж) в соответствующих возрастных группах варьировало: 1,67:1; 2,63:1; 2,06:1; 1,53:1; 1,24:1; 0,84:1; 1,18:1. Основное количество ОНМК у мужчин приходится на возраст 60–69 лет (219 случаев) у женщин — 70–79 лет (220 случаев).

Геомагнитная обстановка оценивалась по среднесуточному планетарному индексу геомагнитной активности (A_p): спокойная ($0 \leq A_p \leq 7$), слабо возмущенная ($8 \leq A_p \leq 15$), возмущенная ($16 \leq A_p \leq 25$), малая буря ($26 \leq A_p \leq 39$), умеренная буря ($40 \leq A_p \leq 69$), большая буря ($70 \leq A_p \leq 99$), очень большая буря

($100 \leq A_p \leq 400$) [7]. Анализировали гелиогеомагнитные факторы: планетарный среднесуточный индекс геомагнитной активности (A_p), индекс Dst, Vz-компоненту межпланетного магнитного поля, плотность потока радиоизлучения Солнца на длине волны 10,7 см (s. r. f.), число солнечных пятен (SSN), а также их производные — значения показателей, определяющие скорость их изменения (3, 2, 1 суток до измерения). Числовые значения факторов получены из международной базы данных SPIDR (Space Physics Interactive Data Resource). Статистический анализ данных проводили с помощью пакета Statistica 6.0. Для сравнения средних в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента. С помощью дисперсионного анализа и модуля «обобщенные линейные и нелинейные модели» устанавливали взаимосвязь между зависимой переменной и предикторами (гелиогеомагнитными факторами и их производными). Для уточнения динамики заболеваемости ОНМК в зависимости от геомагнитной активности использовали метод наложения эпох [8].

Анализировали число случаев ОНМК за 3 суток до геомагнитной бури, в день самой бури (реперный день — 0) и в течение 3–6 суток после нее (в зависимости от длительности бури). Для оценки значимости различий при применении метода наложения эпох использовали ранговый дисперсионный анализ Фридмана. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $< 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что с диагнозом ОНМК в дни с индексом $A_p \geq 16$ (геомагнитный фон возмущенный, бури) поступало в среднем $1,16 \pm 0,065$ чел./сут, в дни с индексом $A_p \leq 15$ (магнитоспокойные и слабо-возмущенные дни) — $0,72 \pm 0,026$ чел./сут. Коэффициент биотропности составил 1,6. В соответствии с данными дисперсионного анализа установлено, что фактор геомагнитной активности оказывает влияние на частоту возникновения случаев ОНМК (мужчины — $F=50,7$; $p=0,00000$; женщины — $F=15,77$; $p=0,00008$). С увеличением геомагнитной активности (при значениях индекса $A_p \geq 40$) наблюдается рост числа случаев ОНМК как у мужчин (табл. 1), так и у женщин (табл. 2).

Полученные данные согласуются с результатами исследования других авторов, отмечающих, что магнитные бури являются провоцирующим фактором в возникновении ОНМК, а с повышением геомагнитной активности наблюдается рост заболеваемости [9, 10]. Значительное увеличение частоты случаев ОНМК отмечено в день начала умеренных и больших магнитных бурь, а также на второй день бури [11].

Таблица 1

Количество случаев ОНМК у мужчин в зависимости от геомагнитного состояния

Геомагнитное состояние	M±m	ДИ (-95,0%)	ДИ (+95%)	СКО
Спокойное	0,61±0,027	0,349	0,455	0,627
Слабо-возмущенное	0,60±0,028	0,310	0,419	0,607
Возмущенное	0,64±0,035	0,247	0,384	0,562
Малая буря	0,81±0,047	0,223	0,410	0,518
Умеренная буря	1,82±0,103*	1,612	2,025	0,839
Большая буря	2,70±0,365*	1,885	3,615	1,035
Очень большая буря	2,41±0,148*	2,089	2,744	0,515

Таблица 2

Количество случаев ОНМК у женщин в зависимости от геомагнитного состояния

Геомагнитное состояние	M±m	ДИ (-95,0%)	ДИ (+95%)	СКО
Спокойное	0,36±0,026	0,310	0,412	0,615
Слабо-возмущенное	0,36±0,026	0,306	0,408	0,562
Возмущенное	0,34±0,036	0,272	0,413	0,578
Малая буря	0,38±0,051	0,281	0,483	0,566
Умеренная буря	1,26±0,110*	1,038	1,478	0,867
Большая буря	2,00±0,211*	1,523	2,477	0,667
Очень большая буря	1,83±0,207*	1,377	2,289	0,718

Примечание: М — среднее число случаев ОНМК в сутки, m — стандартная ошибка среднего, ДИ — доверительный интервал,

СКО — среднеквадратичное отклонение. Звездочкой отмечено достоверное увеличение числа случаев ОНМК относительно спокойного состояния ($p \geq 0,000$).

Механизмы воздействия гелиогеомагнитных факторов на организм человека в настоящее время полностью не изучены, поскольку в формировании ответной реакции на воздействие задействованы разные уровни структурной и функциональной организации системы. В частности, в физиологических механизмах участвуют морфологические структуры со специфическими функциями, тогда как в биохимических механизмах — отдельные молекулы или надмолекулярные комплексы. Предполагают, что увеличение заболеваемости ОНМК является результатом адаптационного десинхронизма, возникшего вследствие сбоя ритма такого внешнего время-датчика, как гелиогеомагнитная активность [1, 12]. Реакция на флуктуации геомагнитного фона проявляется особенно интенсивно при уже имеющейся патологии адаптационной системы или ее перенапряжении под воздействием другого стресса (эмоциональных, физических перегрузок и т. д.). Известно, что действие магнитных бурь на организм носит характер неспецифической реакции по типу адаптационного стресса и специфической реакции

изменения сосудистого тонуса [13, 14]. У ослабленных людей со сниженными адаптивными резервами организма возникает негативный стресс, в результате которого формируются дизадаптивные расстройства в виде гипертензивных реакций [15]. Подобная реакция организма в виде дестабилизации показателей артериального кровяного давления повышает риск сосудистой катастрофы [16–18]. Во время геомагнитных бурь повышается вязкость крови [19], доказано увеличение количества тромбоцитов, возрастание агрегации тромбоцитов и эритроцитов, значительное ускорение начала тромбообразования, замедление капиллярного кровотока, изменение тонуса сосудистой стенки, что способствует запуску каскада патологических реакций, провоцирующих развитие ОНМК [4, 13].

Для детализации анализа ретроспективные данные по заболеваемости ОНМК у мужчин и женщин были отсортированы не только в соответствии с классом, но и длительностью магнитных бурь. Результаты анализа динамики заболеваемости методом наложения эпох в зависимости от магнитных бурь длительностью одни

сутки свидетельствуют об имеющихся отличиях среднесуточного числа случаев ОНМК. Умеренные бури: женщины — $\chi^2=40,53$ ($p=0,000$), мужчины — $\chi^2=43,37$ ($p=0,000$); большие и очень большие бури: женщины — $\chi^2=18,99$ ($p=0,004$), мужчины — $\chi^2=15,03$ ($p=0,002$). В день самой бури число случаев ОНМК существенно возрастает относительно предшествующих и последующих дней как у мужчин (умеренные бури — $t=4,38-8,20$, $p=0,0000-0,0002$; большие, очень большие бури — $t=3,32-5,71$, $p=0,00044-0,01059$), так и у женщин (умеренные бури — $t=5,54-6,99$, $p=0,00000-0,00002$; большие, очень большие бури — $t=3,53-11,0$, $p=0,000004-0,00767$) (рис. 1).

$p=0,00750-0,00284$). Сравнительный анализ заболеваемости ОНМК у мужчин и женщин выявил, что за сутки до наступления умеренной бури длительностью одни сутки число случаев ОНМК у мужчин превышает таковое у женщин ($t=3,82$; $p=0,00060$), для больших бурь достоверных различий по заболеваемости не выявлено.

В дни магнитных бурь с индексом $A_p \geq 40$ длительностью от 2 и более суток фиксируется рост заболеваемости ОНМК в день начала бури, особенно выраженный у мужчин (рис. 2). У женщин на 2–3-и сутки продолжающейся бури заболеваемость выше, чем во все предыдущие и последующие дни (2-е сутки — $t=4,06-6,96$; $p=0,00000-0,00029$,

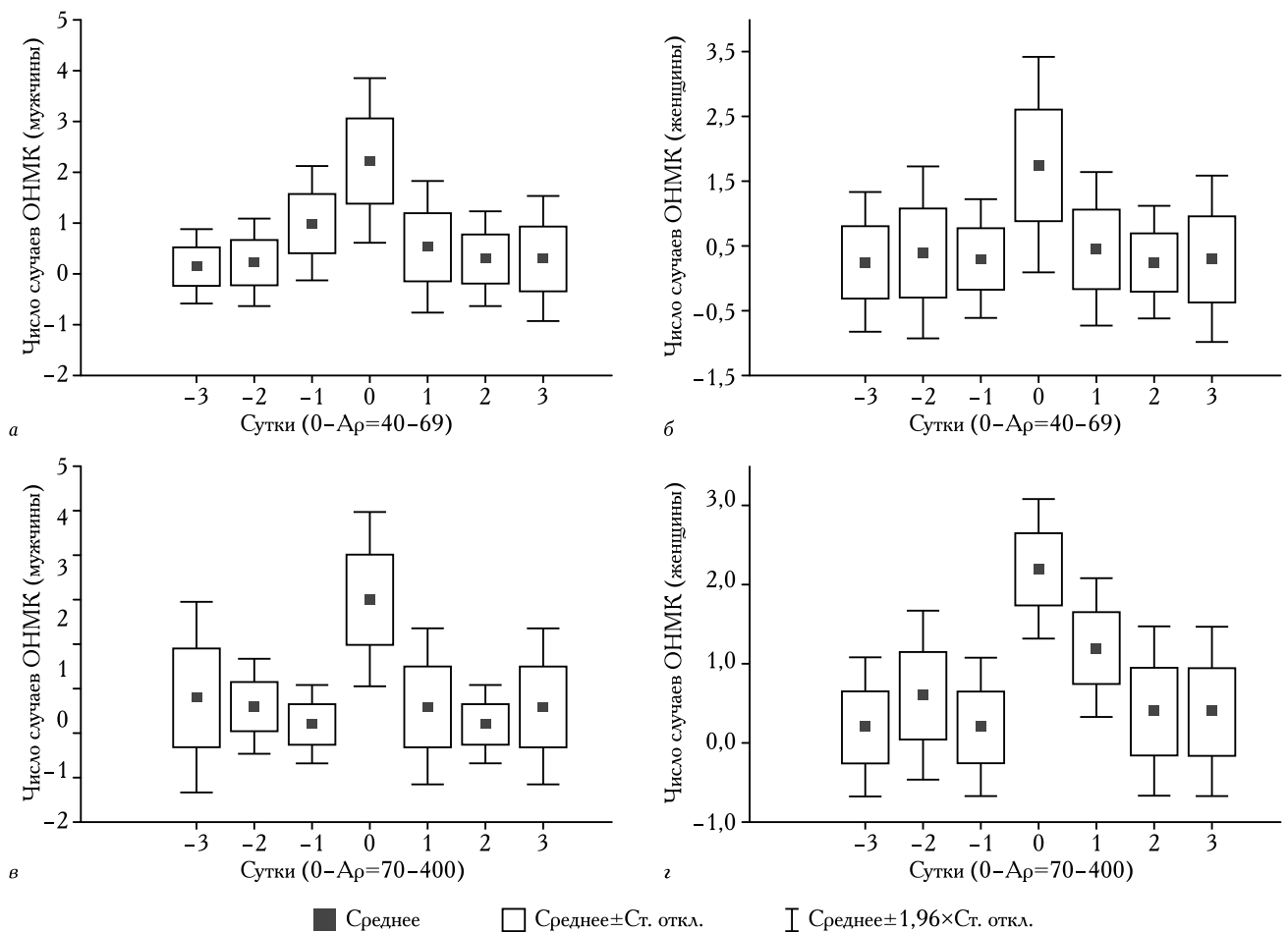


Рис. 1. Диаграммы размаха числа случаев ОНМК (чел./сут) в связи с эпизодами магнитных бурь класса «умеренные» у мужчин (а) и женщин (б); бурь классов «большие» и «очень большие» у мужчин (в) и женщин (г) длительностью одни сутки. По оси абсцисс отмечены сутки до и после максимального значения индекса (0 — реперная точка).

При анализе заболеваемости в предшествующие буре и последующие дни выявлено, что у женщин число случаев ОНМК в следующий после больших бурь день выше относительно остальных дней ($t=2,53$; $p=0,03526$), у мужчин некоторый рост числа случаев ОНМК фиксируется в предшествующий умеренной буре день ($t=2,91-3,32$;

$t=2,38-4,55$; $p=0,00007-0,00768$), наблюдается тенденция к увеличению числа случаев относительно реперного дня, однако различия не достоверны. У мужчин заболеваемость ОНМК на вторые сутки продолжающейся бури превышает таковую в предшествующие буре и последующие дни ($t=2,42-7,45$; $p=0,00000-0,02115$). В день

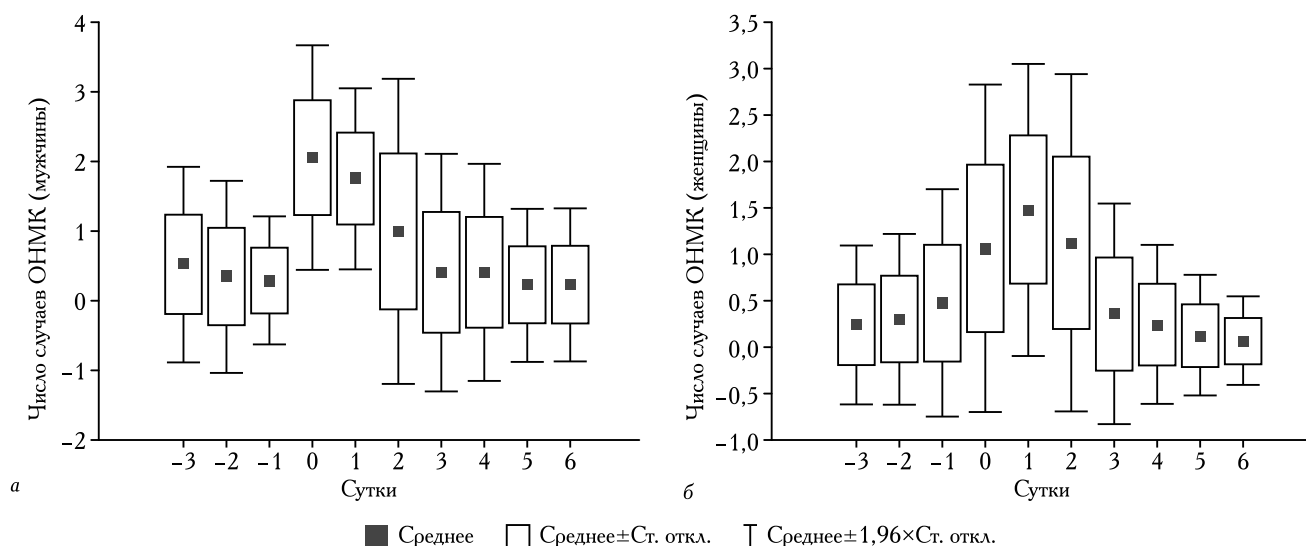


Рис. 2. Динамика заболеваемости ОНМК (чел./сут) у мужчин (а) и женщин (б) в связи с эпизодами магнитных бурь ($A_p \geq 40$) длительностью от 2 суток и более.

начала длительной бури заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин ($t=3,37$; $p=0,00195$).

При проведении статистического анализа с использованием модуля «обобщенные линейные и нелинейные модели» выявлены эффекты предикторов (исследуемых факторов и их производных), влияющие на заболеваемость ОНМК (табл. 3).

активности и частоты сердечно-сосудистых катастроф подтверждается исследованиями ряда авторов. В условиях увеличения солнечной активности выше вероятность развития инсульта в форме гематомы, осложненной внутрижелудочковым кровоизлиянием [20]. Выявлена значительная корреляционная связь между числом солнечных пятен и числом госпитали-

Таблица 3

Эффекты предикторов в моделях частоты случаев ОНМК в зависимости от гелиогеомагнитных факторов и их производных

Эффекты предикторов	Статистика Вальда	p
A_p	50,37	0,00000
A_p^2	35,91	0,00000
$A_p(-1)$	6,14	0,01321
$A_p(-1)^2$	4,39	0,035962
Dst	5,40	0,020136
s.r.f.	7,55	0,00601
s.r.f.(-1)	11,74	0,00600
SSN	18,28	0,000019
$SSN(-1)^2$	4,72	0,02971
$SSN(-3)$	16,51	0,000048
B_z	18,31	0,000019

Как видно из табл. 3, максимальный вклад в заболеваемость ОНМК вносят факторы и их производные: A_p — среднесуточный планетарный индекс геомагнитной активности, SSN — число солнечных пятен, s.r.f. — плотность потока радиоизлучения с длиной волны 10,7 см, B_z — компонента межпланетного магнитного поля. Взаимосвязь солнечной

зированных больных с геморрагическим инсультом, субарахноидальным кровоизлиянием, внутримозговой гематомой [21]. Однако в ряде работ показано, что реакция организма на действие внешних факторов носит комбинированный характер — наблюдается одновременная зависимость от двух или трех параметров, что обусловлено участием сразу нескольких

механизмов магниторецепции в одной и той же биологической системе [22]. В связи с этим мы провели анализ совокупных эффектов гелиогеомагнитных факторов и их взаимосвязи с заболеваемостью ОНМК. Установлено, что множественный коэффициент корреляции $r=0,41-0,43$. Это свидетельствует о возможном усилении негативного влияния комплекса гелиогеомагнитных факторов на заболеваемость ОНМК.

Заключение. С ростом геомагнитной активности наблюдается увеличение числа случаев острого нарушения мозгового кровообращения как у мужчин, так и у женщин, проживающих на предгорных территориях. Коэффициент биотропности за исследуемый период составил 1,6.

При длительности геомагнитных бурь не более суток заболеваемость ОНМК в день самой бури выше относительно предшествующих и последующих суток, количественных различий числа случаев у мужчин и женщин в день бури не выявлено. За

сутки до наступления умеренной бури число случаев ОНМК у мужчин выше, чем у женщин.

При длительности геомагнитных бурь от 2 суток и более заболеваемость у мужчин в день начала бури выше, чем у женщин. Фиксируется повышенный уровень заболеваемости ОНМК на 2-е сутки продолжающейся бури у мужчин и на 2-3-е сутки у женщин.

Основной вклад в заболеваемость ОНМК вносят гелиогеомагнитные факторы и их производные: планетарный индекс геомагнитной активности, число солнечных пятен, плотность потока солнечного радиоизлучения с длиной волны 10,7 см и Vz-компонента межпланетного магнитного поля.

Выявленная динамика заболеваемости ОНМК позволяет проводить своевременные профилактические мероприятия у пациентов, находящихся в группе риска по данному виду патологии, в соответствии с флуктуациями геомагнитного фона и с учетом гендерной специфики.

Литература

1. Бреус Т. К., Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Медицинские эффекты геомагнитных бурь // Клиническая медицина. — 2005. — № 3. — С. 4–11.
2. Каменева Е. Г., Софронов Г. А., Жирков А. М. Роль погодных факторов в изменении психофизиологического состояния здорового человека и больного ИБС при воздействии солнца // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 1. — С. 66–73.
3. Беляева В. А., Ботоева Н. К. Секторный анализ зависимости параметров ГРВ-биоэлектрограмм здоровых лиц от гелиогеомагнитных факторов // Владикавказский медико-биологический вестник. — 2013. — Т. 16. — Вып. 24–25. — С. 35–41.
4. Гурфинкель Ю. И. Физиологические и патофизиологические аспекты влияния космической погоды на человеческий организм // Сб. трудов Междунар. конф. «Влияние космической погоды на человека в космосе и на земле». — М.: ИКИ РАН, 2013. — Т. 2. — С. 560–568.
5. Рагульская М. В., Вишневский В. В., Григорьев П. Е. Географические особенности влияния космофизических и погодных факторов на организм человека // Уч. записки Таврического нац. унив. им. В. И. Вернадского. — 2008. — Т. 21 (60), № 2. — С. 298–304.
6. Ботоева Н. К., Беляева В. А. Оценка влияния гелиогеомагнитных факторов на здоровых лиц методом биоэлектрографии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. — 2013. — Т. 12, № 3. — С. 666–674.
7. Гурфинкель Ю. И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность. — М.: ИИКЦ «Эльф-3», 2004. — 170 с.
8. Гневыхив М. Н., Оль А. И. О методике некоторых гелиобиологических исследований // Проблемы космической биологии. — М.: Наука, 1982. — С. 216–220.
9. Feigin V. L., Parmar P. G., Barker-Collo S. et al. Geomagnetic Storms Can Trigger Stroke: Evidence From 6 Large Population-Based Studies in Europe and Australasia // J. Stroke. — 2014. — № 45 (6). — P. 1639–1645.
10. Shaposhnikov D., Revich B., Gurfinkel Y., Naumova E. The influence of meteorological and geomagnetic factors on acute myocardial infarction and brain stroke in Moscow, Russia // Int. J. of Biometeorology. — 2014. — Vol. 58, Iss. 5. — P. 799–808.
11. Завьялов А. В., Дяченко В. К. О корреляционных связях острых нарушений мозгового кровообращения с изменением магнитного поля Земли // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1984. — Т. 84, № 8. — С. 1137–1140.
12. Feigin V. L., Wiebers D. O. Environmental factors and stroke. A selective review // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. — 1997. — № 6. — P. 107–112.
13. Бреус Т. К., Рапопорт С. И. Магнитные бури. Медико-биологические аспекты. — М., 2003. — 186 с.
14. Бреус Т. К., Баевский Р. М., Фунтова И. И. и др. Влияние возмущений геомагнитного поля на реакцию адаптивного стресса у космонавтов // Космические исследования. — 2008. — Т. 46, № 4. — С. 378–383.
15. Хаснулин П. В., Потеряева Е. Л., Хаснулин В. И. Экологически обусловленный стресс и дизадаптивные гипертензивные реакции на севере // Экология человека. — 2005. — № 7. — С. 36–39.
16. Моисеева Н. И., Любичкий Р. Е. Воздействие гелиогеофизических факторов на организм человека. — Л.: Наука, 1986. — 136 с.
17. Зенченко Т. А., Цагарецивили Е. В., Ощепкова Е. В. и др. К вопросам влияния геомагнитной и метеорологической активности на больных артериальной гипертензией // Клиническая медицина. — 2007. — № 1. — С. 31–35.

18. Dimitrova S., Stoilova I. Human physiological reaction to geomagnetic disturbances of solar origin // ESA SP-506.— 2002.— Vol. 1.— P. 129–132.
19. Stoupele E. The effect of geomagnetic activity on cardiovascular parameters // Biomedicine and Pharmacotherapy.— 2002.— № 56 (suppl. 2).— P. 247–256.
20. Мартиросян В. В., Долгушева Ю. А. Вероятностный анализ влияния экзогенных факторов на частоту возникновения геморрагического инсульта в периоды высокой и низкой солнечной активности // Журнал фундаментальной медицины и биологии.— 2016.— № 1.— С. 52–59.
21. Журавлев В. М., Машин В. В., Белова Л. А. и др. Влияние солнечной активности на риск развития острого нарушения мозгового кровообращения // Int. J. of applied and fundamental research.— 2015.— № 2.— С. 38–41.
22. Зенченко Т. А. Новый подход к изучению закономерностей индивидуальных реакций сердечно-сосудистой системы человека на действие атмосферных и геомагнитных факторов // Тр. IX Междунар. крымской конференции «Космос и биосфера 2011».— URL: www.biophys.ru/archive/crimea2011/abstr-p24.pdf.

References

1. Breus T. K., Komarov F. I., Rapoport S. I., *Klinicheskaya medicina*, 2005, No. 3, pp. 4–11.
2. Kameneva E. G., Sofronov G. A., Zhirkov A. M., *Medicinskij akademicheskij zhurnal*, 2014, vol. 14, No. 1, pp. 66–73.
3. Belyayeva V. A., Botoeva N. K., *Vladikavkazskij mediko-biologicheskij vestnik*, 2013, vol. 16, No. 24–25, pp. 35–41.
4. Gurfinkel Y. I., *Sbornik trudov Mezhdunarodnoj konferencii «Vliyanie kosmicheskoy pogody na cheloveka v kosmose i na zemle»*, Moscow: IKI, 2013, vol. 2, pp. 560–568.
5. Ragul'skaya M. V., Vishnevsky V. V., Grigor'ev P. E., *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacionalnogo universiteta imeni V. I. Vernadskogo*, 2008, vol. 21 (60), No. 2, pp. 298–304.
6. Botoeva N. K., Belyayeva V. A., *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomeditsinskix sistemax*, 2013, vol. 12, No. 3, pp. 666–674.
7. Gurfinkel Y. I. *Ishemicheskaya bolezn serdca i solnechnaya aktivnost*, Moscow: IKTС «Elf-3», 2004, 170 p.
8. Gnevyshev M. N., Ol A. I., *Problemy kosmicheskoy biologii*, Moscow: Nauka, 1982, pp. 216–220.
9. Feigin V. L., Parmar P. G., Barker-Collo S. et al., *Stroke*, 2014, No. 45(6), pp. 1639–1645.
10. Shaposhnikov D., Revich B., Gurfinkel Y., Naumova E., *Int. J. of Biometeorology*, 2014, vol. 58, Iss. 5, pp. 799–808.
11. Zavyalov A. V., Dyachenko V. K., *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova*, 1984, vol. 84, No. 8, pp. 1137–1140.
12. Feigin V. L., Wiebers D. O., *J. Stroke Cerebrovasc Dis*, 1997, No. 6, pp. 107–112.
13. Breus T. K., Rapoport S. I. *Magnitnye buri. Mediko-biologicheskie aspekty*, Moscow, 2003, 186 p.
14. Breus T. K., Baevskii R. M., Funtova I. I. et al., *Kosmicheskije issledovaniya*, 2008, vol. 46, No. 4, pp. 378–383.
15. Khasnulin P. V., Poteryaeva E. L., Khasnulin V. I., *Ekologiya cheloveka*, 2005, No. 7, pp. 36–39.
16. Moiseeva N. I., Lyubitsky R. E., *Vozdejstvie geliogeofizicheskix faktorov na organizm cheloveka*, Leningrad: Nauka, 1986, 136 p.
17. Zenchenko T. A., Tsagareishvili E. V., Oshchepkova E. V. et al., *Klinicheskaya medicina*, 2007, No. 1, pp. 31–35.
18. Dimitrova S., Stoilova I., *ESA SP-506*, 2002, vol. 1, pp. 129–132.
19. Stoupele E., *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2002, No. 56 (suppl. 2), pp. 247–256.
20. Martirosyan V. V., Dolgusheva Y. A., *Zhurnal fundamentalnoj mediciny i biologii*, 2016, No. 1, pp. 52–59.
21. Zhuravlev V. M., Mashin V. V., Belova L. A. et al., *Int. J. of applied and fundamental research*, 2015, No. 2, pp. 38–41.
22. Zenchenko T. A., *Trudy IX Mezhdunarodnoj krymskoj konferencii «Kosmos i biosfera 2011»*, URL: www.biophys.ru/archive/crimea2011/abstr-p24.pdf.

Поступила в редакцию: 22.06.2016 г.

Контакт: Беляева Виктория Александровна, pursh@inbox.ru

Сведения об авторе:

Беляева Виктория Александровна — кандидат биологических наук, научный сотрудник Института биомедицинских исследований ВНЦ РАН. 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, Пушкинская ул., д. 47, e-mail: pursh@inbox.ru.

УДК 615.216.2:577.3:612.822.3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ЭРГОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ МЕТАПРОТА, ТРЕКРЕЗАНА И ПОЛИОКСИДОНИЯ И ИХ КОМБИНАЦИЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ БРОНХОЛЕГОЧНОМ ВОСПАЛЕНИИ У КРЫС

¹И. В. Зарубина, ^{1,2}Е. В. Мокренко, ¹А. В. Болехан, ^{1,3}П. Д. Шабанов
¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
²Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия
³Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

COMPARATIVE ANTI-INFLAMMATORY AND ERGOTROPIC ACTIVITY OF METAPROT, TREKREZAN AND POLYOXIDONIUM AND THEIR COMBINATIONS IN BRONCHOPULMONARY INFLAMMATION IN RATS

¹I. V. Zarubina, ^{1,2}E. V. Mokrenko, ¹A. V. Bolekhan, ^{1,3}P. D. Shabanov
¹S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia
³Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

В работе сравнивали противовоспалительное и энергостабилизирующее (эрготропное) действие антигипоксантов с иммуномодулирующими свойствами метапрота (25 мг/кг), трекрезана (25 мг/кг) и полиоксидония (0,75 мг/кг) при моделировании бронхолегочного воспаления у крыс. При экспериментальной бронхопневмонии, вызванной введением скипидара в бронхи животных, все три препарата при курсовом применении выявили энергостабилизирующий эффект, что проявлялось снижением уровня лактата, продуктов гидролиза АТФ — АДФ и АМФ, а также увеличением содержания пирувата и АТФ в лимфоцитах крови и ткани легких крыс. Энергостабилизирующее действие полиоксидония было более выражено в тканях легких, по направленности эффектов сопоставимо с действием трекрезана, по силе уступало ему. При монотерапии экспериментальной бронхопневмонии препараты располагаются по возрастанию их энергостабилизирующего действия в следующем порядке: полиоксидоний < трекрезан < метапрот < метапрот + полиоксидоний = метапрот + трекрезан. Метапрот, в отличие от трекрезана, полиоксидония и их комбинации с метапротом, усиливал флуоресценцию флавопротеидов и снижал флуоресценцию восстановленных пиридиннуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс, что свидетельствует об усилении интенсивности тканевого дыхания клеток.

Ключевые слова: антигипоксанты, иммуномодуляторы, метапрот, трекрезан, полиоксидоний, экспериментальная пневмония, энергетический обмен, легкие, лимфоциты, крысы.

In the paper, the anti-inflammatory and energy stabilizing (ergotropic) actions of antihypoxants with immune modulating properties metaprot (25 mg/kg), trekrezan (25 mg/kg) and polyoxidonium (0,75 mg/kg) were compared in rats with bronchopulmonary inflammation. In bronchopulmonary inflammation due to administration of turpentine into trachea of rats, all three drugs after course administration (5 days) possessed energy stabilizing effect that performed in the decrease of lactate and ATP-ADP and AMP products level as well as the increase of pyruvate and ATP in both blood lymphocytes and the lung tissue. The energy stabilizing action of polyoxidonium was more expressed in the lung tissue, the action was the same as after trekrezan administration in direction but was less powerful. The monotherapy of experimental bronchopulmonary inflammation revealed the following regularity in energy stabilizing (ergotropic) action of drugs: polyoxidonium < trekrezan < metaprot < metaprot + polyoxidonium = metaprot + trekrezan (in the order of increase). Metaprot in controversy with trekrezan, polyoxidonium and their combinations, strengthened fluorescence of flavoproteids and decreased fluorescence of recovered pyridine dinucleotides in alveolar macrophages and blood lymphocytes of rats that indicated on increase of tissue breath intensity in cells.

Key words: antihypoxants, immunomodulators, metaprot, trekrezan, polyoxidonium, experimental pneumonia, energy metabolism, lungs, lymphocytes, rats.

Введение. Эффективность лечения острых бронхолегочных заболеваний, в частности пневмоний, определяется не только назначением средств антибактериальной терапии, но во многом и течением

вторичных иммунодефицитных состояний, как правило, их сопровождающих [1]. Следует отметить, что традиционные средства антибактериальной терапии, особенно антибиотики, становятся все менее эффективными в отношении широкого спектра возбудителей пневмоний, что приводит к увеличению частоты затяжного характера течения заболевания и его хронизации [2]. Попытки выделить какой-то один ведущий механизм развития острой пневмонии не увенчались успехом [3, 4]. Однако наиболее специфические различия, обусловленные этиологическим фактором, на клеточном уровне теряют свою специфику вследствие общности механизмов клеточных повреждений. Таким универсальным процессом при острых бронхолегочных заболеваниях является, прежде всего, нарушение кислородного режима (развитие хронической гипоксии) и изменение иммунного ответа. Это послужило основанием исследования новых антигипоксантов и иммуностропных препаратов метапрота, трекрезана и полиоксидония, обладающих антигипоксантами, энергостабилизирующими (эрготропными) и иммунокорректирующими свойствами, при моделировании бронхолегочного воспаления у крыс.

В каскаде метаболических изменений при кислородной недостаточности центральным звеном является энергетический обмен. В условиях кислородного дефицита возникает так называемая биоэнергетическая гипоксия [5]. Митохондрии чувствительны к дефициту кислорода и повреждаются одними из первых среди внутриклеточных структур. В основе биоэнергетической гипоксии лежат последовательные изменения свойств митохондриального ферментного комплекса, приводящие к нарушениям энергосинтезирующей функции дыхательной цепи [17, 18].

Все стадии биоэнергетической гипоксии коррелируют с изменениями содержания АТФ и ведущих энергозависимых процессов в клетках. Возможности образования митохондриальной АТФ — наиболее эффективной формы аккумуляции энергии и в физиологических условиях преобладающей над другими способами образования аденозинтрифосфата, — при кислородной недостаточности ограничены. При гипоксии нарушаются все кислородзависимые пути образования энергии. Поддержание жизнеспособности и функциональной активности клеток при гипоксии осуществляется за счет анаэробных процессов энергообразования.

Учитывая комплексный характер нарушений, которые возникают в организме при пневмонии, связь их с механизмами неспецифической резистентности, системой снабжения организма кислородом, процессами перекисного окисления липидов, состоянием антиоксидантной и иммунной систем, пред-

ставляется целесообразным использовать в комплексной терапии острых пневмоний лечебные средства с широким спектром фармакологической активности, способные воздействовать на базальные клеточные процессы и стимулировать адаптационные возможности организма.

В значительной степени этим требованиям отвечают препараты, являющиеся представителями фармакологического класса адаптогенов и антигипоксантов. Типичным представителем антигипоксантов является метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид; бемитил), хорошо изученный препарат, широко применяющийся при острой и хронической гипоксии, для повышения работоспособности, для активации иммунитета, прежде всего клеточного и фагоцитарного звена [6]. Другим представителем этого класса является трекрезан (триэтаноламмониевая соль 2-метилфеноксисукусной кислоты) — высокоэффективное фармакологическое средство с широким спектром адаптогенного, иммуностимулирующего и терапевтического действия [7, 8]. Трекрезан относится к малотоксичным соединениям (LD_{50} для крыс >3700 мг/кг при внутрибрюшинном и >6500 мг/кг при пероральном введении препарата), оказывает стресспротекторное действие на моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, обладает способностью ускорять репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора. Препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью и иммуностимулирующими свойствами [9].

Одним из перспективных адаптогенов и иммунокорректоров является новый препарат полиоксидоний [10]. Препарат оказывает активирующее действие на неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет. Одним из основных биологических свойств полиоксидония является способность стимулировать антиинфекционную резистентность организма. Полиоксидоний действует на все звенья фагоцитарного процесса: активизирует миграцию фагоцитов, усиливает клиренс чужеродных частиц из кровотока, повышает поглотительную и бактерицидную активность фагоцитов. Известно, что бактерицидность фагоцитов обусловлена кислороднезависимыми и кислородзависимыми механизмами. Оказалось, что полиоксидоний подавляет спонтанное образование внеклеточных, но стимулирует образование внутриклеточных активных форм кислорода. В отношении индукции синтеза цитокинов полиоксидоний выступает как истинный иммуномодулятор, стимули-

руя спонтанный и индуцированный синтез. Наряду с иммуномодулирующими свойствами полиоксидония следует выделить антитоксический, антиоксидантный и мембраностабилизирующие эффекты [11]. Следует отметить, что энергостабилизирующие эффекты полиоксидония неизвестны.

Цель исследования: изучение противовоспалительного и энергостабилизирующего (эрготропного) действия метапрота, трекрезана и полиоксидония, а также их комбинаций при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс.

Материалы и методы исследования. Эксперименты выполнены на 119 крысах самцах Вистар массой 200–250 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область). Животных содержали в виварии в стандартных условиях освещения и питания. Исследования осуществляли в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [12].

В первой серии опытов изучали изменение энергетического обмена в лимфоцитах и ткани легких при остром бронхолегочном воспалении у крыс. Во второй серии опытов исследовали влияние метапрота, трекрезана и полиоксидония на показатели энергетического обмена в лимфоцитах и ткани легких при остром бронхолегочном воспалении у крыс.

Острое бронхолегочное воспаление (бронхопневмония) моделировали следующим образом: под эфирным наркозом хирургическим путем обнажали трахею и уколom между двумя хрящевыми полукольцами иглой диаметром 0,8 мм в ее просвет вводили 0,1 мл живичного скипидара. Разрез на шее ушивали. Непосредственно сразу после операции и далее на протяжении 5 дней животным опытной группы внутрибрюшинно вводили раствор одного из исследуемых препаратов: метапрота (25 мг/кг), трекрезана (25 мг/кг) или полиоксидония (0,75 мг/кг) либо их комбинации, используя те же дозы. Выбор доз определялся на основании проведенных ранее исследований и доказательств действия препаратов именно в этих дозах как иммуномодуляторов. На пятые сутки эксперимента животных декапитировали.

Легкие хранили в жидком азоте несколько суток до окончания каждой серии экспериментов, после чего ткань измельчали в фарфоровой ступке, гомогенизировали и в них и выделенных из крови лимфоцитах определяли биохимические показатели, характеризующие энергетический обмен. Содержание молочной и пировиноградной кислот определяли в 10% гомогенате ткани мозга, приготовленном на 6 N хлорной кислоте, энзиматическим методом [13]. Принцип определения лактата основан на дегидрировании

молочной кислоты в присутствии лактатдегидрогеназы и НАД: Лактат+НАД → ПВК+НАДН₂. Принцип метода определения пирувата заключается в восстановлении пирувата в лактат в присутствии лактатдегидрогеназы и НАДН: ПВК+НАДН → лактат+НАД. Изменение оптической плотности при определении лактата и пирувата регистрировали спектофотометрически при длине волны 340 нм. Свободные адениннуклеотиды определяли с помощью восходящей тонкослойной хроматографии на пластинах «силуфол» и последующим сканированием на спектрофлуориметре MPF-4 «Hitachi» [14]. Показатели всех компонентов адениловой системы позволяют судить о направленности обменных процессов в ткани. Информативным является соотношение их молярных концентраций. Такой интегративной величиной, объединяющей три компонента адениловой системы в единую формулу, служит энергетический заряд [15]. Величину энергетического заряда адениловой системы рассчитывали по формуле: $АТФ+0,5 АДФ/АТФ+АДФ+АМФ$.

В опытах с флуоресценцией флавиновых и пиридиновых нуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс объектом исследования служили перитонеальные и альвеолярные макрофаги интактных крыс самцов Вистар массой 230–250 г. Альвеолярные макрофаги получали в бронхоальвеолярных смывах, перитонеальные макрофаги — в смывах из брюшной полости с применением раствора Хенкса (рН 7,4). Взвесь макрофагов содержала 1×10^6 клеток в 1 мл. Адгезии макрофагов на стекло достигали 20-минутной инкубацией во влажной камере при 37°С. Полученная суспензия содержала более 98% жизнеспособных клеток по результатам теста с 0,1% раствором трипанового синего. При дифференцированном подсчете в окрашенных мазках макрофаги составляли около 90%.

Антиоксидантный эффект препаратов в макрофагах определяли в термостатируемой при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ кювете на хемилюминетре «Хемилюм-1» (Россия), сопряженном с компьютером. Биохемилюминесценцию (БХЛ) регистрировали по изменению люцигенинзависимой хемилюминесценции, для усиления которой использовали люцигенин (бис-N-метилакридиний, «Sigma»). В кювету вносили 0,2 мл суспензии макрофагов, содержащую 1×10^7 клеток, 0,1 мл раствора люцигенина (100 мкмоль/л) и 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида с соответствующими дозами тестируемых препаратов (в контроле — 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида). Время инкубации составляло 20 мин и 40 мин. Уровень спонтанной БХЛ измеряли в течение 5 мин при постоянном перемешивании с помощью мешалки. После графической

регистрации результатов с помощью оригинальной компьютерной программы вычисляли интенсивность БХЛ (интегральный показатель) и по высоте пика полученных кривых отмечали величину максимума интенсивности свечения. Показатели спонтанной БХЛ в контрольной группе (макрофаги в изотоническом растворе натрия хлорида) принимали за 100%. Показатели БХЛ, полученные в опытных группах (макрофаги с препаратом), рассчитывали в процентах от контроля. С помощью регистрации спонтанной БХЛ клеток исследовали уровень продукции фагоцитами реактивных форм кислорода, прежде всего, супероксидного анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$), по интенсивности наработки которого можно оценить степень активности клетки и ее функциональный потенциал на фоне действия препарата [16].

Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс. Математическую с использованием стандартного пакета программ STATISTICA for Windows методами вариационной статистики (t-критерий Стьюдента) при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Патоморфологические и метаболические изменения при экспериментальном бронхолегочном воспалении у крыс. У животных, получавших интратрахеально скипидар для моделирования острого бронхолегочного воспаления, при морфологическом исследовании макроскопически наблюдалось воспалительное поражение легких с типичной инфильтрацией и точечными кровоизлияниями в ткань. В большинстве случаев патологический процесс локализовался в нижней доле правого легкого. Существенных различий между особями по распространенности патологического процесса и характеру патоморфологических нарушений не наблюдали, что свидетельствовало о воспроизводимости и адекватности выбранной модели.

Микроскопически в легких интактных крыс межальвеолярные перегородки были обычного вида, кровеносные сосуды умеренно полнокровны, альвеолы наполнены воздухом. Введение крысам скипидара вызывало утолщение межальвеолярных перегородок. Кровеносные сосуды перегородок были расширены и полнокровны. Просветы альвеол заполнялись эозинофильной жидкостью с нейтрофильными лейкоцитами, встречались нити фибрина. В легком отмечали наличие экссудата смешанного характера: серозного, фибринозного, фибринозно-гнойного и гнойного. В незначительной части опытов наблюдали некроз легочной ткани. В прилежащих к некрозу альвеолах содержался преимущественно серозно-фибринозный экссудат.

Метаболические изменения при экспериментальном остром бронхолегочном воспалении у крыс про-

являлись увеличением в лимфоцитах крови и ткани легких содержания лактата, АДФ и АМФ на фоне снижения содержания пирувата и АТФ. При этом более выраженные изменения наблюдали в ткани легких. Изменения в адениннуклеотидном пуле при остром бронхолегочном воспалении приводили к снижению величины энергетического заряда адениннуклеотидов, что свидетельствовало о развитии энергодефицита в лимфоцитах крови и ткани легких крыс.

Влияние метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций на выживаемость крыс и структурные изменения в легких при остром бронхолегочном воспалении. Введение в течение пяти дней крысам с острым бронхолегочным воспалением метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций увеличивало выживаемость животных с бронхолегочным воспалением (рис. 1).

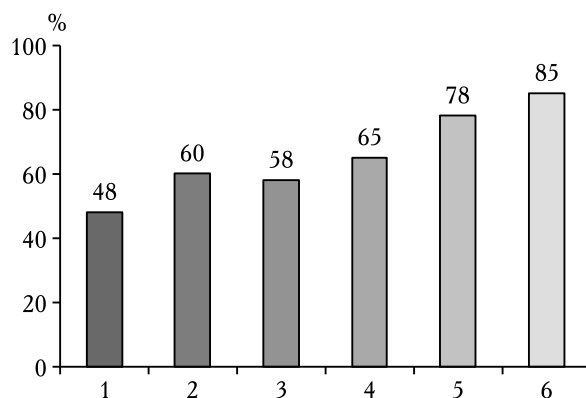


Рис. 1. Влияние метапрота, трекрезана, полиоксидония и их комбинаций на выживаемость крыс при остром бронхолегочном воспалении: 1 — бронхолегочное воспаление; 2 — воспаление+метапрот; 3 — воспаление+полиоксидоний; 4 — воспаление+трекрезан; 5 — воспаление+метапрот+полиоксидоний; 6 — воспаление+метапрот+трекрезан.

При введении животным с бронхолегочным воспалением метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций изменялась микроскопическая картина ткани легких. На фоне действия метапрота уменьшалось утолщение межальвеолярных перегородок и их полнокровие. Просветы альвеол содержали эозинофильную жидкость с нейтрофильными лейкоцитами и отдельные нити фибрина. В легком присутствовал серозный и фибринозный экссудат. Некротические участки ткани легкого не наблюдались. На фоне действия полиоксидония микроскопическая картина ткани легкого представлена умеренно полнокровными межальвеолярными перегородками, наличием серозно-фибринозного экссудата. Большинство альвеол заполнены воздухом. Применение трекрезана оказывало сходное с полиоксидонием влияние на структуру ткани легких. Микроскопически межальвеолярные

перегородки незначительно утолщены и полнокровны. Большинство альвеол наполнены воздухом. Отсутствовали некротические участки ткани. В просветах альвеол отмечали серозно-фибринозный экссудат. При применении комбинации метапрота с полиоксидонием и, в большей степени, с трекрезаном микроскопическая картина ткани легких приближалась к нормальной: межальвеолярные перегородки были обычного вида, кровеносные сосуды их умеренно полнокровны, альвеолы наполнены воздухом.

Влияние метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций на показатели энергетического обмена в легких и лимфоцитах крови крыс при остром бронхолегочном воспалении. Введение крысам с острым бронхолегочным воспалением метапрота достоверно снижало в лимфоцитах крови содержание лактата на 50% по сравнению с нелечеными животными. Количество пирувата в лимфоцитах крови крыс возрастало в 4,4 раза (табл. 1). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении проявления лактатного ацидоза на фоне действия метапрота. При этом в лимфоцитах крови увеличивалось содержание АТФ — на 91%, снижалось содержание АДФ — на 32% и АМФ — на 20% ($p < 0,05$).

АДФ — на 16% и АМФ — на 12%; увеличению в лимфоцитах крови содержания пирувата на 140% и АТФ — на 41%. Изменение содержания адениннуклеотидов сопровождалось достоверным увеличением энергетического заряда адениловой системы.

Применение метапрота, полиоксидония и трекрезана оказывало энергостабилизирующее действие и в ткани легких. Так, при действии метапрота достоверно снижался уровень лактата на 54%, содержание АДФ — на 45% и АМФ — на 29%. При этом увеличивалось содержание пирувата в 6,5 раз, АТФ — на 129% и энергетического заряда адениннуклеотидов — на 37% (табл. 2).

На фоне действия трекрезана уровень лактата в ткани легких достоверно снижался на 49%, АДФ — на 40% и АМФ — на 22% на фоне увеличения содержания пирувата в пять раз и АТФ — на 98% ($p < 0,05$). При этом величина энергетического заряда адениннуклеотидов достоверно возрастала на 30%.

При введении полиоксидония в легких снижалось содержание лактата на 39%, АДФ — на 32% и АМФ — на 22% ($p < 0,05$). Наряду с этим достоверно увеличивалось содержание пирувата в четыре раза и АТФ — на 69%, а также значение энергетического заряда адениннуклеотидов — на 20%.

Таблица 1

Влияние метапрота, полиоксидония и трекрезана на показатели энергетического обмена в лимфоцитах крови крыс при остром бронхолегочном воспалении ($M \pm m$; $n = 10$)

Показатель	Группы животных			
	бронхолегочное воспаление (контроль)	бронхолегочное воспаление + метапрот	бронхолегочное воспаление + трекрезан	бронхолегочное воспаление + полиоксидоний
Лактат, мкмоль/мл	7,52±0,13	3,75±0,08*	4,53±0,16*	5,45±0,11*
Пируват, мкмоль/мл	0,05±0,02	0,23±0,02*	0,16±0,02*	0,14±0,02*
АТФ, мкмоль/мл	1,32±0,07	2,47±0,10*	2,12±0,05*	1,85±0,04*
АДФ, мкмоль/мл	1,22±0,05	0,83±0,03*	0,99±0,07*	1,03±0,06*
АМФ, мкмоль/мл	0,84±0,04	0,65±0,02*	0,73±0,03*	0,74±0,03*
Энергетический заряд, усл. ед.	0,574±0,007	0,733±0,006*	0,687±0,007*	0,658±0,008*

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

На фоне действия трекрезана в лимфоцитах крови крыс с острым бронхолегочным воспалением уменьшалось содержание лактата на 40%, АДФ — на 19% и АМФ — на 13% ($p < 0,05$). Содержание пирувата достоверно возрастало в три раза и АТФ — на 62%.

Введение животным полиоксидония приводило к достоверному снижению уровня лактата на 28%,

Таким образом, при монотерапии острого бронхолегочного воспаления метаболические нарушения в легких и лимфоцитах крови крыс в большей степени корригировал метапрот. Энергостабилизирующее действие полиоксидония было более выражено в ткани легких и по направленности эффектов было сопоставимо с действием трекрезана, но уступало ему по силе действия.

Таблица 2

Влияние метапрота, полиоксидония и трекрезана на показатели энергетического обмена в легких крыс при остром бронхолегочном воспалении ($M \pm m$; $n = 10$)

Показатель	Группы животных			
	бронхолегочное воспаление (контроль)	бронхолегочное воспаление+метапрот	бронхолегочное воспаление+трекрезан	бронхолегочное воспаление+полиоксидоний
Лактат, мкмоль/г	8,54±0,10	3,92±0,05*	4,33±0,03*	5,24±0,08*
Пируват, мкмоль/г	0,03±0,01	0,22±0,02*	0,18±0,02*	0,13±0,02*
АТФ, мкмоль/г	1,07±0,04	2,48±0,03*	2,16±0,05*	1,85±0,02*
АДФ, мкмоль/г	1,18±0,03	0,66±0,02*	0,72±0,05*	0,83±0,02*
АМФ, мкмоль/г	0,69±0,06	0,49±0,03*	0,55±0,02*	0,55±0,02*
Энергетический заряд, усл. ед.	0,569±0,008	0,778±0,006*	0,739±0,007*	0,685±0,007*

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Использование метапрота в сочетании с полиоксидонием или трекрезаном сопровождалось более выраженным энергостабилизирующим действием в лимфоцитах крови и ткани легких крыс с острым бронхолегочным воспалением, чем при монотерапии.

Применение комбинации метапрота с трекрезаном сопровождалось снижением в лимфоцитах крови содержания лактата на 61%, АДФ — на 35% и АМФ — на 42% ($p < 0,05$). Содержание пирувата в лимфоцитах возрастало в 4,4 раза и АТФ — в 2 раза. Величина энергетического заряда адениловой системы достоверно возрастала по сравнению с нелечеными животными на 38% (табл. 3).

При сочетанном применении метапрота с полиоксидонием в лимфоцитах крови крыс снижалось содержание лактата на 57%, АДФ — на 51%

и АМФ — на 49% ($p < 0,05$). Содержание пирувата достоверно увеличивалось в 4 раза, а содержание АТФ — в 2 раза. Значение энергетического заряда адениннуклеотидов увеличивалась на 42% по сравнению с нелечеными животными ($p < 0,05$).

В ткани легких при сочетанном введении метапрота и трекрезана уровень лактата достоверно снижался на 66%, АДФ — на 55% и АМФ — на 52% на фоне увеличения содержания пирувата в 9,6 раза и АТФ — на 177% ($p < 0,05$). Изменение содержания адениннуклеотидов сопровождалось увеличением на 49% их энергетического заряда (табл. 4).

Применение метапрота в сочетании с полиоксидонием сопровождалось снижением в ткани легких содержания лактата на 62%, АДФ — на 28% и АМФ — на 18%. При этом увеличивалось содержание пирувата

Таблица 3

Влияние комбинаций метапрота с трекрезаном и полиоксидонием на показатели энергетического обмена в лимфоцитах крови крыс при остром бронхолегочном воспалении ($M \pm m$; $n = 10$)

Показатель	Группы животных		
	бронхолегочное воспаление (контроль)	бронхолегочное воспаление+метапрот+трекрезан	бронхолегочное воспаление+метапрот+полиоксидоний
Лактат, мкмоль/мл	7,48±0,10	2,92±0,13*	3,23±0,07*
Пируват, мкмоль/мл	0,05±0,01	0,21±0,02*	0,22±0,02*
АТФ, мкмоль/мл	1,29±0,07	2,83±0,05*	2,74±0,08*
АДФ, мкмоль/мл	1,22±0,05	0,77±0,04*	0,58±0,03*
АМФ, мкмоль/мл	0,83±0,04	0,48±0,03*	0,43±0,03*
Энергетический заряд, усл. ед.	0,569±0,006	0,786±0,008*	0,809±0,007*

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

Таблица 4

Влияние комбинации метапрота с трекрезаном или полиоксидонием на показатели энергетического обмена в легких крыс при остром бронхолегочном воспалении ($M \pm m$; $n = 10$)

Показатель	Группы животных		
	бронхолегочное воспаление (контроль)	бронхолегочное воспаление+ метапрот+трекрезан	бронхолегочное воспаление+метапрот+полиоксидоний
Лактат, мкмоль/г	8,57±0,12	2,94±0,11*	3,24±0,11*
Пируват, мкмоль/г	0,04±0,02	0,31±0,02*	0,22±0,02*
АТФ, мкмоль/г	1,09±0,04	3,03±0,04*	2,64±0,04*
АДФ, мкмоль/г	1,18±0,03	0,55±0,03*	0,88±0,03*
АМФ, мкмоль/г	0,69±0,06	0,34±0,04*	0,58±0,03*
Энергетический заряд, усл. ед.	0,569±0,008	0,848±0,006*	0,759±0,008*

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

в 6,6 раза и АТФ — на 146% ($p < 0,05$). Эти изменения сопровождались достоверным увеличением величины энергетического заряда адениловой системы. Таким образом, при монотерапии острого бронхолегочного воспаления у крыс изученные препараты можно расположить в ряду по возрастанию их энергостабилизирующего действия: полиоксидоний < трекрезан < метапрот. Применение комбинаций иммуномодулятора с антигипоксантом при бронхолегочном воспалении у крыс оказывало более выраженный эффект в лимфоцитах и ткани легких, чем монотерапия. Энергостабилизирующее действие комбинации метапрота с полиоксидонием и с трекрезаном было сопоставимо.

Влияние метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинаций на флуоресценцию флавиновых и пиридиновых нуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс. Внесение в среду альвеолярных макрофагов, выделенных у интактных крыс, метапрота сопровождалось снижением интенсивности флуоресценции НАДН на 47% и усилением на 32% флуоресценции флавопротеидов (рис. 2).

На фоне действия трекрезана в альвеолярных макрофагах крыс флуоресценция флавопротеидов снижалась на 15% по сравнению с исходным фоном, а флуоресценция НАДН возрастала на 31%. Параметр ξ снижался с 1,65 до 1,07, а показатель R имел отрицательное значение (-0,35).

Внесение в среду альвеолярных макрофагов полиоксидония сопровождалось более значительным снижением флуоресценции флавопротеидов (на 54%) и увеличением флуоресценции НАДН на 49%. Параметр ξ под влиянием полиоксидония снижался с 2,11 до 0,64, а показатель R был ниже, чем на фоне действия трекрезана (-0,69).

При внесении в среду альвеолярных макрофагов комбинации метапрота с трекрезаном или полиоксидонием также наблюдали снижение интенсивности флуоресценции в области спектра флавопротеидов и увеличение свечения в области пиридиннуклеотидов. При этом эффекты метапрота в сочетании с трекрезаном

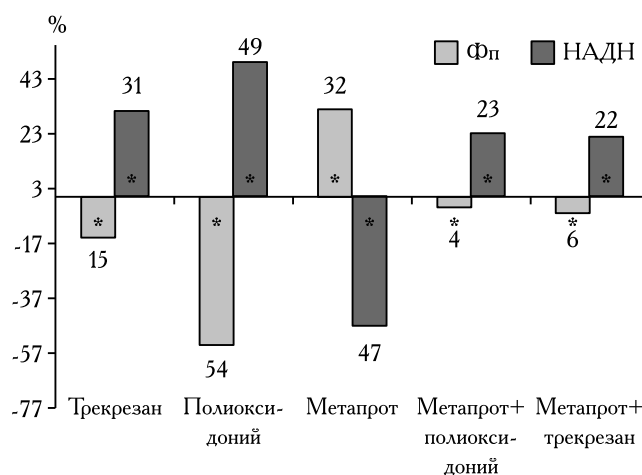


Рис. 2. Влияние метапрота, полиоксидония, трекрезана и их комбинации на флуоресценцию флавопротеидов (Фп) и пиридиннуклеотидов (НАДН) в альвеолярных макрофагах крыс. * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем.

были сопоставимы с его комбинацией с полиоксидонием. Тем не менее на фоне комбинации трекрезана или полиоксидония с метапротом показатель R был больше, чем при действии трекрезана и полиоксидония.

Характер флуоресценции флавопротеидов и пиридиннуклеотидов в лимфоцитах крови интактных крыс на фоне действия метапрота, трекрезана, полиоксидония и их комбинаций сохранялся. На фоне действия метапрота в лимфоцитах крови крыс интенсивность флуоресценции в области спектра

флавопротеидов была на 46% выше фоновой. При этом интенсивность флуоресценции НАДН в лимфоцитах снижалась на 23%. Это сопровождалось увеличением параметра ξ в два раза и положительным значением величины реакции метаболической системы лимфоцитов. На фоне действия трекрезана уровень свечения флавопротеидов снижался на 27% по сравнению с фоновым, а флуоресценция НАДН возрастала на 61%, что приводило к отрицательному значению величины реакции метаболической системы лимфоцитов. Внесение в среду лимфоцитов полиоксидония приводило к большему снижению свечения в области спектра флавопротеидов и увеличению интенсивности флуоресценции НАДН, чем при действии трекрезана. Параметр ξ при действии полиоксидония уменьшался в 2,8 раза по сравнению с фоном, величина реакции метаболической системы лимфоцитов имела отрицательное значение.

При внесении в среду лимфоцитов комбинации метапрота с полиоксидонием интенсивность флуоресценции в области спектра флавопротеидов снижалась на 24% по сравнению с фоном. Свечение в области пиридиннуклеотидов увеличивалось на 22%. Параметр ξ уменьшался в 1,6 раза, а величина реакции метаболической системы лимфоцитов (R) имела отрицательное значение. Сходные эффекты наблюдались при внесении в среду лимфоцитов метапрота в сочетании с трекрезаном. Однако изменения флуоресценции флавопротеидов и пиридиннуклеотидов на фоне комбинаций препаратов были менее выраженными по сравнению с действием трекрезана и полиоксидония.

Таким образом, при внесении в среду альвеолярных макрофагов и лимфоцитов крови крыс метапрота усиливается флуоресценция флавопротеидов и снижается флуоресценция восстановленных пиридиннуклеотидов, что свидетельствует об усилении интенсивности тканевого дыхания клеток. В отличие

от метапрота, трекрезан и полиоксидоний уменьшали интенсивность флуоресценции флавопротеидов и увеличивали флуоресценцию восстановленных пиридиннуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс. На фоне комбинации трекрезана или полиоксидония с метапротом величина реакции метаболической системы клеток была больше, чем при действии трекрезана и полиоксидония.

Заключение.

Метапрот, трекрезан, полиоксидоний и их сочетания при курсовом применении у крыс с экспериментальным острым бронхолегочным воспалением облегчают течение воспалительного процесса, что проявляется уменьшением количества экссудата в ткани легких, снижением полнокровности кровеносных сосудов, нормализацией морфологической картины легочной ткани (межальвеолярные перегородки обычного вида, все альвеолы наполнены воздухом).

При экспериментальной бронхопневмонии метапрот, трекрезан и полиоксидоний обладают энергостабилизирующим действием, что проявляется снижением уровня лактата, продуктов гидролиза АТФ — АДФ и АМФ, увеличением содержания пирувата и АТФ в лимфоцитах крови и ткани легких крыс.

При монотерапии экспериментальной бронхопневмонии препараты располагаются по возрастанию их энергостабилизирующего действия в следующем порядке: полиоксидоний < трекрезан < метапрот < метапрот+полиоксидоний = метапрот+трекрезан.

Метапрот, в отличие от трекрезана, полиоксидония и их комбинации с метапротом, усиливает флуоресценцию флавопротеидов и снижает флуоресценцию восстановленных пиридиннуклеотидов в альвеолярных макрофагах и лимфоцитах крови крыс, что свидетельствует об усилении интенсивности тканевого дыхания клеток.

Литература

1. Вишнякова Л. А., Путов Н. В. Этиология острой пневмонии // Тер. арх. — 1990. — Т. 62, № 3. — С. 15–18.
2. Дангил И. И., Скипский И. М., Смульская Г. П. Затяжная пневмония: факторы риска и лечебная тактика // Тер. архив. — 1999. — № 3. — С. 32–35.
3. Чучалин А. Г. Пневмонии — актуальная проблема медицины (вступительное слово): мат-лы главн. симпозиума «Пневмонии». — М., 1997.
4. Чучалин А. Г., Ноников В. Е. Вопросы этиологии, иммунной патологии и терапии острой пневмонии // Клин. мед. — 1991. — № 1. — С. 71–74.
5. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Н-Л, 2004.
6. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Антиоксидантное действие полиоксидония и метапрота при бронхолегочном воспалении у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2015. — Т. 160, № 8. — С. 200–204.
7. Шабанов П. Д., Мокренко Е. В. Противовоспалительные и иммуностимулирующие эффекты трекрезана при лечении воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 34–42.
8. Шабанов П. Д., Зарубина И. В., Мокренко Е. В. Фармакология трекрезана — нового иммуномодулятора и адаптогена // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2014. — Т. 12, № 2. — С. 12–27.

9. Казимировская В. Б., Дьяков В. М., Воронков М. Г., Ковальчук С. Ф. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. — Иркутск, 1996.
10. Козлов Ю. А. Полиоксидоний в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний // *Terra medica nova*. — 2005. — № 1. — С. 2–5.
11. Пинегин Б. В., Некрасов А. В., Хаитов Р. М. Иммуномодулятор «полиоксидоний»: механизмы действия и аспекты клинического применения // *Медлайн-экспресс*. — 2005. — № 1 (177). — С. 19–23.
12. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В. П. Фисенко. — М.: МЗ РФ, 2000.
13. Marbach E. P., Weil M. H. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate // *Clin. Chem.* — 1967. — Vol. 13. — P. 314–325.
14. Зарубина И. В., Криворучко Б. И. Разделение и прямое количественное определение адениннуклеотидов на силуфоле // *Укр. биохим. журнал*. — 1982. — Т. 54, № 4. — С. 437–439.
15. Atkinson D. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers // *Biochemistry*. — 1968. — Vol. 7, № 10. — P. 4030–4034.
16. Зарубина И. В., Антоненкова Е. В., Болехан А. В., Мокренко Е. В. Влияние иммуномодуляторов в разных комбинациях на люцигенин-зависимую хемиллюминесценцию в альвеолярных и перитонеальных макрофагах крови // *Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии*. — 2014. — Т. 12, № 1. — С. 15–18.
17. Бизюкин А. В., Сеодаева С. К. Новый методический подход к изучению метаболизма фагоцитирующих клеток // *Пульмонология*. — 1995. — № 1. — С. 46–49.
18. Фомина Т. Д., Походзей И. В. Иммунологическая реактивность организма и клинко-рентгенологическая картина острой пневмонии у взрослых // *Тер. архив*. — 1986. — № 4. — С. 108–110.

References

1. Vishnyakova L. A., Putov N. V., *Terapevticheskiy arxiv*, 1990, vol. 62, No. 3, pp. 15–18.
2. Dangig I. I., Skipskij I. M., Smulskaya G. P., *Terapevticheskiy arxiv*, 1999, No. 3, pp. 32–35.
3. Chuchalin A. G. *Pnevmonii — aktualnaya problema mediciny (vstupitelnoe slovo): mat-ly glavn. simpoziuma «Pnevmonii»*, Moscow, 1997.
4. Chuchalin A. G., Nonikov V. E., *Klin. med.*, 1991, No. 1, pp. 71–74.
5. Zarubina I. V., Shabanov P. D. *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov*, St. Petersburg: N-L, 2004.
6. Zarubina I. V., Shabanov P. D., *Byul. eksperim. biol. i med.*, 2015, vol. 160, No. 8, pp. 200–204.
7. Shabanov P. D., Mokrenko E. V., *Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii*, 2015, vol. 13, No. 2, pp. 34–42.
8. Shabanov P. D., Zarubina I. V., Mokrenko E. V., *Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii*, 2014, vol. 12, No. 2, pp. 12–27.
9. Kazimirovskaya V. B., Dyakov V. M., Voronkov M. G., Kovalchuk S. F. *Trekrezan: toksikologiya, farmakologiya, rezul'taty klinicheskix ispytaniy*, Irkutsk, 1996.
10. Kozlov Yu. A., *Terra medica nova*, 2005, No. 1, pp. 2–5.
11. Pinegin B. V., Nekrasov A. V., Xaitov R. M., *Medlajn-ekspress*, 2005, No. 1 (177), pp. 19–23.
12. *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novyx farmakologicheskix veshhestv*, pod red. V. P. Fisenko, Moscow: MZ RF, 2000.
13. Marbach E. P., Weil M. H., *Clin. Chem.*, 1967, vol. 13, pp. 314–325.
14. Zarubina I. V., Krivoruchko B. I., *Ukr. bioxim. zhurnal*, 1982, vol. 54, No. 4, pp. 437–439.
15. Atkinson D., *Biochemistry*, 1968, vol. 7, No. 10, pp. 4030–4034.
16. Zarubina I. V., Antonenkova E. V., Bolehan A. V., Mokrenko E. V., *Obz. po klin. farmakol. i lek. terapii*, 2014, vol. 12, No. 1, pp. 15–18.
17. Bizyukin A. V., Seodaeva S. K., *Pulmonologiya*, 1995, No. 1, pp. 46–49.
18. Fomina T. D., Poxodzej I. V., *Terapevticheskiy arxiv*, 1986, No. 4, pp. 108–110.

Поступила в редакцию: 7.12.2015 г.

Контакт: Шабанов Петр Дмитриевич, pdshabanov@mail.ru.

Сведения об авторах:

Зарубина Ирина Викторовна — доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;

Мокренко Евгений Владимирович — кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, ассистент кафедры терапевтической ортодонтии Иркутского государственного медицинского университета;

Болехан Анна Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова;

Шабанов Петр Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова (194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6), заведующий отделом нейрофармакологии им. С. В. Аничкова Института экспериментальной медицины (197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12); тел.: +7 921 900-19-51, pdshabanov@mail.ru.

УДК 617.55-089:616-036.86

СИСТЕМНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФИБРОГЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

С. А. Бабанов, Д. С. Будаш

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

A SYSTEMIC ASSESSMENT OF THE CENTRAL HEMODYNAMICS AND MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN PATIENTS WITH PULMONARY DISEASES CAUSED BY FIBROGENIC AEROSOLS

S. A. Babanov, D. S. Budash

Samara State Medical University, Samara, Russia

© С. А. Бабанов, Д. С. Будаш, 2016 г.

В статье на основании результатов проведенных исследований описываются особенности структурно-функционального состояния сердца, состояния и функционирования правых и левых его отделов при первой и второй стадии хронического пылевого бронхита, силикозе, пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей.

Ключевые слова: сократительная способность миокарда, центральная гемодинамика, правый желудочек, хронический пылевой бронхит, пневмокониоз.

The paper reports on the results of studies of heart conditions, in particular, the functions of its right and left segments, in patients with the first and second stage chronic dust bronchitis, silicosis, and pneumoconiosis caused by aerosols produced by welding.

Key words: myocardial contractility, central hemodynamics, the right ventricle, chronic dust bronchitis, pneumoconiosis.

Введение. В настоящее время одной из наиболее значимых проблем профессиональной пульмонологии является вопрос повышения качества ранней диагностики пылевых заболеваний легких, развитие которых связано с воздействием пылевых аэрозолей различной степени фиброгенности. Системный подход к ранней диагностике при пылевых заболеваниях легких поможет своевременной постановке диагноза, позволит прогнозировать развитие и течение респираторно-гемодинамических нарушений, будет способствовать своевременному лечению таких возникающих осложнений, как кардиопульмональная недостаточность, хроническое легочное сердце [1–6].

Материалы и методы исследования. Для оценки сократительной способности миокарда и выраженности гемодинамических нарушений при пылевых заболеваниях легких (различной степени тяжести хронического пылевого бронхита, силикозе и пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей) проведено эхокардиографическое исследование у 27 человек с первой стадией хронического пылевого бронхита, 39 человек со второй стадией хрониче-

ского пылевого бронхита, 56 человек с первой стадией силикоза (преимущественно интерстициальная форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям от s1 до u2), 31 человека с пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей (преимущественно узелковая форма, рентгенологическая характеристика процесса соответствовала категориям p1, p2, q1, q2) (табл. 1, 2). Результаты сравнивали с данными 60 здоровых людей — работников промышленных предприятий и учреждений, не имевших в процессе работы контакта с профессиональными вредностями, без признаков поражения органов дыхания, сердечно-сосудистой и иммунной системы, по данным комплексного обследования признанных здоровыми. Всем обследованным была предварительно объяснена цель планируемого исследования, после чего они подписали унифицированную форму протокола добровольного информированного согласия.

Больные с силикозом, пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей и хроническим пылевым бронхитом были представлены работниками ОАО «Балашейские пески» (ранее Балашейский ГОК),

с. Балашейка, Сызранского района Самарской области); ОАО «Кузнецов», ОАО «ЦСКБ-Прогресс», ОАО «Волгоцеммаш» и других предприятий.

Эхокардиографическое исследование выполняли на аппарате АЛОКА-1700 SSD с электронными мультисигментными датчиками с частотой ультразвука 2,5–4,0 МГц, в М- и В-стандартных доплеровских режимах по стандартной методике проводились измерения некоторых параметров функции левого и правого желудочков [7, 8]. Правильность положения ультразвукового луча определяли по синхронному двумерному изображению.

Толщину передней стенки ПЖ измеряли в парастернальной и субкостальной позициях в диастолу в М-режиме и В-режиме. Диаметр легочной артерии

плерического режима. Оценивали максимальную скорость кровотока в фазу раннего (быстрого) диастолического наполнения ПЖ (Е, м/с), максимальную скорость кровотока во время систолы предсердий в фазу позднего диастолического наполнения ПЖ (А, м/с). Определяли показатели, отражающие сократительную способность миокарда левого желудочка (УО, МО, ФВ, ФУ). Для определения достоверности различий эхокардиографических показателей в отдельных группах у больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей проведен анализ при помощи U-критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Результаты эхокардиографического исследования у больных хрониче-

Таблица 1

Нозологическая характеристика обследованных

Группа	Диагноз	Кол-во чел.	Возраст						
			X	-95%	+95%	min	max	S	s
1-я	Хронический пылевой бронхит, первая стадия	27	48,71	45,66	50,76	44	53	2,71	0,51
2-я	Хронический пылевой бронхит, вторая стадия	39	49,51	48,63	52,39	45	56	2,71	0,43
3-я	Силикоз, первая стадия	56	52,43	50,54	54,32	47	60	3,33	0,45
4-я	Пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей	31	53,10	51,97	55,23	49	60	3,08	0,55
5-я	Контрольная группа	60	49,62	48,82	51,41	44	55	3,08	0,40

Таблица 2

Дескриптивная статистика стажа работы у представителей исследуемых групп

Показатель	X	-95%	+95%	min	max	S	s
Хронический пылевой бронхит, первая стадия	16,04	15,42	16,66	10	19	1,60	0,30
Хронический пылевой бронхит, вторая стадия	19,26	18,54	19,97	15	25	2,20	0,35
Силикоз, первая стадия	21,68	21,07	22,29	18	26	2,28	0,30
Пневмокониоз от воздействия сварочных аэрозолей	23,94	23,25	24,62	20	28	1,88	0,34

измеряли в В-режиме из парастернального доступа по короткой оси на уровне легочного клапана и из субкостальной позиции. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) рассчитывалось по систолическому градиенту давления между правым желудочком и предсердием с учетом давления в правом предсердии [9].

Для оценки диастолической функции ЛЖ и ПЖ исследовали трансмитральный и транстрикуспидальный кровотоки с использованием импульсного доп-

ским пылевым бронхитом с первой и второй стадией заболевания, у больных с первой стадией силикоза и пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей показали достоверное увеличение показателей СДЛА ($p=0,016$) и ТПСЖ ($p<0,001$) по сравнению с группой контроля. Также наблюдалось достоверное увеличение А ($p=0,003$) по сравнению с группой контроля, увеличение УО ($p<0,01$) и ФУ ($p=0,025$) (табл. 3–8).

Таблица 3

Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у больных с первой стадией хронического пылевого бронхита (1-я группа, n=27)

Показатель	X	-95%	+95%	min	max	S	s
СДЛА	14,13	13,55	14,70	12	18	1,48	0,28
ТПСПЖ	2,60	2,49	2,70	2,12	3	0,28	0,05
ЛА	1,70	1,65	1,74	1,45	1,82	0,11	0,02
Е	55,25	53,91	56,59	49	60	3,45	0,65
А	28,89	28,27	29,52	25	31	1,62	0,31
УО	77,36	76,37	78,34	73	82	2,54	0,48
МО	4249,18	4218,26	4280,10	4110	4350	79,74	15,07
ФВ	73,68	72,69	74,67	69	79	2,55	0,48
ФУ	40,68	40,04	41,31	37	43	1,63	0,31

Таблица 4

Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у больных со второй стадией хронического пылевого бронхита (2-я группа, n=39)

Показатель	X	-95%	+95%	min	max	S	s
СДЛА	21,75	20,57	22,92	4,21	26	3,63	0,58
ТПСПЖ	4,12	4,06	4,18	3,88	4,5	0,19	0,03
ЛА	2,02	1,97	2,06	1,77	2,33	0,14	0,02
Е	52,82	52,23	53,41	50	57	1,82	0,29
А	37,41	36,38	38,44	32	42	3,18	0,51
УО	87,21	86,28	88,13	82	93	2,84	0,45
МО	5225,49	5166,98	5283,99	4999	5512	180,49	28,90
ФВ	75,00	73,41	76,59	65	81	4,90	0,78
ФУ	42,85	42,35	43,34	38	47	1,53	0,25

Таблица 5

Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у больных силикозом (3-я группа, n=56)

Показатель	X	-95%	+95%	min	Max	S	s
СДЛА	31,33	30,73	31,93	25	36	2,26	0,30
ТПСПЖ	4,00	3,95	4,05	3,56	4,40	0,19	0,02
ЛА	1,98	1,95	2,01	1,67	2,29	0,10	0,01
Е	51,04	49,99	52,09	43	57	3,92	0,52
А	39,79	39,07	40,52	36	48	2,70	0,36
УО	69,56	69,07	70,06	66	74,5	1,86	0,25
МО	3981,68	3961,16	4002,20	3867	4120	76,62	10,24
ФВ	47,86	47,11	48,60	43	54	2,79	0,37
ФУ	34,46	33,79	35,14	29	39	2,53	0,34

В больных со второй стадией хронического пылевого бронхита определялось повышение давления в легочной артерии — СДЛА ($p < 0,001$) увеличение

толщины передней стенки правого желудочка ТПСЖ ($p < 0,001$), ударного объема ЛЖ — УО ($p < 0,01$), минутного объема ЛЖ — МО ($p < 0,01$),

Таблица 6

Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у больных пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей (4-я группа, n=31)

Показатели	X	-95%	+95%	min	max	S	s
СДЛА	35,35	34,69	36,01	31	39	1,80	0,32
ТПСПЖ	4,71	4,69	4,73	4,6	4,8	0,06	0,01
ЛА	2,05	2,03	2,07	1,95	2,12	0,05	0,01
Е	48,84	46,11	51,57	37	61	3,45	1,34
А	55,45	52,70	58,20	40	66	3,50	1,35
УО	59,74	58,87	60,61	56	65	2,38	0,43
МО	3755,45	3726,92	3783,99	3650	3999	77,80	13,97
ФВ	41,65	40,72	42,57	38	46	2,51	0,45
ФУ	32,16	30,71	33,62	27	37	3,97	0,71

Таблица 7

Дескриптивная статистика эхокардиографических показателей у представителей контрольной группы (5-я группа, n=60)

Показатель	X	-95%	+95%	min	max	S	s
СДЛА	13,28	12,83	13,73	10	18	1,74	0,22
ТПСПЖ	2,58	2,52	2,64	2	3,14	0,22	0,03
ЛА	1,69	1,67	1,72	1,45	1,9	0,10	0,01
Е	57,52	56,61	58,42	50	67	3,51	0,45
А	27,70	27,22	28,18	23	32	1,87	0,24
УО	71,17	70,44	72,89	68	78	2,80	0,36
МО	4170,03	4149,35	4190,72	4000	4323	80,07	10,34
ФВ	70,98	70,33	71,62	67	79	2,50	0,32
ФУ	38,70	38,19	39,21	35	42	1,99	0,26

фракции выброса — ФВ ($p < 0,01$), фракции укорочения — ФУ ($p < 0,01$), снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка — Е ($p < 0,05$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий — А ($p < 0,01$), а также увеличение диаметра ЛА ($p < 0,01$).

Сравнение эхокардиографических показателей среди групп больных с первой и второй стадией хронического пылевого бронхита показало увеличение СДЛА ($p < 0,01$), ТПСЖ ($p < 0,01$), УО ($p < 0,01$), МО ($p < 0,01$) снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка Е ($p < 0,05$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий — А ($p < 0,05$), а также увеличение диаметра ЛА ($p < 0,05$).

Оценка показателей ФВ, ФУ также выявила их увеличение при второй стадии хронического пылево-

го бронхита по сравнению с больными хроническим пылевым бронхитом с первой стадией заболевания, но это увеличение не было достоверным ($p = 0,065$, $p = 0,072$ соответственно).

Полученные результаты, характеризующие изменения гемодинамики левых отделов сердца при первой и второй стадии хронического пылевого бронхита, имеют компенсаторно-приспособительный характер и проявляются формированием синдрома гипердинамии миокарда и гиперкинетического варианта центральной гемодинамики, призванных обеспечить адекватный уровень кровообращения в органах и тканях в условиях изменения условий функционирования и нарастающей кислородной недостаточности.

При оценке эхокардиографических данных при силикозе определялось достоверное повышение показателей СДЛА ($p < 0,001$), ТПСЖ ($p < 0,001$), ЛА ($p < 0,001$), Е ($p < 0,001$), А ($p < 0,001$) и снижение показателей, характеризующих сократитель-

Таблица 8
Достоверность различий эхокардиографических показателей между пациентами исследуемых групп по U-критерию Манна-Уитни

Показатель	1-2 значение p	1-3 значение p	1-4 значение p	1-5 значение p	2-3 значение p	2-4 значение p	2-5 значение p	3-4 значение p	3-5 значение p	4-5 значение p
СДЛА	<0,01	<0,001	<0,001	0,016	0,119	<0,001	<0,001	0,072	<0,001	<0,001
ТПСПЖ	<0,01	<0,001	<0,001	0,693	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ЛА	<0,05	<0,001	<0,001	0,380	0,283	0,021	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Е	<0,05	<0,01	<0,001	0,320	0,103	<0,05	<0,05	<0,01	<0,001	<0,001
А	<0,05	<0,001	<0,001	0,003	0,001	<0,001	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
УО	<0,01	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
МО	<0,01	<0,001	<0,001	0,261	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
ФВ	0,065	<0,001	<0,001	0,603	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001
ФУ	0,072	<0,001	<0,001	0,025	0,010	<0,001	<0,01	0,015	<0,001	<0,001

ную способность миокарда левого желудочка: УО ($p < 0,001$), МО ($p < 0,001$), ФВ ($p < 0,001$), ФУ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

При анализе эхокардиографических параметров, характеризующих давление в легочной артерии, геометрию правого желудочка и сократительную способность миокарда левого желудочка при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей, определено достоверное повышение СДЛА ($p < 0,001$) и ТПСЖ ($p < 0,001$), снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка — Е ($p < 0,001$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий — А ($p < 0,001$), а также увеличение диаметра ЛА ($p < 0,001$). Также при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей выявлено снижение показателей характеризующих сократительную способность миокарда левого желудочка УО ($p < 0,001$), МО ($p < 0,001$), ФВ ($p < 0,001$), ФУ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

При оценке гемодинамических показателей при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей определено их достоверное изменение не только по сравнению с группой контроля, но и по сравнению с группой, в которую включены больные силикозом, — ТПСЖ ($p < 0,001$), отмечено снижение максимальной скорости раннего заполнения правого желудочка — Е ($p < 0,01$), увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий — А ($p < 0,01$), а также увеличение диаметра ЛА ($p < 0,01$) и не достигшее достоверного уровня повышение СДЛА ($p = 0,072$). Также при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей еще более достоверно изменены по сравнению с группой больных силикозом — показатели, характеризующие сократительную способность миокарда левого желудочка: УО ($p < 0,001$), МО ($p < 0,001$), ФВ ($p < 0,001$), ФУ ($p < 0,015$).

Полученные результаты можно рассматривать как формирование синдрома гиподинамии миокарда и гипокINETического варианта центральной гемодинамики при силикозе и пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей как компенсаторно-приспособительной реакции сердечно-сосудистой системы на изменение условий функционирования.

Проведенный в нашем исследовании анализ кардиогемодинамических показателей при пылевых заболеваниях легких (первой и второй стадии хронического пылевого бронхита, силикозе, пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей) показал, что начиная с легких форм заболевания (первая стадия хронического пылевого бронхита) наблюдается снижение максимальной скорости раннего заполнения

правого желудочка — E и увеличение максимальной скорости кровотока в фазу позднего наполнения при систоле предсердий — A (с различной достоверностью). Это может быть связано с замедлением снижения давления в правом желудочке вследствие нарушения расслабления миокарда желудочка, что приводит к уменьшению раннего наполнения правого желудочка [9].

В то же время большая часть наполнения правого желудочка начинается приходится на позднюю диастолу, приводя к усилению кровотока в фазу систолы предсердий. Выявленная нами динамика наполнения правого желудочка объясняется нарушением релаксации, увеличением жесткости стенок желудочка, развитием так называемого феномена «дефекта диастолы», проявляющегося постепенным исчезновением эффективного расслабления сердечной мышцы, повышением диастолического напряжения при гипертрофии и гипоксии [10].

Более значимое снижение гемодинамических показателей и сократительной способности миокарда левого желудочка в группе больных пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей по сравнению с больными силикозом может быть объяснено как наличием более выраженных вентиляционных нарушений (прежде всего обструктивных) при пневмокониозе от воздействия сварочных аэрозолей по сравнению с силикозом, где преобладают рестриктивные нарушения, так и наличием латентно протекающей токсической миокардиодистрофии, обусловленной токсическим воздействием аэрозолей металлов (марганца, хрома, никеля), входящих в состав сварочного аэрозоля.

Заключение. Таким образом, изучение соотношения показателей давления в легочной артерии, показателей, отражающих сократительную способность мио-

карда правого и левого желудочков, показало, что развитие нарушений функции внешнего дыхания сказывается на сократительной способности миокарда как правого, так и левого желудочка. У больных хроническим пылевым бронхитом, силикозом и пневмокониозом от воздействия сварочных аэрозолей регистрируются достоверные признаки диастолической дисфункции правых отделов сердца с увеличением среднего давления в легочной артерии и толщины передней стенки правого желудочка. По мере формирования клинических и рентгенологических признаков хронического пылевого бронхита, силикоза и пневмокониоза от воздействия сварочных аэрозолей, сопровождающегося нарастанием степени вентиляционных расстройств, формируются эхокардиографические признаки гипертрофии и дилатации правого желудочка, типичные для хронического легочного сердца. По нашему мнению, наиболее информативными параметрами, характеризующими функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, являются СДЛА, ТПСЖ, Е ПЖ, А ПЖ, а также показатели, отражающие сократимость левого желудочка (УО, МО, ФВ, ФУ), определение которых позволяет с высокой достоверностью выявлять гемодинамический дисбаланс при пневмокониозе и пылевом бронхите.

Выявляемость гемодинамических нарушений на ранних стадиях развития пылевых заболеваний легких свидетельствует о необходимости индивидуального мониторинга функционального состояния сердечно-сосудистой системы и сократительной способности миокарда в процессе контакта с промышленными фиброгенными аэрозолями, особенно в группах рабочих, имеющих длительный стаж пылевой экспозиции.

Литература

1. Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство / Под ред. акад. РАН Н. Ф. Измерова, акад. РАН А. Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 792 с.
2. Нисковская О. А., Игнатова Г. Л. Силикоз и сердечно-сосудистая патология // Уральский медицинский журнал. — 2009. — № 7. — С. 103–105.
3. Бабанов С. А., Аверина О. М. Состояние сердца и уровень лептина и резистина при профессиональных заболеваниях легких // Санитарный врач. — 2015. — № 1. — С. 23–31.
4. Глазистов А. В. Клинико-функциональные особенности и фармакоэкономическая эффективность фармакотерапии различных форм профессионального бронхита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2009. — 24 с.
5. Мухин Н. А., Косарев В. В., Бабанов С. А., Фомин В. В. Профессиональные болезни. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 512 с.
6. Морозова О. А. Научное обоснование системы прогнозирования факторов риска развития клинического течения и исходов силикоза у работников черной металлургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Новокузнецк, 2013. — 44 с.
7. Бабанов С. А. Функциональные особенности внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы при воздействии фиброгенных аэрозолей // Медицина труда и промышленная экология. — 2007. — № 7. — С. 6–14.
8. Барт Б. Я., Кульбачинская О. М., Дергунова Е. Н., Вартачан Е. А. Оценка функции правых отделов сердца методом тканевой доплерографии у больных хронической обструктивной болезнью легких // Пульмонология. — 2014. — № 2. — С. 78–83.

9. Фатенкова Е. С. Особенности нарушения биомеханики малого круга кровообращения и центральной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2011. — 27 с.
10. Богданова Ю. В. Внутрисердечная и легочная гемодинамика у больных бронхиальной астмой в процессе оптимизирующей вазоактивной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Самара, 2000. — 21 с.

References

1. *Professionalnye zabolevaniya organov dyhaniya*. Nacionalnoe rukovodstvo, pod red. akad. RAN N. F. Izmerova, akad. RAN A. G. Chuchalina, Moscow: GEOTAR-Media, 2015, 792 p.
2. Niskovskaya O. A., Ignatova G. L., *Uralskiy medicinskiy zhurnal*, 2009, No. 7, pp. 103–105.
3. Babanov S. A., Averina O. M., *Sanitarnyj vrach*, 2015, No. 1, pp. 23–31.
4. Glazistov A. V., *Kliniko-funkcionalnye osobennosti i farmakoeconomicheskaya effektivnost farmakoterapii razlichnyx form professionalnogo bronhita*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Samara, 2009, 24 p.
5. Mukhin N. A., Kosarev V. V., Babanov S. A., Fomin V. V., *Professionalnye bolezni*, Moscow: GEOTAR-Media, 2016, 512 p.
6. Morozova O. A., *Nauchnoe obosnovanie sistemy prognozirovaniya faktorov riska razvitiya klinicheskogo techeniya i ishodov silikoza u rabotnikov chernoy metallurgii*: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk, Novokuzneck, 2013, 44 p.
7. Babanov S. A., *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*, 2007, No. 7, pp. 6–14.
8. Bart V. Ya., Kulbachinskaya O. M., Dergunova E. N., Vartanyan E. A., *Pulmonologiya*, 2014, No. 2, pp. 78–83.
9. Fatenkova E. S., *Osobennosti narusheniya biomehaniki malogo kruga krovoobrashheniya i centralnoj gemodinamiki u bolnyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Samara, 2011, 27 p.
10. Bogdanova Yu. V., *Vnutriserdechnaya i legochnaya gemodinamika u bolnyh bronxialnoj astmoj v processe optimiziruyushhej vazoaktivnoj terapii*: avtoref. dis. ... kand. med. nauk, Samara, 2000, 21 p.

Поступила в редакцию: 17.04.2016 г.

Контакт: *Бабанов Сергей Анатольевич*, s.a.babanov@mail.ru

Сведения об авторах:

Бабанов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 443099, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89; e-mail: s.a.babanov@mail.ru;

Будаш Дарья Сергеевна — старший лаборант кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, 443099, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616-006:576.3/.4:616.831-006.484.04

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ГЛИОМ

^{1,2}А. В. Карташев, ¹Е. И. Якубович¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург, Россия²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

THE GENETIC MARKERS OF MALIGNANT GLIOMAS

^{1,2}A. V. Kartashev, ¹E. I. Yakubovich¹Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© А. В. Карташев, Е. И. Якубович, 2016 г.

Современные успехи геномных технологий привели к лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе развития глиом. Действующая классификация глиом основана на гистологических особенностях опухоли и не отражает молекулярные различия ее подтипов. Высокоскоростные методы молекулярного анализа позволили выделить эти подтипы и на базе этих данных разработать новые критерии прогноза для пациента. В этом обзоре мы рассматриваем ключевые генетические изменения, имеющие клиническое значение, среди которых мутации в генах *CIC*, *FUBP1*, *IDH1/IDH2*, *ATRX*, промоторе гена *TERT* и ко-делеция 1p/19q. Эти маркеры могут быть включены в более точную классификацию для клинической оценки заболевания и подбора терапии.

Ключевые слова: глиома, *TERT*, *ATRX*, *IDH1/2*, ко-делеция 1p/19q, диагностика, молекулярные маркеры.

Advances in genomic technologies provide for a better understanding of the molecular mechanisms of the development of gliomas. The current classification of gliomas is based on their histological features and does not account of the molecular differences between the subtypes of gliomas. High-throughput methods of molecular analysis make it possible to distinguish such subtypes and to suggest novel prognostic criteria. Key genetic alterations having clinical significance reviewed in the present paper include mutations in the genes *CIC*, *FUBP1*, *IDH1/IDH2*, and *ATRX* and in *TERT* gene promoter and 1p/19q co-deletion. These markers may be used in a more accurate classification of gliomas suitable for clinical assessments and therapeutic choices.

Key words: glioma, *TERT*, *ATRX*, *IDH1/2*, 1p/19q co-deletion, diagnostics, molecular markers.

Введение. Самым многочисленным типом клеток центральной нервной системы (ЦНС) человека являются клетки глии, которые играют ключевую роль в развитии и регенерации нервной системы, в поддержании пластичности мозга, передаче сигналов, выполняют трофические и защитные функции. Опухоли глии, или глиомы, считаются наиболее распространенным гистологическим вариантом первичных опухолей ЦНС [1]. По данным CBTRUS, использующим данные американских канцер-регистров, среди всех первичных опухолей ЦНС взрослого населения их доля составляет 31%, а среди злокачественных — 80% [2]. Следует отметить, что в отличие от стран Западной Европы и США, в которых статистический анализ эпидемиологической информации о первичных опухолях ЦНС, собранной в национальных канцер-регистрах, ведется уже не одно десятилетие, в России присутствуют только разрозненные данные, не позволяющие на сегодняшний день представить целостную картину об эпидемиологии первичных опухолей ЦНС в РФ [3].

Согласно последней гистологической классификации первичных опухолей ЦНС, принятой на конференции Международной ассоциации по исследованию рака (МАИР) в 2007 году в Лионе, Франция, выделяют три основных гистологических варианта глиом: астроцитомы, олигодендроглиомы и олигоастроцитомы. Эта классификация основана на морфологическом сходстве опухолевых клеток с определенным типом неизмененных клеток глии [4].

Так, клетки астроцитомы морфологически напоминают нормальные и реактивные астроциты, и в них экспрессируются маркеры астроцитарной линии, включая GFAP, YKL-40 и AroE [5]. Клетки олигодендроглиом морфологически похожи на предшественников олигодендроцитов, и в них синтезируются белки, специфичные для этой линии глиальных клеток, такие как Olig2, NG2 и PDGFR α [5]. Олигоастроцитома относится к смешанному типу и содержит клетки, напоминающие как астроциты, так и олигодендроциты. Наиболее распространенным гистологическим вариантом глиом являются аст-

роцитомы, на долю которых приходится около 76% всех глиом, доля олигодендроглиом составляет 7–8% [2]. Дополнительно опухоли оцениваются по степени злокачественности (по гистопатологической классификации ВОЗ от I до IV степени), в зависимости от выраженности признаков малигнизации, таких как атипия клеток, усиленная митотическая активность, неоваскуляризация, некроз. Эта градация отражает агрессивность поведения опухоли. Среди астроцитом выделяют опухоли I–IV степени злокачественности. Олигодендроглиальные и олигоастроцитарные опухоли оцениваются как опухоли II или III степени злокачественности. Предполагают, что глиомы разной степени злокачественности могут возникать как самостоятельно, так и в результате прогрессии предсуществующей опухоли с меньшей степенью злокачественности. В гистологической классификации 2007 года введен дополнительный критерий — поведение опухоли, которое оценивают как 0, 1 и 3 и указывают в коде опухоли: 0 — доброкачественные опухоли, 1 — для пограничных опухолей и опухолей с неопределенным поведением, 3 — злокачественные опухоли [4]. Согласно этой классификации, к злокачественным относятся опухоли, имеющие II–IV степень гистопатологической классификации по ВОЗ.

Самым агрессивным и наиболее часто встречаемым типом глиом (55%) является глиобластома мультиформная, которая классифицируется как астроцитомы IV степени злокачественности. В зависимости от клинической истории глиобластомы дифференцируют на два гистологически не различимых типа: первичные и вторичные [6]. Первичная глиобластома (встречается в 90% случаев) возникает *de novo*, без признаков предшествующей менее злокачественной опухоли, и развивается очень быстро: первые симптомы заболевания возникают у пациентов менее чем за 6 мес до диагноза. Вторичная глиобластома встречается намного реже, развивается медленнее и является результатом прогрессии астроцитом более низких степеней злокачественности. Каждый вариант глиобластом имеет свои возрастные и гендерные особенности. Первичная глиобластома поражает в основном пожилых людей (средний возраст 65 лет) и чаще встречается у мужчин, в то время как средний возраст пациентов со вторичной глиобластомой 45 лет, и женщин в этой группе пациентов больше, чем мужчин.

Несмотря на активные исследования, этиология глиом пока не известна. Единственным внешним фактором, влияние которого на развитие глиом научно доказано, является терапевтическое облучение. Новые технологии расширили возможности поиска генетических факторов риска развития глиом.

Так, результатом широкомасштабных исследований геномных ассоциаций (GWAS, Genome Wide Association Studies) стала идентификация 8 геномных локусов, полиморфизм которых ассоциирован с предрасположенностью к развитию глиом (*TERC*, *TERT*, *EGFR*, *CCDC26*, *CDKN2B*, *PHLDB1*, *TP53*, *RTEL1*) [7–10].

Гистопатологическая классификация в настоящее время является основой для выбора терапевтического плана и прогнозирования течения заболевания. Наиболее благоприятное клиническое поведение характерно для олигодендроглиом. Медиана выживаемости пациентов с олигодендроглиомами низкой степени злокачественности (II) составляет 11,5 лет. Наихудший прогноз имеют пациенты с глиобластомами, медиана выживаемости которых всего лишь 4,9 месяца [2]. Однако гистологический метод диагностики глиом имеет ряд существенных ограничений. Метод основан на визуальных, не всегда однозначно определенных критериях, которые в некоторой степени субъективны, что приводит к значительному расхождению в оценках гистологических препаратов. Дополнительную сложность вносит исключительно высокая межопухолевая и внутриопухолевая фенотипическая гетерогенность глиом, особенно глиобластом, что увеличивает вероятность диагностической ошибки. Большую проблему представляет диагностика олигоастроцитом, а также таких гистологически неразличимых вариантов, как первичные и вторичные глиобластомы. Кроме того, принятая гистологическая классификация не всегда коррелирует с клиническим течением заболевания. Так, например, среди пациентов с первичными глиобластомами встречается минорная группа пациентов (3–6%), которые живут более трех лет [11]. Поведение глиом более низкой степени злокачественности также характеризуется значительной вариабельностью: одни опухоли растут очень медленно, другие же очень быстро трансформируются в глиобластомы [12]. Опухоли одного и того же гистологического варианта различаются и по ответу на облучение и химиотерапию. Таким образом, гистологическая классификация не всегда позволяет спрогнозировать клиническое поведение опухоли у индивидуального пациента. Это активировало поиск альтернативных прогностических и предиктивных маркеров, позволяющих дифференцировать опухоли. Ранее полученные данные о том, что хромосомная ко-делеция 1p/19q в олигодендроглиомах коррелирует с благоприятным прогнозом и ответом на облучение и химиотерапию, стимулировали интерес к новым молекулярным маркерам, позволяющим спрогнозировать течение заболевания и ответ на выбранную схему лечения.

В современных молекулярно-биологических исследованиях канцерогенеза глиомы стали, пожалуй, самым изучаемым объектом. Внедрение геномных и биоинформационных технологий способствовало созданию международных консорциумов по исследованию молекулярных нарушений, ассоциированных с патогенезом глиом, таких как The Cancer Genome Atlas (TCGA), REpository for Molecular BRAin Neoplasia DaTa (REMBRANDT). Результатом активных исследований последних десяти лет стала идентификация ключевых генов и сигнальных путей, нарушения в которых приводят к возникновению и развитию глиом [13–18]. Полученные данные не только значительно продвинули нас в понимании молекулярных механизмов глиомогенеза, но и показали, что существуют различные молекулярные субварианты глиом со своим специфическим спектром генетических изменений, среди которых мутации в генах *CIC*, *FUBP1*, *IDH1/IDH2*, *TERT*, *ATRX*, ко-делеция 1p/19q. Результаты клинических исследований доказывают перспективность использования этих генетических маркеров для более точной диагностики и индивидуального прогнозирования течения заболевания и эффективности лечения.

В данном обзоре представлены современные данные о ключевых молекулярно-генетических изменениях, играющих, возможно, первичную роль в формировании различных субвариантов глиом, и обсуждаются перспективы использования молекулярных маркеров в клинической практике.

Классификация глиом на основе транскрипционных профилей. Впервые высокоэффективные методы анализа, такие как микрочиповые технологии, в молекулярной онкологии были использованы для изучения транскрипционных профилей опухолей. В 2006 г. H. S. Phillips и соавт. опубликовали работу, где было показано, что все глиобластомы могут быть классифицированы на основе экспрессионных профилей на три различных субварианта, которые отражают их клиническое поведение [17]: пронеурональный, мезенхимальный и пролиферативный. Авторами было показано, что молекулярная классификация имеет прогностическое значение, не зависящее от гистопатологической классификации. Наиболее благоприятным прогнозом характеризуются опухоли пронеуронального подтипа, в то время как мезенхимальный вариант отличает агрессивное течение. Позднее R. G. Verhaak и соавт. классифицировали глиобластомы на четыре различных экспрессионных субварианта, среди которых также были выделены пронеурональный и мезенхимальный субварианты [19]. Дополнительно авторами были выделены нейрональный и классический

субварианты. Ассоциативный анализ показал, что три из четырех субвариантов (пронеурональный, классический и мезенхимальный) характеризуются специфическими генетическими нарушениями. В частности, для пронеуронального типа характерны мутации в генах *PDGFRA* или *IDH1/IDH2*, для классического — мутации в гене *EGFR*, для мезенхимального — мутации в гене *NF1* (рис. 1, б).

В работе L. A. D. Cooreg и соавт. были получены данные об экспрессионных профилях глиом II и III степени злокачественности [14]. Используя базу данных REMBRANDT, авторы установили, что, подобно глиобластомам, глиомы более низкой степени злокачественности также могут быть разделены на различные транскриптомные варианты, отражающие клиническое поведение опухоли. Пациенты с опухолями пронеуронального типа имеют более высокую выживаемость по сравнению с другими типами, особенно пациенты с олигодендроглиомами. В различных гистологических вариантах глиом каждый экспрессионный тип встречается с разной частотой. Например, олигодендроглиомы чаще всего имеют пронеурональный профиль экспрессии, а мезенхимальный вариант среди этих опухолей практически не встречается. В глиобластомах пронеурональный профиль экспрессии обнаруживается реже, в то время как мезенхимальный — более чем в 40% опухолей. Большинство глиобластом с мутацией в гене *IDH1*, характерной для вторичных глиобластом (см. ниже), имеют пронеурональный экспрессионный профиль, в то время как среди глиобластом без *IDH*-мутации (первичные глиобластомы) встречаются все четыре экспрессионных варианта [19]. То, что в одном экспрессионном кластере присутствуют различные гистологические подтипы глиом, а опухоли с различными генетическими мутациями сегрегируют в разные молекулярные подтипы, указывает, что в развитие фенотипически различных опухолей могут быть вовлечены одинаковые генетические изменения.

Ко-делеция 1p/19q. Потеря гетерозиготности по хромосомным плечам 1p и 19q (ко-делеция 1p/19q) является характерным генетическим признаком олигодендроглиом (более чем 70% олигодендроглиом имеют это генетическое нарушение) [20]. Ко-делеция 1p/19q почти всегда ассоциирована с мутацией в генах *IDH1* или *IDH2* и коррелирует с более высокой продолжительностью жизни и чувствительностью к алкилирующим препаратам [21, 22]. Следует отметить, что ко-делеция 1p/19q практически не встречается в неглиальных опухолях, поэтому определение статуса 1p/19q позволяет в спорных случаях дифференцировать олигодендроглиому от других морфологически схожих опухолей

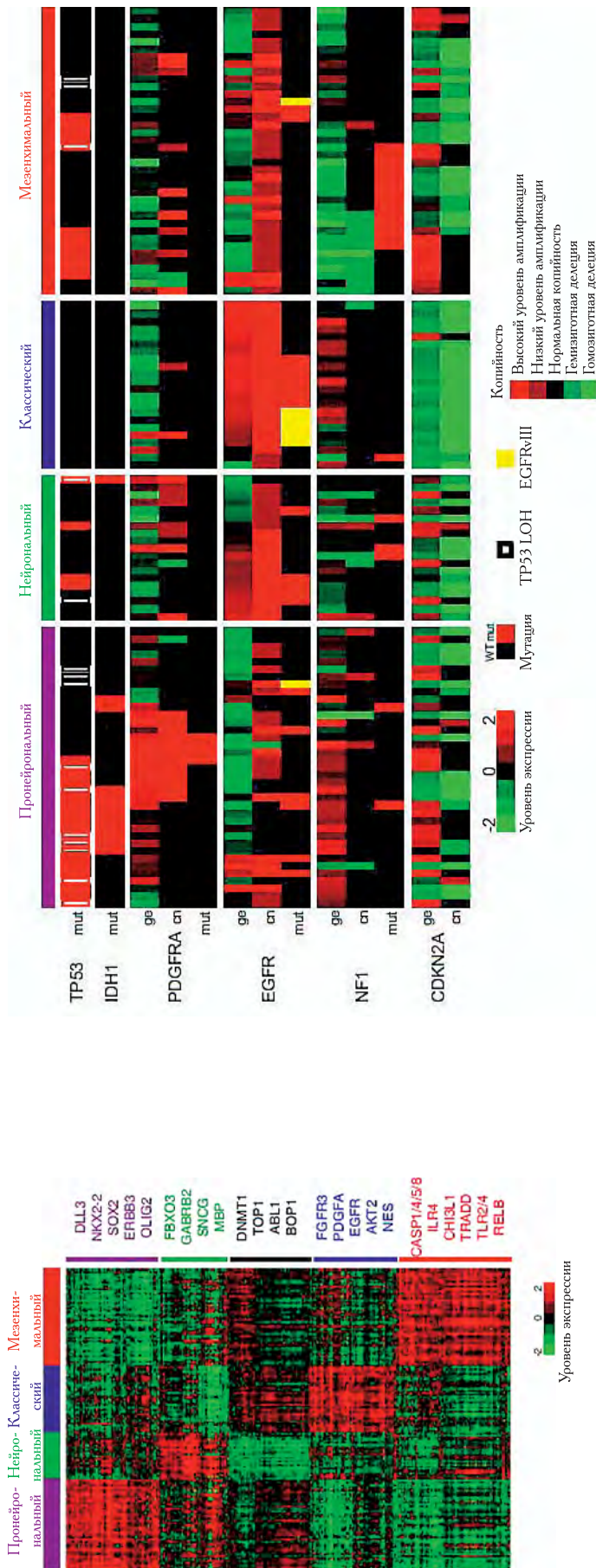


Рис. 1. а — Молекулярная классификация глиобластом на основе транскрипционных профилей. Разделение глиом на четыре экспрессионных субварианта: пронейроинвазивный, нейроинвазивный, классический и мезенхимальный; **б** — генетические изменения в глиомах, ассоциированные с разными экспрессионными вариантами (адаптировано из Verhaak R. C. W. et al., 2010).

ЦНС, таких как светлоклеточная эпендимома, нейроцитомы, мелкоклеточная глиобластома. В олигодендроглиальных опухолях крайне редко выявляется неполная потеря плечей 1p и 19q или потеря только 1p. В то же время, если полная потеря плеча 1p все-таки более характерна для олигодендроглиом, то утрата плеча 19q встречается и в опухолях других гистологических вариантов.

Следует заметить, что ко-делеция 1p/19q не является исключительной характеристикой только олигодендроглиом, и, хотя и редко, но встречается в астроцитомах, и даже глиобластомах. В олигоастроцитомах ко-делеция 1p/19q детектируется в 25–40% случаев [22]. Олигоастроцитомы, несущие ко-делецию 1p/19q, часто по клиническому поведению напоминают олигодендроглиомы [23]. Молекулярные механизмы вовлеченности ко-делеции 1p/19q в возникновение и развитие олигодендроглиальных опухолей пока не установлены. Есть основания полагать, что утрачиваемые участки содержат гены-супрессоры. В качестве потенциальных генов-супрессоров рассматриваются гены *FUBP1* (far-upstream element (FUSE) binding protein) и *CIC* (homologue to *Drosophila* gene *capicua*), расположенные на хромосомах 1p и 19q соответственно. Соматические аллельные мутации в этих генах часто выявляются в олигодендроглиальных опухолях с ко-делецией 1p/19q [24]. Ген *CIC* человека высокоомологичен гену *CIC* дрозофилы, кодирующему репрессор ряда генов, входящих в систему передачи сигнала в клетке при участии рецепторных тирозинкиназ. Большинство мутаций, идентифицированных в гене *CIC* в глиомах, — это миссенс-мутации, затрагивающие ДНК-связывающую область белка, или мутация со сдвигом рамки считывания, приводящая к потере функции [24]. *FUBP1* подавляет экспрессию онкогена *MYC* путем связывания с его регуляторной областью, известной как FUSE (far-upstream element). Все известные мутации в гене *FUBP1* вызывают потерю его функции, что, возможно, способствует неопластическому процессу за счет усиления экспрессии *MYC*.

IDH1/IDH2. Пожалуй, самым важным открытием последних лет в изучении глиом стало обнаружение в этих опухолях мутаций в генах *IDH1/IDH2*, кодирующих изоцитрат-дегидрогеназы [25]. Несмотря на то, что впервые мутация в гене *IDH1* была выявлена в глиобластных образцах, дальнейшие исследования показали, что в первичных глиобластомах мутация в этом гене встречается исключительно редко (<5%) и является маркером других гистологических вариантов, таких как астроцитомы, олигодендроглиомы, олигоастроцитомы II и III степени злокачественности и вторичные глиобластомы. В этих гистологических вариантах *IDH1*-мутация обнаруживается в 70–80% случаев [18, 26]. Позднее в глиомах была выявлена мутация еще в одном изоцитрат-дегидрогеназном гене — гене *IDH2*, которая встречается гораздо реже (менее 3%) и никогда вместе с *IDH1* [18].

Гены *IDH1* и *IDH2* кодируют NADP⁺-зависимые гомодимерные формы изоцитрат-дегидрогеназ, которые локализованы в цитоплазме и митохондриях соответственно. Эти ферменты катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата, превращая его в α -кетоглутарат (α -KG). Более чем в 90% случаев выявленная в глиомах мутация в гене *IDH1* является гетерозиготной миссенс-мутацией в 132 аминокислотном остатке (R132H), которая приводит к замене аргинина на гистидин в активном центре фермента и нарушает его связывание с изоцитратом. Мутантный белок IDH1 приобретает новую активность: он катализирует восстановление α -KG в R(-)-2-гидроксиглутарат (2-HG), что подтверждается высоким уровнем 2-HG в глиомах с *IDH1*-мутацией [27]. 2-HG является конкурентным ингибитором α -KG-зависимых диоксигеназ, среди которых гистоновые деметилазы, метилцитозиновых гидроксилазы из TET-семейства (Ten-eleven translocation) [10, 28]. Накопление метаболита 2-HG в клетках с мутантным аллелем *IDH1* вызывает глобальное гиперметилирование клеточного генома, что, полагают, связано с подавлением активности метилцитозинового гидроксилазы TET, которая участвует в деметилировании CpG-сайтов клеточной ДНК. Н. Noshmehr и соавт. впервые выявили ассоциацию *IDH*-мутаций с гиперметилированным фенотипом глиобластом (так называемый (CIMP⁺)- фенотип), который коррелирует с молодым возрастом и более высокой выживаемостью пациентов [29]. Позднее были получены экспериментальные доказательства того, что молекулярной основой формирования (CIMP⁺)-фенотипа глиом является единственная мутация IDH1 в 132 кодоне [29]. Другими потенциальными механизмами реак-

лизации онкогенных эффектов *IDH*-мутаций могут быть изменение уровня метилирования гистонов путем подавления активности α -KG-зависимых гистоновых деметилаз, а также регуляция уровня HIF — ключевой молекулы гипоксия-индуцированных сигнальных путей в клетке [29, 30].

IDH-мутации с высокой частотой обнаруживаются в глиомах (II и III) и вторичных глиобластомах, и очень редко в первичных глиобластомах [18, 31, 32]. Опухоли, мутантные по *IDH*, обычно взаимоисключающим образом содержат дополнительно либо мутацию в гене *TP53*, либо ко-делецию 1p/19q. Для астроцитом характерна мутация в гене *TP53*, в то время как характерной особенностью олигодендроглиом является ко-делеция 1p/19q. Общая мутация *IDH* и взаимоисключающий характер мутаций *TP53* и ко-делеции 1p/19q указывают на существование иерархии в геномных событиях и расхождение путей эволюции внутри *IDH*-мутантных опухолей. По наличию *IDH*-мутации можно отличить вторичную глиобластому от первичной. Поскольку вторичная глиобластома возникает в результате прогрессии менее злокачественной астроцитомы, то она также имеет мутантную форму *IDH*. Дополнительным маркером, который помогает дифференцировать первичную глиобластому от вторичной, является амплификация гена *EGFR*. Амплификация *EGFR* и высокая экспрессия этого белка обнаруживается более чем в 40% первичных глиобластом и является характерной особенностью этого гистологического варианта [33]. В опухолях с *IDH*-мутацией амплификация *EGFR* не встречается.

Кроме наличия мутации *TP53* или ко-делеции 1p/19q, *IDH*-мутантные глиомы отличаются по мутациям в генах *TERT* и *ATR*X, участвующих в удлинении длины теломер. Мутации в этих генах часто встречаются в глиомах разных гистологических вариантов. По-видимому, поддержание длины теломер является ключевым условием развития опухолей мозга. Ген *TERT* кодирует субъединицу теломеразы с обратной транскриптазной активностью. Мутации в промоторе *TERT*, приводящие к увеличению экспрессии теломеразы, детектируются в 80% олигодендроглиом [34]. С такой же частотой, как в олигодендроглиомах, имеющих наиболее благоприятный прогноз, промоторные *TERT*-мутации встречаются в самых агрессивных опухолях — первичных глиобластомах [34]. В *IDH*-мутантных опухолях промоторная *TERT*-мутация коррелирует с ко-делецией 1p/19q [35]. В астроцитомах (II и III) и вторичных глиобластомах мутация в промоторе гена *TERT* выявляется крайне редко.

Помимо теломеразы, в поддержание длины теломер в клетках участвует альтернативный, не зависи-

мый от теломеразной активности, механизм удлинения теломер — ALT (Alternative Lengthening of Telomeres). ALT основан на гомологичной ДНК-рекомбинации и характеризуется появлением в клетке гетерогенных по длине теломер (ALT-фенотип). В астроцитомах, олигоастроцитомах и вторичных глиобластомах часто детектируются инактивирующие мутации в гене *ATRX*, который ассоциирован с ALT-фенотипом опухолей [36]. Как правило, *ATRX*-мутации коррелируют с мутациями *IDH1* и *TP53* и не выявляются в опухолях с ко-делецией 1p/19q [36]. Хроматин-ремоделирующий фактор *ATRX* вместе с гистоновым шапероном *DAXX* контролирует включение гистона H3.3 в теломерный участок ДНК [37]. Мутация с потерей функции *ATRX* приводит к образованию aberrантной структуры ДНК в теломерных участках, что способствует гомологичной рекомбинации и последующему рекомбинационно-опосредуемому синтезу теломер [37]. Мутации *ATRX* и в промото-

развития опухоли, а ко-делеция 1p/19q и промоторная мутация в гене *TERT* — олигодендроглиальный. Молекулярная природа первичных глиобластом, в которых статус *IDH*-генов обычно не изменен, менее изучена. Драйверными генетическими событиями для них являются, по-видимому, увеличение количества хромосомы 7 (место локализации гена *EGFR*), потеря хромосомы 10 (место локализации онкосупрессорного гена *PTEN*), плеча 9p, мутация в гене *TP53* или в генах, контролирующих функции этого онкосупрессорного белка, таких как *MDM2* и *p14ARF* [16, 38].

Таким образом, гистологическая классификация глиом может быть дополнена следующими молекулярными диагностическими маркерами: трижды мутантные опухоли по генам *IDH1/IDH2*, *TP53* и *ATRX* — астроцитомы (II и III); опухоли с мутациями в генах *IDH1/IDH2*, *TERT* и ко-делецией 1p/19q — олигодендроглиомы. Статус генов *IDH*, *ATRX* и *TERT* может также быть использован для

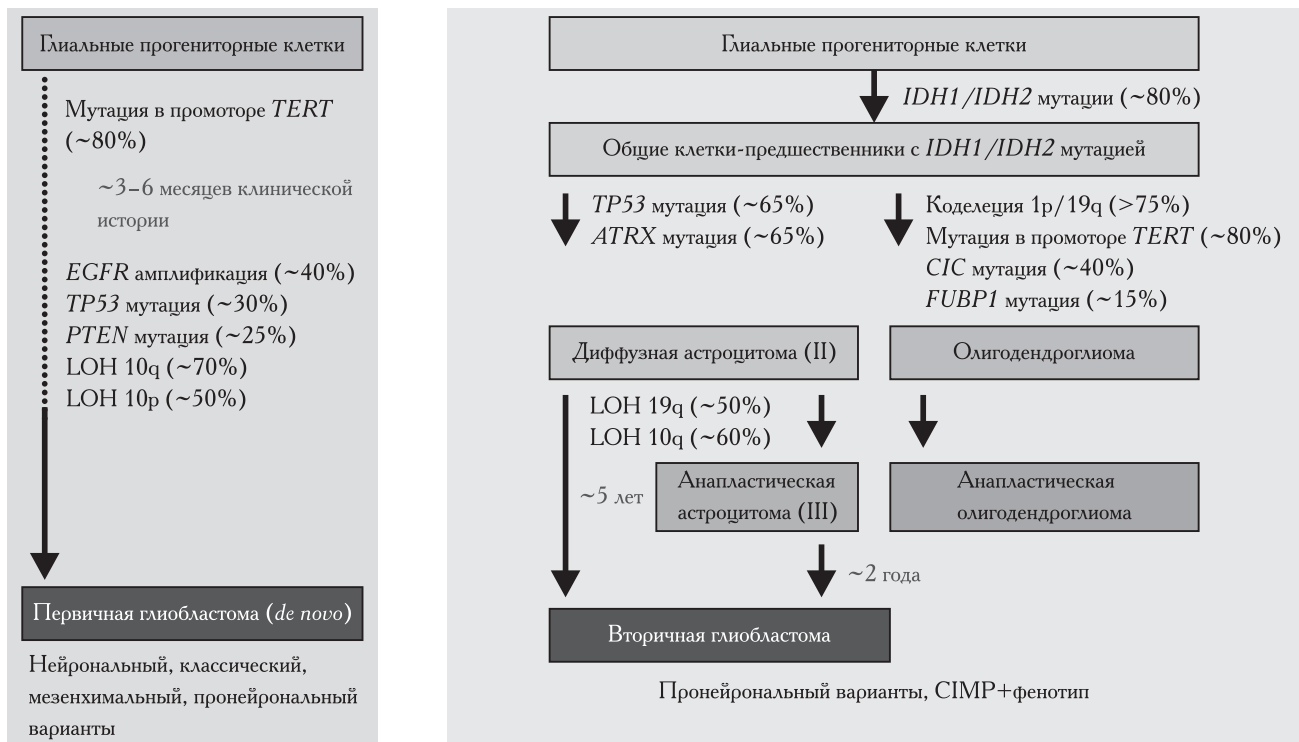


Рис. 2. Генетические изменения, ассоциированные с развитием глиом разных гистологических вариантов (адаптировано из Ohgaki H. et al., 2009).

ре гена *TERT* практически никогда не встречаются в одной опухоли одновременно.

Высокая частота встречаемости *IDH*-мутации как в астроцитомах (II), так и в олигодендроглиомах (II) позволяет предполагать, что эта мутация является общим ранним молекулярным событием в патогенезе глиом разных гистологических вариантов [32]. Но затем пути их эволюции расходятся: мутации в генах *TP53* и *ATRX* определяют астроцитарный путь

дифференциальной диагностики первичной и вторичной глиобластомы: пожилой возраст, нормальный статус гена *IDH*, наличие промоторной *TERT*-мутации, *EGFR*-амплификация, потеря функции *PTEN* — первичная глиобластома; молодой возраст, мутации в генах *IDH* и *ATRX* — вторичная глиобластома [39] (рис. 2).

Роль молекулярных маркеров в классификации глиом и прогнозе. Полученные на сегодня данные

о взаимосвязи различных генетических нарушений с клиническим поведением глиом демонстрируют потенциал их использования не только в качестве диагностических маркеров, но и для прогнозирования и оптимизации терапии для индивидуального пациента. Результаты клинических исследований показали, что глиомы с *IDH*-мутацией составляют отдельную группу, характеризующуюся относительно благоприятным течением заболевания в сравнении с опухолями без мутации, независимо от их гистологического типа [7, 40, 41]. Самую высокую выживаемость и эффективный ответ на облучение и терапию алкилирующими препаратами имеют пациенты с двойной мутацией *IDH* и 1p/19q, чаще всего выявляемой в олигодендроглиальных опухолях [12].

Как показано в работе С. Hartmann и соавт., для пациентов с астроцитомами определение статуса *IDH* является более мощным прогностическим фактором в оценке выживаемости, чем стандартные гистологические критерии [40]. Выявлена следующая последовательность ряда ухудшения прогноза: (1) астроцитома (III) с *IDH*-мутацией; (2) глиобластома с *IDH*-мутацией; (3) астроцитома (III) без *IDH*-мутации; (4) глиобластома без *IDH*-мутации. Тем не менее имеющиеся клинические данные свидетельствуют о том, что, по-видимому, нельзя абсолютно точно спрогнозировать течение заболевания, полагаясь только на статус *IDH* в опухоли, и, по-видимому, существуют другие факторы, влияющие на клиническое поведение опухоли [40].

Новые аналитические технологии, известные как omics-технологии, позволили за короткий срок получить и проанализировать огромный объем информации о транскриптомных, протеомных, метиломных профилях глиом разных гистологических типов. Все молекулярные данные об опухолях, а также клинические данные о пациентах, чьи опухоли были проанализированы, собраны в компьютерных базах данных с открытым доступом. Результаты недавно опубликованных работ демонстрируют, что задача идентификации молекулярных маркеров, позволяющих дифференцировать глиомы с разным клиническим поведением, может быть эффективно решена с использованием мультиплатформенного подхода, который основан на комплексном анализе информации, представленной в базах данных [42–45]. С использованием такого комплексного подхода было установлено, что среди глиом II и III можно выделить три отдельных молекулярных подтипа, отличающихся по клиническим характеристикам, в зависимости от наличия или отсутствия мутаций в генах *IDH* и ко-делеции 1p/19q: 1-я группа — опухоли с мутацией *IDH* и ко-делецией 1p/19q

(30%); 2-я группа — опухоли только с мутацией в *IDH* (50%); 3-я группа — опухоли с интактным *IDH* и без ко-делеции 1p/19q (20%) [42, 45]. Самую высокую медиану выживаемости имеют пациенты с опухолями из 1-й группы, самую низкую — из 3-й группы (рис. 3). Большая часть опухолей из 1-й группы гистологически классифицируются как олигодендроглиомы и имеют мутации в генах *CIC*, *FUBP1*, *NOTCH1* и промоторе *TERT*. Основная часть опухолей из 2-й группы относятся к астроцитомам и содержат мутации в генах *TP53* (94%) и/или *ATRX* (86%). Глиомы II и III из 3-й группы имеют мутации и клиническое поведение, схожее с глиобластомами. В другой работе было показано, что 98% из 1087 проанализированных образцов глиом (II и III) и глиобластом, могут быть разнесены в одну из 5 групп, в зависимости от наличия мутаций в *IDH*, промоторе *TERT* и ко-делеции 1p/19q: 1-я группа — опухоли с тремя мутациями (трижды положительные), 2-я — опухоли с мутациями в *IDH* и *TERT*, 3-я — опухоли с мутацией только в *IDH*, 4-я — опухоли без мутаций в генах *IDH*, *TERT* и без ко-делеции 1p/19q (трижды негативные), 5-я — опухоли с мутацией только в промоторе *TERT* [44].

Согласно результатам, полученным ранее, наилучший прогноз имеют пациенты с опухолями из 1-й группы (трижды положительные). Пациенты с глиомами II и III из 4-й группы (трижды негативные) и 5-й группы (только *TERT* мутация) имеют более высокий риск смертности в сравнении с пациентами, в опухолях которых присутствует *IDH*-мутация в любой комбинации (группы 1–3). Пациенты с глиобластомами с мутациями в гене *IDH* и промоторе *TERT* имеют такой же плохой прогноз, как и пациенты с глиомами II и III только с *TERT*-мутацией. Таким образом, это еще раз доказывает, что только наличие *IDH*-мутации не всегда является маркером благоприятного прогноза. М. В. Ceccarelli и соавт. выделили клинически значимые молекулярные субварианты глиом на основании профиля метилирования опухолевой ДНК и профиля экспрессии генов [43]. Такая классификация позволила идентифицировать субвариант *IDH*-мутантной опухоли с низким уровнем метилирования и плохим прогнозом, а в группе *IDH*-интактных опухолей выделить субвариант с благоприятным прогнозом.

Результаты этих исследований доказывают практическую значимость молекулярной классификации для целей диагностики и выбора терапевтических подходов для пациентов с глиомами. Например, 20% пациентов с глиомами II и III степени злокаче-

ственности с интактным *IDH*-геном, по-видимому, необходима более агрессивная терапия, как для пациентов с глиобластомами [46].

ных маркеров глиом, среди которых ко-делеция 1p/19q, мутации в генах *IDH*, *ATRX*, промоторе *TERT*. Некоторые из них (ко-делеция 1p/19q

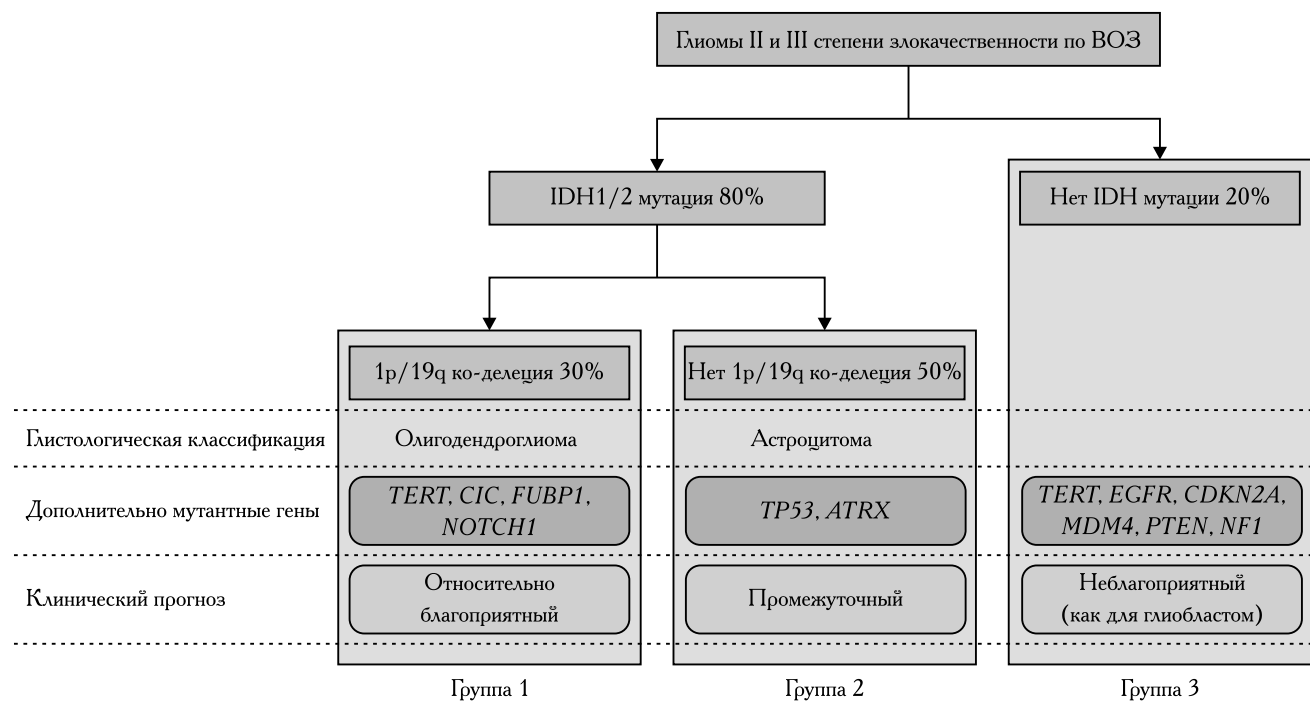


Рис. 3. Молекулярная классификация глиом II и III на основе генетических мутаций, ассоциированных с клиническими характеристиками (адаптировано из Wen P. Y. et al., 2016).

Заключение. Расширение знаний о молекулярных механизмах канцерогенеза доказывает необходимость персонализированного подхода к лечению онкологических заболеваний. Важным этапом современных исследований глиом стало понимание того, что существуют различные молекулярные варианты глиом, которые отличаются по клиническому поведению и не всегда коррелируют с гистологическими характеристиками. Идентификация генетических и эпигенетических профилей различных типов глиом способствовала выявлению новых диагностических, прогностических и предиктивных молекуляр-

и *IDH*) уже сегодня рекомендованы для использования в клинической практике [47]. Имеющиеся данные демонстрируют, что молекулярная классификация намного точнее гистологической, и следует ожидать, что уже в ближайшем будущем будет разработана комплексная система диагностики, включающая в себя гистологические особенности и молекулярную информацию об опухоли. Существующие эффективные и недорогие методологии ДНК-диагностики создают предпосылки для быстрого внедрения молекулярной диагностики опухолей в клиническую практику.

Литература

1. Wesseling P. Classification of Gliomas // Emerging Concepts in Neuro-Oncology. — London: Springer, 2013. — P. 3–20.
2. CBTRUS 2010 statistical report: Primary brain tumors in the United States, 2004–2006. Central Brain Tumor Registry of the United States. Available online: <http://www.cbtrus.org/reports/> (accessed on 3 February 2010).
3. Дяченко А. А., Субботина А. В., Измайлов Т. Р. и др. Эпидемиология первичных опухолей головного мозга (обзор литературы) // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики Минздрава России. — 2013. — Т. 1, № 13. — http://vestnik.mrcr.ru/vestnik/v13/papers/valkov1_v13.html
4. Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system // Acta neuropathologica. — 2007. — Vol. 114, № 2. — P. 97–109.
5. Rousseau A., Nutt C. L., Betensky R. A., Iafrate A. J. et al. Expression of oligodendroglial and astrocytic lineage markers in diffuse gliomas: use of YKL-40, ApoE, ASCL1, and NKX2-2 // Journal of Neuropathology & Experimental Neurology. — 2006. — Vol. 65, № 12. — P. 1149–1156.

6. Ohgaki H., Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma // The American journal of pathology.— 2007.— Vol. 170, № 5.— P. 1445–1453.
7. Sanson M., Marie Y., Paris S. et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas // Journal of Clinical Oncology.— 2009.— Vol. 27, № 25.— С. 4150–4154.
8. Shete S., Hosking F. J., Robertson L. B. et al. Genome-wide association study identifies five susceptibility loci for glioma // Nat. Genet.— 2009.— Vol. 41 (8).— P. 899–904.
9. Stacey S. N., Sulem P., Jonasdottir A. et al. A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility // Nat. Genet.— 2011.— Vol. 43 (11).— P. 1098
10. Wrensch M., Jenkins R. B., Chang J. S. et al. Variants in the CDKN2B and RTEL1 regions are associated with high-grade glioma susceptibility // Nat. Genet.— 2009.— Vol. 41 (8).— P. 905–908.
11. Das P., Puri T., Jha P. et al. A clinicopathological and molecular analysis of glioblastoma multiforme with long-term survival // Journal of Clinical Neuroscience.— 2011.— Vol. 18, № 1.— P. 66–70.
12. Van den Bent M. J., Brandes A. A., Taphoorn M. J. et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951 // Journal of Clinical Oncology.— 2013.— Vol. 31, № 3.— P. 344–350.
13. Brennan C., Momota H., Hambarzumyan D. et al. Glioblastoma subclasses can be defined by activity among signal transduction pathways and associated genomic alterations // PloS one.— 2009.— Vol. 4, № 11.— P. 7752.
14. Cooper L. A. D., Gutman D. A., Long Q. et al. The proneural molecular signature is enriched in oligodendrogliomas and predicts improved survival among diffuse gliomas // PloS one.— 2010.— Vol. 5, № 9.— P. 12548.
15. Frattini V., Trifonov V., Chan J. M. et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma // Nature genetics.— 2013.— Vol. 45, № 10.— P. 1141–1149.
16. McLendon R., Friedman A., Bigner D. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways // Nature.— 2008.— Vol. 455, № 7216.— P. 1061–1068.
17. Noshmeh H., Weisenberger D. J., Diefes K. et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma // Cancer cell.— 2010.— Vol. 17, № 5.— P. 510–522.
18. Yan H., Parsons D. W., Jin G. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas // New England Journal of Medicine.— 2009.— Vol. 360, № 8.— P. 765–773.
19. Verhaak R. G., Valk P. J. Genes predictive of outcome and novel molecular classification schemes in adult acute myeloid leukemia // Cancer Treat Res.— 2010.— Vol. 145.— P. 67–83.
20. Riemenschneider M. J., Jeuken J. W., Wesseling P., Reifenberger G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art // Acta neuropathologica.— 2010.— Vol. 120, № 5.— P. 567–584.
21. Anderson M. D., Gilbert M. R. Clinical Discussion of the Management of Anaplastic Oligodendroglioma / Oligoastrocytoma (Both Codeleted and Nondeleted) // Journal of the National Comprehensive Cancer Network.— 2014.— Vol. 12, № 5.— P. 665–672.
22. Jenkins R. B., Blair H., Ballman K. V. et al. A t (1; 19)(q10; p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma // Cancer research.— 2006.— Vol. 66, № 20.— P. 9852–9861.
23. Eoli M., Bissola L., Bruzzone M. G. et al. Reclassification of oligoastrocytomas by loss of heterozygosity studies // International journal of cancer.— 2006.— Vol. 119, № 1.— P. 84–90.
24. Bettgowda C., Agrawal N., Jiao Y. et al. Mutations in CIC and FUBP1 contribute to human oligodendroglioma // Science.— 2011.— Vol. 333, № 6048.— P. 1453–1455.
25. Parsons D. W., Jones S., Zhang X. et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme // Science.— 2008.— Vol. 321, № 5897.— P. 1807–1812.
26. Ichimura K., Pearson D. M., Kocialkowski S. et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas // Neuro-oncology.— 2009.— Vol. 11, № 4.— P. 341–347.
27. Dang L., White D. W., Gross S. et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate // Nature.— 2009.— Vol. 462, № 7274.— P. 739–744.
28. Chowdhury R., Yeoh K. K., Tian Y. M. et al. The oncometabolite 2hydroxyglutarate inhibits histone lysine demethylases // EMBO reports.— 2011.— Vol. 12, № 5.— P. 463–469.
29. Lu C., Ward P. S., Kapoor G. S. et al. IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation // Nature.— 2012.— Vol. 483, № 7390.— P. 474–478.
30. Cohen A. L., Holmen S. L., Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas // Current neurology and neuroscience reports.— 2013.— Vol. 13, № 5.— P. 1–7.
31. Sanson M., Hosking F. J., Shete S. et al. Chromosome 7p11.2 (EGFR) variation influences glioma risk.// Hum. Mol. Genet.— 2011.— Vol. 20 (14).— P. 2897–2904.

32. Huse J. T., Aldape K. D. The evolving role of molecular markers in the diagnosis and management of diffuse glioma // *Clinical Cancer Research*.— 2014.— Vol. 20, № 22.— P. 5601–5611.
33. Hatanpaa K. J., Burma S., Zhao D., Habib A. A. Epidermal growth factor receptor in glioma: signal transduction, neuropathology, imaging, and radioresistance // *Neoplasia*.— 2010.— Vol. 12, № 9.— P. 675–684.
34. Killela P. J., Reitman Z. J., Jiao Y. et al. *TERT* promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal // *Proceedings of the National Academy of Sciences*.— 2013.— Vol. 110, № 15.— P. 6021–6026.
35. Arita H., Narita Y., Fukushima S. et al. Upregulating mutations in the *TERT* promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss // *Acta neuropathologica*.— 2013.— Vol. 126, № 2.— P. 267–276.
36. Jiao Y., Killela P. J., Reitman Z. J. et al. Frequent *ATRX*, *CIC*, *FUBP1* and *IDH1* mutations refine the classification of malignant gliomas // *Oncotarget*.— 2012.— Vol. 3, № 7.— P. 709.
37. Clynes D., Jelinska C., Xella B. et al. Suppression of the alternative lengthening of telomere pathway by the chromatin remodelling factor *ATRX* // *Nature communications*.— 2015.— Vol. 6.— P. 1–11.
38. Ozawa T., Riester M., Cheng Y. K. et al. Most human non-GCIMP glioblastoma subtypes evolve from a common proneural-like precursor glioma // *Cancer cell*.— 2014.— Vol. 26, № 2.— P. 288–300.
39. Suva M. L. Genetics and epigenetics of gliomas // *Swiss Med. Wkly*.— 2014.— Vol. 144.— P. 14018.
40. Hartmann C., Hentschel B., Wick W. et al. Patients with *IDH1* wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than *IDH1*-mutated glioblastomas, and *IDH1* mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas // *Acta neuropathologica*.— 2010.— Vol. 120, № 6.— P. 707–718.
41. Schittenhelm J., Mittelbronn M., Meyermann R. et al. Confirmation of R132H mutation of isocitrate dehydrogenase 1 as an independent prognostic factor in anaplastic astrocytoma // *Acta neuropathologica*.— 2011.— Vol. 122, № 5.— P. 651–652.
42. Brat D. J., Verhaak R. G., Aldape K. D. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas // *The New England journal of medicine*.— 2015.— Vol. 372, № 26.— P. 2481–2498.
43. Ceccarelli M., Barthel F. P., Malta T. M. et al. Molecular profiling reveals biologically discrete subsets and pathways of progression in diffuse glioma // *Cell*.— 2016.— Vol. 164, № 3.— P. 550–563.
44. Eckel-Passow J. E., Lachance D. H., Molinaro A. M. et al. Glioma groups based on 1p/19q, *IDH*, and *TERT* promoter mutations in tumors // *New England Journal of Medicine*.— 2015.— Vol. 372, № 26.— P. 2499–2508.
45. Suzuki H., Aoki K., Chiba K. et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas // *Nature genetics*.— 2015.— Vol. 47, № 5.— P. 458–468.
46. Wen P. Y., Reardon D. A. Neuro-oncology in 2015: Progress in glioma diagnosis, classification and treatment // *Nature Reviews Neurology*.— 2016.— Vol. 12.— № 2.— P. 69–70
47. Stupp R., Brada M., van den Bent M. J., Tonn J. C., Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*.— 2014.— P. 93–101.
48. Barnholtz-Sloan J. S., Davis F. G., Il'yasova D. et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium // *Cancer*.— 2008.— Vol. 113.— P. 1953–1968.
49. Rice T., Decker P. A., Hansen H. M. et al. Variants near *TERT* and *TERC* influencing telomere length are associated with high-grade glioma risk // *Nat. Genet.*— 2014.— Vol. 46 (7).— P. 731–735.
50. Walsh L. A., Fang F., Yilmaz E. et al. *IDH1* mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype // *Nature*.— 2012.— Vol. 483, № 7390.— P. 479–483.
51. Xu W., Yang H., Liu Y. et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases // *Cancer cell*.— 2011.— Vol. 19, № 1.— P. 17–30.

References

1. Wesseling P., *Classification of Gliomas. Emerging Concepts in Neuro-Oncology*, London: Springer, 2013, pp. 3–20.
2. *CBTRUS 2010 statistical report: Primary brain tumors in the United States, 2004–2006. Central Brain Tumor Registry of the United States.* Available online: <http://www.cbtrus.org/reports/> (accessed on 3 February 2010).
3. Dyachenko A. A., Subbotina A. V., Izmajlov T. R., Krasilnikov A. V., Valkov M. Yu., *Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii*, 2013, vol. 1, No. 13.
4. Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D. et al., *Acta neuropathologica*, 2007, vol. 114, No. 2, pp. 97–109
5. Rousseau A., Nutt C. L., Betensky R. A., Iafrate A. J. et al., *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 2006, vol. 65, No. 12, pp. 1149–1156.
6. Ohgaki H., Kleihues P., *The American journal of pathology*, 2007, vol. 170, No. 5, pp. 1445–1453.
7. Sanson M., Marie Y., Paris S. et al., *Journal of Clinical Oncology*, 2009, vol. 27, No. 25, pp. 4150–4154.

8. Shete S., Hosking F. J., Robertson L. B. et al., *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41 (8), pp. 899–904.
9. Stacey S. N., Sulem P., Jonasdottir A. et al., *Nat. Genet.*, 2011, vol. 43 (11), pp. 1098
10. Wrensch M., Jenkins R. B., Chang J. S. et al., *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41 (8), pp. 905–908.
11. Das P., Puri T., Jha P. et al., *Journal of Clinical Neuroscience*, 2011, vol. 18, No. 1, pp. 66–70.
12. Van den Bent M. J., Brandes A. A., Taphoorn M. J. et al., *Journal of Clinical Oncology*, 2013, vol. 31, No. 3, pp. 344–350.
13. Brennan C., Momota H., Hambardzumyan D. et al., *PloS one*, 2009, vol. 4, No. 11, pp. 7752.
14. Cooper L. A. D., Gutman D. A., Long Q. et al., *PloS one*, 2010, vol. 5, No. 9, pp. 12548
15. Frattini V., Trifonov V., Chan J. M. et al., *Nat. genet.*, 2013, vol. 45, No. 10, pp. 1141–1149.
16. McLendon R., Friedman A., Bigner D., *Nature*, 2008, vol. 455, No. 7216, pp. 1061–1068.
17. Noshmeh H., Weisenberger D. J., Diefes K. et al., *Cancer cell*, 2010, vol. 17, No. 5, pp. 510–522.
18. Yan H., Parsons D. W., Jin G., *New England Journal of Medicine*, 2009, vol. 360, No. 8, pp. 765–773.
19. Verhaak R. G., Valk P. J., *Cancer Treat Res*, 2010, vol. 145, pp. 67–83.
20. Riemenschneider M. J., Jeuken J. W., Wesseling P., Reifenberger G., *Acta neuropathologica*, 2010, vol. 120, No. 5, pp. 567–584.
21. Anderson M. D., Gilbert M. R., *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2014, vol. 12, No. 5, pp. 665–672.
22. Jenkins R. B., Blair H., Ballman K. V. et al., *Cancer research*, 2006, vol. 66, No. 20, pp. 9852–9861.
23. Eoli M., Bissola L., Bruzzone M. G. et al., *International journal of cancer*, 2006, vol. 119, No. 1, pp. 84–90.
24. Bettgowda C., Agrawal N., Jiao Y. et al., *Science*, 2011, vol. 333, No. 6048, pp. 1453–1455.
25. Parsons D. W., Jones S., Zhang X. et al., *Science*, 2008, vol. 321, No. 5897, pp. 1807–1812.
26. Ichimura K., Pearson D. M., Kocialkowski S. et al., *Neuro-oncology*, 2009, vol. 11, No. 4, pp. 341–347.
27. Dang L., White D. W., Gross S. et al., *Nature*, 2009, vol. 462, No. 7274, pp. 739–744.
28. Chowdhury R., Yeoh K. K., Tian Y. M. et al., *EMBO reports*, 2011, vol. 12, No. 5, pp. 463–469.
29. Lu C., Ward P. S., Kapoor G. S. et al., *Nature*, 2012, vol. 483, No. 7390, pp. 474–478.
30. Cohen A. L., Holmen S. L., Colman H., *Current neurology and neuroscience reports*, 2013, vol. 13, No. 5, pp. 1–7.
31. Sanson M., Hosking F. J., Shete S. et al., *Hum. Mol. Genet.*, 2011, vol. 20 (14), pp. 2897–2904.
32. Huse J. T., Aldape K. D., *Clinical Cancer Research*, 2014, vol. 20, No. 22, pp. 5601–5611.
33. Hatanpaa K. J., Burma S., Zhao D., Habib A. A., *Neoplasia*, 2010, vol. 12, No. 9, pp. 675–684.
34. Killela P. J., Reitman Z. J., Jiao Y. et al., *Academy of Sciences*, 2013, vol. 110, No. 15, pp. 6021–6026.
35. Arita H., Narita Y., Fukushima S. et al., *Acta neuropathologica*, 2013, vol. 126, No. 2, pp. 267–276.
36. Jiao Y., Killela P. J., Reitman Z. J. et al., *Oncotarget*, 2012, vol. 3, No. 7, pp. 709.
37. Clynes D., Jelinska C., Xella B. et al., *Nature communications*, 2015, vol. 6, pp. 1–11.
38. Ozawa T., Riester M., Cheng Y. K. et al., *Cancer cell*, 2014, vol. 26, No. 2, pp. 288–300.
39. Suvà M. L., *Swiss Med. Wkly*, 2014, vol. 144, pp. 14018.
40. Hartmann C., Hentschel B., Wick W. et al., *Acta neuropathologica*, 2010, vol. 120, No. 6, pp. 707–718.
41. Schittenhelm J., Mittelbronn M., Meyermann R. et al., *Acta neuropathologica*, 2011, vol. 122, No. 5, pp. 651–652.
42. Brat D. J., Verhaak R. G., Aldape K. D., *New England journal of medicine*, 2015, vol. 372, No. 26, pp. 2481–2498.
43. Ceccarelli M., Barthel F. P., Malta T. M. et al., *Cell*, 2016, vol. 164, No. 3, pp. 550–563.
44. Eckel-Passow J. E., Lachance D. H., Molinaro A. M. et al., *New England Journal of Medicine*, 2015, vol. 372, No. 26, pp. 2499–2508.
45. Suzuki H., Aoki K., Chiba K. et al., *Nat. genet.*, 2015, vol. 47, No. 5, pp. 458–468.
46. Wen P. Y., Reardon D. A., *Nature Reviews Neurology*, 2016, vol. 12, No. 2, pp. 69–70.
47. Stupp R., Brada M., van den Bent M. J., Tonn J. C., *Annals of Oncology*, 2014, pp. 93–101.
48. Barnholtz-Sloan J. S., Davis F. G., Il'yasova D. et al., *Cancer*, 2008, vol. 113, pp. 1953–1968
49. Rice T., Decker P. A., Hansen H. M. et al., *Nat. Genet.*, 2014, vol. 46 (7), pp. 731–735.
50. Walsh L. A., Fang F., Yilmaz E. et al., *Nature*, 2012, vol. 483, No. 7390, pp. 479–483.
51. Xu W., Yang H., Liu Y. et al., *Cancer cell*, 2011, vol. 19, No. 1, pp. 17–30.

Поступила в редакцию: 10.05.2016 г.

Контакт: Карташев Артем Владимирович, arxiator@mail.ru

Сведения об авторах:

Карташев Артем Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-радиотерапевт радиологического отделения № 4, ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России, ассистент кафедры клинической радиологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; тел.: +7 921 373-22-69; e-mail: arxiator@mail.ru;

Якубович Елена Игоревна — кандидат биологических наук, в. н. с. лаборатории геномной инженерии ФГБУ РНЦРХТ Минздрава России.

УДК 616-085.2/.3

АНТИБЛАСТОМНЫЙ ЭФФЕКТ ЭКСПРЕССИОННОЙ ПЛАЗМИДЫ С ГЕНОМ *DUSP9* НА МОДЕЛИ СОЛИДНОЙ КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА У МЫШЕЙ SHR

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

THE ANTITUMOR EFFECT OF EXPRESSION PLASMID BEARING *DUSP9* GENE IN SHR MICE HAVING SOLID EHRLICH CARCINOMA

Full member of the RAS A. M. Granov, S. F. Verzhinina, Ye. I. Yakubovich, A. B. Markochev, V. I. Yevtushenko
Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Russian Federation Ministry of Health,
St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

На мышцах SHR с опухолью Эрлиха было изучено внутриопухолевое введение созданного в лаборатории ДНК конструкта (экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9*). Показано, что ДНК конструкт тормозит рост опухоли Эрлиха за счет увеличения некрозов. Обнаружено также, что введение ДНК конструкта уменьшает профазный индекс, свидетельствуя о снижении потенциала злокачественности опухоли Эрлиха.

Ключевые слова: карцинома Эрлиха, мыши SHR, генная терапия, клеточная кинетика.

SHR mice with Ehrlich carcinoma were used to assess the effects of administration of a newly developed plasmid DNA construct bearing *DUSP9* gene. The construct has been found to inhibit Ehrlich tumor growth by promoting necrosis. The administration of the construct has been shown to decrease the prophase index suggesting the attenuation of Ehrlich tumor malignancy.

Key words: Ehrlich carcinoma, SHR mice, gene therapy, cell kinetics.

Введение. В последние годы достигнуты значительные успехи в лечении онкологических больных благодаря высокотехнологичным способам хирургического и лучевого воздействия на бластомы, а также использованию новых противоопухолевых химиотерапевтических средств, в том числе и таргетных препаратов [1–3]. К сожалению, традиционные фармакологические и радиационные методы не всегда эффективны и имеют опасные побочные эффекты, что диктует необходимость поиска новых подходов к лечению опухолей. В качестве одной из перспективных стратегий в современной онкологии рассматривается генная терапия с использованием генов опухолевых супрессоров [4, 5]. *DUSP9/МКР4* относится к подсемейству цитоплазматических протеинфосфатаз MAP-киназ (MAP Kinase Phosphatase, МКР). МКР негативным образом регулируют активность MAP-киназ — ключевых молекул MAP-киназных сигнальных каскадов, под контролем которых находятся основные клеточные процессы, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз [6].

Хотя молекулярные механизмы участия *DUSP9* в регуляции клеточных процессов мало изучены,

имеющиеся экспериментальные данные позволяют предположить, что *DUSP9* может быть опухолевым супрессором, способным подавлять пролиферацию трансформированных клеток, индуцировать митотическую катастрофу в опухолевых клетках и тормозить прогрессию опухоли [7, 8]. В согласии с предположением об опухолевосупрессорной функции *DUSP9* находятся также результаты наших собственных работ и других исследований, в которых было выявлено значительное снижение транскрипционной активности *DUSP9* в опухолевой ткани пациентов со светлоклеточной карциномой почки уже на ранних стадиях заболевания [2, 9–11]. Таким образом, *DUSP9* можно рассматривать в качестве нового потенциального гена, экспрессия которого может иметь противоопухолевый эффект.

Для проверки этой гипотезы нами была клонирована кодирующая последовательность кДНК гена *DUSP9* в эукариотический экспрессионный вектор pIRES2-EGFP (Clontech).

Цель работы: изучение влияния внутриопухолевого введения экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9* на параметры роста и клеточную кинетику

солидной опухоли Эрлиха у мышей SHR, а также на морфологию опухоли и основных жизненно важных органов животных.

Материалы и методы исследования. Конструирование плазмиды *hDUSP9*-pIRES-EGFP и трансфекция клеточной культуры кДНК гена *DUSP9* человека (GeneBank NM_001395), включающая последовательность Козака и трансляционный стоп-кодон [8], была амплифицирована методом ПЦР с использованием ген-специфических праймеров с добавленными к 5'-концу последовательностями для рестриктаз *EcoR1* и *BamH1* (подчеркнуты): прямой 5'-GGA-ATTCTCCAGCGTGTAGGGAGCCGATC-3; обратный 5'-CGGGATCCTCTGCCCTCCCTCC. Синтез кДНК на матрице РНК, выделенной из ткани почки, проводился в условиях, описанных ранее в работе А. М. Гранова и соавт. (2006) [2].

Амплификация *DUSP9*-кДНК проводилась в объеме 25 мкл реакционной смеси, содержащей 1 мкл кДНК, 1X Pfx Buffer, 1 mM MgSO₄, 0,2 mM каждого дНТФ, 0,4 mM каждого праймера, 1X Enhancer solution (Invitrogen) и 1,25 ед. ДНК-полимеразы Platinum® Pfx (Invitrogen), по программе: 95°C — 3 мин; (94°C — 1 мин; 60°C — 50 с; 72°C — 2 мин)×35 циклов; заключительный цикл 72°C — 8 мин. Амплифицированный фрагмент (1264 п. о.) был клонирован в бидирекционный экспрессионный вектор pIRES-EGFP (BD Biosciences Clontech) по сайтам *EcoR1* и *BamH1* (рис. 1). Правильность клонированной *DUSP9*-последовательности была подтверждена секвенированием. Вектор pIRES2-EGFP без вставки был использован в качестве контроля. Выделение плазмидной ДНК для экспериментов *in vitro* и *in vivo* проводили с использованием набора Plasmid Maxi Kit (QIAGEN). Функциональность рекомбинантной плазмиды *hDUSP9*-pIRES-EGFP была оценена *in vitro* по экспрессии флуоресцентного белка EGFP в клетках линии НЕК293, трансфицированных плазмидой, методом флуоресцентной микроскопии и путем детекции *DUSP9*-мРНК в трансфицированных клетках методом ОТ-ПЦР. Трансфекцию клеток проводили с использованием реагента Fugene-6 (Roche), согласно протоколу компании. За сутки перед трансфекцией 3×10^5 клеток в 2 мл среды DMEM, содержащей 7,5% FCS, высевали в 6-луночный планшет и инкубировали при 37°C до достижения 60–70% конfluence. В день трансфекции 3 мкл реагента Fugene-6 разводили в 100 мкл бессывороточной среды, добавляли плазмидную ДНК в количестве 1 мкг в объеме 2 мкл, перемешивали и инкубировали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего вносили комплекс ДНК-Fugene в лунки с клетками. Через

48 ч после трансфекции визуализировали трансфицированные клетки с помощью флуоресцентного микроскопа по свечению белка EGFP. Для ОТ-ПЦР из трансфицированных клеток была выделена РНК, которую использовали для синтеза кДНК. Последовательность кДНК гена *DUSP9* амплифицировали методом ПЦР в условиях, указанных выше. Продукты амплификации анализировали в агарозном геле. Нормирование уровня экспрессии мРНК *DUSP9* проводили относительно *beta-actin*.

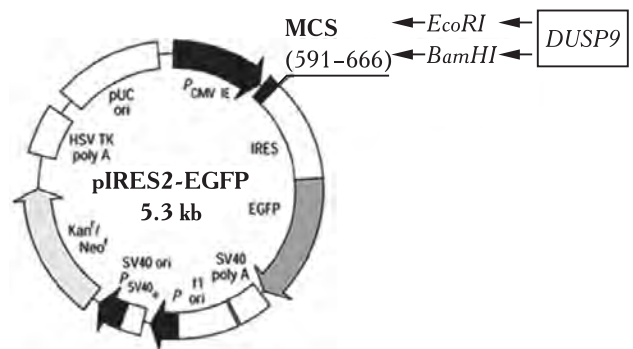


Рис. 1. Схематическая карта экспрессионной плазмиды *hDUSP9*-pIRES-EGFP.

Для изучения антибластного эффекта созданной экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9* в эксперименты были взяты 55 белых мышей SHR — самок с массой тела 24–26 г. Животные содержались в стандартных условиях клиники лабораторных животных ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава РФ при свободном доступе к воде и пище. Для перевивок использован штамм опухоли Эрлиха. Характеристика и морфологическое изучение опухоли были описаны нами ранее [12]. Подсчет общего числа опухолевых клеток, содержащихся в 200 мкл (5×10^6 опухолевых клеток) производился в камере Горяева.

Поставлено две серии опытов. В первой серии опухоль Эрлиха перевивалась 10 мышам по 200 мкл взвеси опухолевых клеток в правую заднюю конечность. Через 3 суток, когда опухоли у мышей достигали объема 1,8–2,1 см³, животные были разделены на 5 групп: 1-я группа — контрольные животные; 2-я группа — мыши, которым в центр новообразования правой задней конечности вводили вектор pIRES2-EGFP в дозе 10 мкг через 3 суток после перевивки опухоли; 3-я группа — мыши, которым в центр новообразования правой задней конечности вводили вектор pIRES2-EGFP в дозе 10 мкг дважды — через 3 и через 6 суток после перевивки опухоли; 4-я группа — мыши, которым в центр новообразования правой задней конечности вводили

экспрессионную плазмиду с геном *DUSP9* через 3 суток после перевивки опухоли; 5-я группа — мыши, которым в центр новообразования правой задней конечности вводили экспрессионную плазмиду с геном *DUSP9* через 3 и через 6 суток после перевивки опухоли. Измерения объема опухолей у животных производились в динамике на 6, 9, 13 и 15-е сутки после перевивки. На 15-е сутки все животные были умерщвлены эфиром. Каждое животное подвергали патологоанатомическому исследованию и брали материал для последующей морфологической оценки. Для гистологического исследования у каждой мыши брали опухолевые узлы, все видимые лимфатические узлы (паховые, подмышечные, парааортальные), печень, селезенку, обе почки с надпочечниками, поджелудочную железу, легкие, сердце, головной мозг. Все органы фиксировали в 10% нейтральном формалине. Затем готовили гистологические срезы по стандартной методике. В опухолях подсчитывались митотический и профаза́ный индексы и оценивалась некротическая гибель опухолевых клеток.

Во второй серии опытов опухоль Эрлиха перевивалась внутримышечно 45 мышам по 200 мкл взвеси опухолевых клеток в правую заднюю конечность. Через 3 суток, когда опухоли у мышей достигали объема 1,8–2,1 см³, животные были разделены на три группы по 15 особей. 1-я группа — контрольные животные, которым внутриопухолево вводили изотонический раствор натрия хлорида в объеме 0,3 мл (производилось 3 инъекции по 0,1 мл с разных сторон опухоли); 2-я группа — мыши, которым внутриопухолево вводили вектор pIRES2-EGFP в дозе 50 мкг в объеме 0,3 мл (производилось 3 инъекции по 0,1 мл с разных сторон опухоли); 3-я группа — мыши, которым внутриопухолево вводили экспрессионную плазмиду с геном *DUSP9* в дозе 50 мкг в объеме 0,3 мл (производилось 3 инъекции по 0,1 мл с разных сторон опухоли).

Измерялся объем опухолей на 7, 10, 12, 14, 17 и 19-е сутки после перевивки опухоли, который оценивался в результате их измерений в трех взаимоперпендикулярных размерах по формуле Шрека ($V_{оп} = a \times b \times c \times \pi / 6$, где $V_{оп}$ — объем опухоли, a , b , c — ее высота, длина и ширина). Противоопухолевая активность оценивалась по проценту торможения роста опухоли. Процент торможения роста опухоли ($T\%$) определяли по формуле: $T\% = ((V_K - V_{Э}) / V_K) \times 100$, где V_K — средний объем опухоли у мышей контрольной группы, $V_{Э}$ — средний объем опухоли у мышей, получавших экспрессионную плазмиду с геном *DUSP9*. Полученные результаты обрабатывались статистически по методу Фишера–

Стьюдента. Исследования проводились с разрешения Этического комитета ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава РФ.

Результаты и их обсуждение. Полноразмерная кДНК, кодирующая ген *DUSP9* человека, включая консенсную последовательность Козака и сайт терминации трансляции, была клонирована в экспрессионном векторе pIRES2-EGFP. В полученном ДНК-конструкте гены *DUSP9* и *EGFP*, кодирующий флуоресцентный белок, транскрибируются в составе одной молекулы РНК, но транслируются отдельно. После подтверждения секвенированием правильности ДНК-структуры конструкта, отобранные варианты рекомбинантных молекул амплифицировали в бактериальных клетках Top10F⁺ и выделяли очищенную плазмидную ДНК, которую использовали в экспериментах *in vitro* (трансфекция клеток HEK293) и *in vivo* (исследование противоопухолевого эффекта ДНК-конструкта на модели экспериментальных животных). Функциональность вектора pIRES2-EGFP проверяли по экспрессии флуоресцентного белка в трансфицированных клетках и методом ОТ-ПЦР. На рис. 2 показано, что в трансфици-

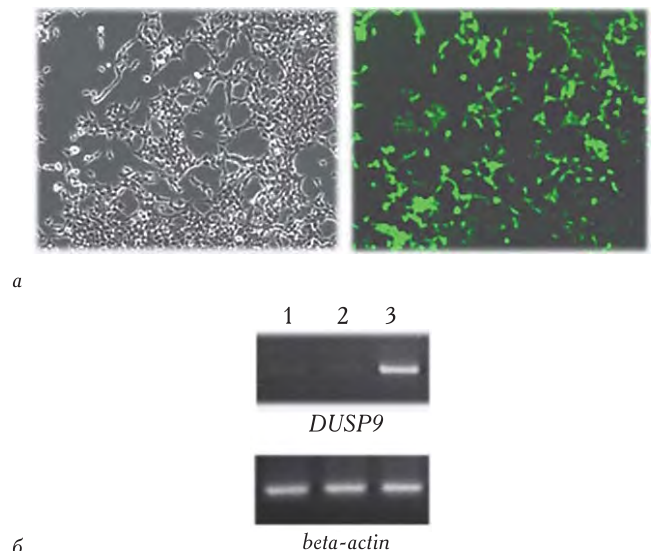


Рис. 2. а — Флуоресцентная микроскопия клеток HEK293, трансфицированных экспрессионной плазмидой hDUSP9-pIRES-EGFP. Ув. $\times 10$; б — детекция *DUSP9*-мРНК методом ОТ-ПЦР. 1 — нетрансфицированные клетки HEK293; 2 — клетки HEK293, трансфицированные вектором pIRES2-EGFP; 3 — клетки HEK293, трансфицированные экспрессионной плазмидой hDUSP9-pIRES-EGFP.

рованных клетках и HEK293 детектируется флуоресцентный белок EGFP. ОТ-ПЦР-анализ показал, что в трансфицированных клетках синтезируется РНК, кодирующая *DUSP9*.

В результате проведенного *in vivo* исследования было обнаружено, что вектор pIRES2-EGFP, вве-

денный в дозе 10 мкг через 3 суток после перевивки (однократное введение) мышам с опухолью Эрлиха, достоверно тормозит рост бластомы на 9-е сутки после перевивки. При двукратном введении вектора pIRES2-EGFP в дозе 10 мкг через 3 и 6 суток после перевивки достоверное торможение роста опухоли наблюдается на 9, 13 и 15-е сутки после перевивки (рис. 3).

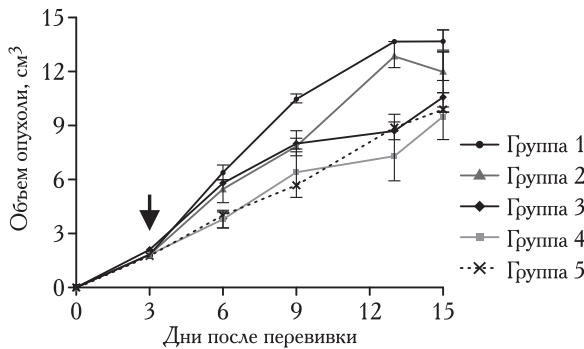


Рис. 3. Влияние экспрессионной плазмиды hDUSP9-pIRES-EGFP на динамику роста солидной опухоли Эрлиха у мышей самок SHR. 1-я группа — контроль (изотонический раствор натрия хлорида); 2-я группа — вектор pIRES2-EGFP, однократное введение; 3-я группа — вектор pIRES2-EGFP, двукратное введение; 4-я группа — экспрессионная плаزمида hDUSP9-pIRES-EGFP, однократное введение; 5-я группа — экспрессионная плазмида hDUSP9-pIRES-EGFP, двукратное введение. Стрелкой обозначен день введения плазмиды.

Из рис. 3 явствует, что экспрессионная плазмиды с геном *DUSP9*, и при однократном (через 3 суток после перевивки) и при двукратном введении (через 3 и 6 суток после перевивки опухоли) достоверно тормозит рост опухоли на 3, 6, 10 и 12-е сутки после его введения. Поскольку при двукратном введении

как вектора pIRES2-EGFP, так и экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9*, противоопухолевый эффект был больше, чем при однократном их введении, во второй серии опытов была увеличена доза вектора pIRES2-EGFP до 50 мкг. Оценен противоопухолевый эффект как вектора pIRES2-EGFP, так и экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9* в динамике до 19 суток после перевивки опухоли Эрлиха. Полученные данные представлены на рис. 4. Как явствует из рис. 4, во все исследованные

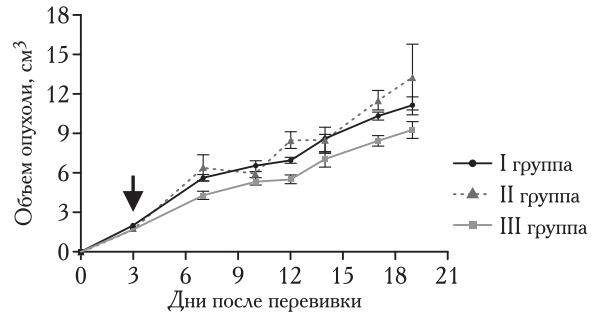


Рис. 4. Противоопухолевый эффект экспрессионной плазмиды hDUSP9-pIRES-EGFP на динамику роста солидной опухоли Эрлиха у мышей самок SHR. 1-я группа — контроль (изотонический раствор натрия хлорида); 2-я группа — вектор pIRES2-EGFP, 3-я группа — экспрессионная плазмиды hDUSP9-pIRES-EGFP. Стрелкой обозначен день введения плазмиды.

сроки наблюдалось торможение роста опухоли Эрлиха после введения экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9*.

Представляло интерес выяснить, за счет чего происходит торможение роста опухоли. Для выяснения этого обстоятельства у животных первого опыта (таблица) были исследованы новообразования

Таблица

Влияние экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9* на клеточную кинетику на 15-е сутки после перевивки опухоли Эрлиха мышам-самкам SHR

Название экспериментальной группы	Митотический индекс, %	Профазный индекс	Профаза, %	Метафаза, %	Телофаза, %	Патологический митоз, %
Контроль (изотонический раствор натрия хлорида)	8,7	9,1	0,066	0,6	0,066	0,13
Вектор pIRES2-EGFP, введенный однократно	1,3	3	0,2	0,6	Нет	0,33
Вектор pIRES2-EGFP, введенный двукратно	5,4	0,75	0,24	0,18	0,06	0,06
Экспрессионная плазмиды с геном <i>DUSP9</i> , введенная однократно	7,8	4	0,11	0,44	Нет	0,22
Экспрессионная плазмиды с геном <i>DUSP9</i> , введенная двукратно	7,0	2	0,19	0,38	Нет	0,13

на 15-е сутки после перевивки опухоли Эрлиха и 12-е сутки после однократного введения экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9*, при этом в клетках опухолей подсчитывались митотический и профазный индексы. Оценивалась также некротическая гибель опухолевых клеток. Эти данные представлены в таблице и на рис. 5.

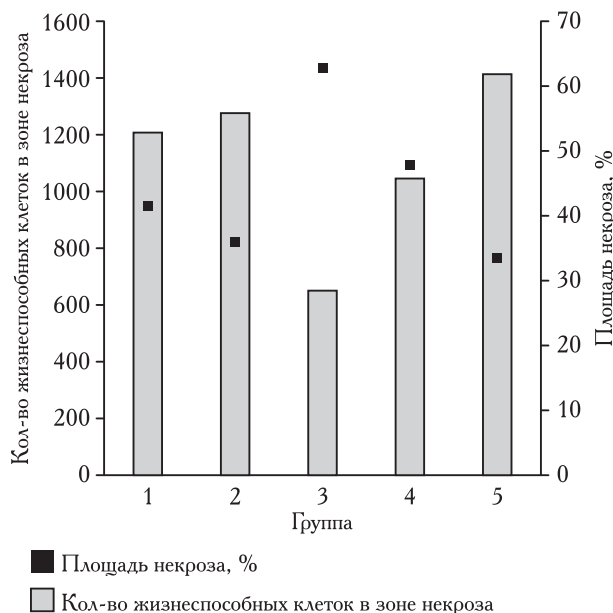


Рис. 5. Влияние экспрессионной плазмиды *hDUSP9*-pIRES-EGFP на некротическую гибель опухолевых клеток на 15-е сутки после перевивки опухоли Эрлиха мышам-самкам SHR. 1-я группа — контроль (изотонический раствор натрия хлорида); 2-я группа — вектор pIRES2-EGFP, однократное введение; 3-я группа — вектор pIRES2-EGFP, двукратное введение; 4-я группа — экспрессионная плаزمида *hDUSP9*-pIRES-EGFP, однократное введение; 5-я группа — экспрессионная плазмида *hDUSP9*-pIRES-EGFP, двукратное введение.

Из таблицы видно, что экспрессионная плазмиды содержащая ген *DUSP9* уменьшает митотический индекс и соответственно увеличивает первый после его введения клеточный цикл. Соотношение между метафазой и профазой, выраженное «профазным индексом» по Тимонену и Терману, равно 1, оно прогрессивно возрастает в очагах воспаления при предраковых состояниях и раке, достигая величин 2,56 и выше, которые можно считать характерными для злокачественных опухолей [13]. В нашем эксперименте для опухоли Эрлиха профазный индекс равен 9,1. Под влиянием как вектора pIRES2-EGFP, так и экспрессионной плазмиды, содержащей ген *DUSP9*, у мышей-самок SHR с солидной опухолью Эрлиха профазный индекс существенно уменьшается (таблица), что свидетельствует о снижении потенциала злокачественности опухоли Эрлиха.

Важно было определить, за счет чего происходит гибель опухолевых клеток. На рис. 6 представлены

данные по некротической гибели опухолевых клеток и подсчитано количество жизнеспособных клеток в некротической ткани.

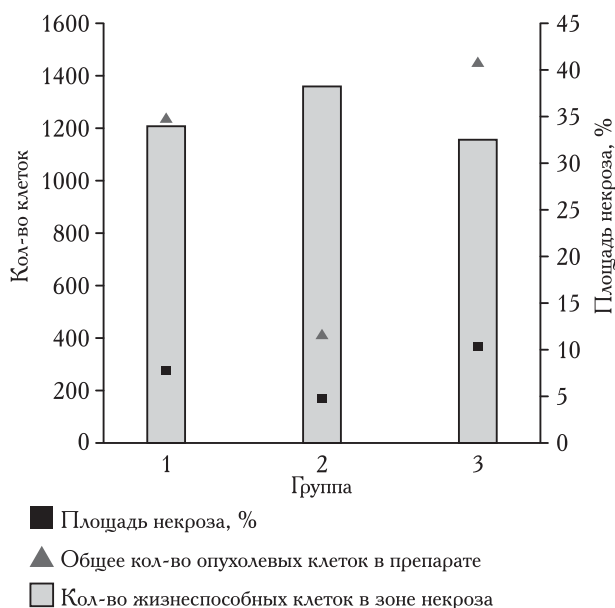


Рис. 6. Влияние экспрессионной плазмиды *hDUSP9*-pIRES-EGFP на некротическую гибель опухолевых клеток на 10-е сутки после перевивки и 7-е сутки после его введения мышам-самкам SHR с солидной опухолью. 1-я группа — контроль (изотонический раствор натрия хлорида); 2-я группа — вектор pIRES2-EGFP, 3-я группа — экспрессионная плазмиды *hDUSP9*-pIRES-EGFP.

Как видно на рис. 6, наибольшая площадь некрозов наблюдалась в опухолевой ткани при двукратном введении экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9*, при этом в зоне некроза отмечено наименьшее количество жизнеспособных опухолевых клеток. При морфологическом исследовании печени, селезенки почек, поджелудочной железы, легких, сердца, головного мозга, лимфатических узлов не наблюдалось патологических изменений ни в одной из пяти экспериментальных групп мышей. Во второй серии опытов мы увеличили дозу однократного введения вектора pIRES2-EGFP. Изучили торможение роста опухоли Эрлиха после введения как вектора pIRES2-EGFP, так и экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9*. Были подсчитаны общее количество опухолевых клеток в препарате, площадь некрозов и количество опухолевых клеток в зоне некроза в ранние сроки (на 7-е сутки) после введения вектора pIRES2-EGFP и экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9*. В результате гистологической верификации обнаружено, что экспрессионная плазмиды с геном *DUSP9* увеличивает в опухоли площадь некрозов (рис. 7), у части опухолевых клеток наблюдалась апоптотическая гибель (рис. 8).

Выводы.

1. Внутриопухолевое введение созданного в лаборатории ДНК конструктора (экспрессионной плазмиды

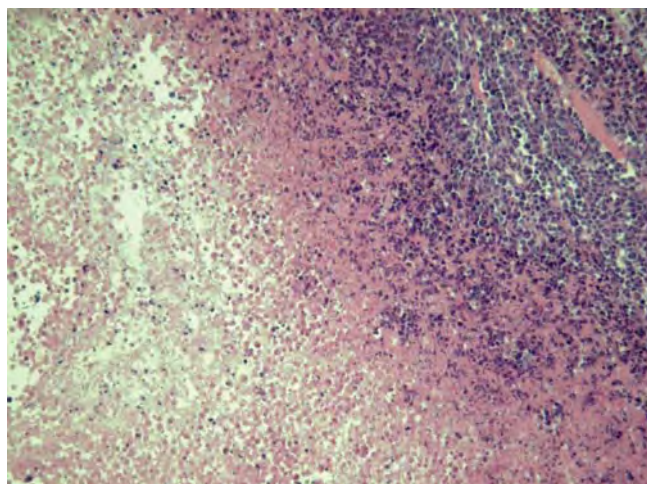


Рис. 7. Опухоль Эрлиха на 10-е сутки после перевивки и 7-е сутки после введения с трех сторон в опухоль экспрессионной плазмиды hDUSP9-pIRES-EGFP. Некроз опухоли Эрлиха слева, демаркационная линия посередине, справа «живые» опухолевые клетки. $\times 100$. Окраска гематоксилином и эозином.

ды с геном *DUSP9*) тормозит рост солидной опухоли Эрлиха у мышей SHR. Это происходит за счет увеличения некрозов.

2. Введение экспрессионной плазмиды с геном *DUSP9* уменьшает профазный индекс, что свиде-

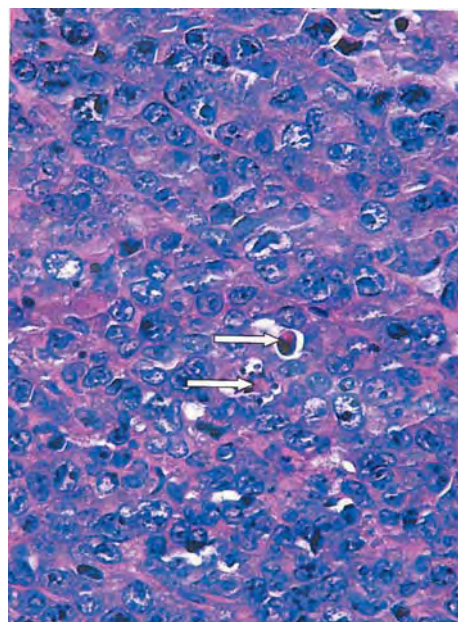


Рис. 8. Опухоль Эрлиха на 10-е сутки после перевивки и 7 суток после введения с трех сторон в опухоль экспрессионной плазмиды hDUSP9-pIRES-EGFP. Стрелками указаны опухолевые клетки с апоптозом. $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином.

тельствует о снижении потенциала злокачественности опухоли Эрлиха.

Литература

1. Гранов А. М., Польшалов В. Н., Таразов П. Т. и др. Интервенционная радиология в онкологической клинике: обзор научных исследований в ЦНИРРИ // *Вопр. онкол.* — 2003. — Т. 49, № 5. — С. 537–543.
2. Гранов А. М., Якубович Е. И., Евтушенко В. И. Множественный параллельный анализ экспрессии генов как инструмент молекулярной диагностики рака почки и предстательной железы // *Медицинский академический журнал.* — 2006. — Т. 6, № 1. — С. 131–138.
3. Стуков А. Н., Гершианович М. А., Филов В. А., Имянитов Е. Н. Проблемы современной таргетной терапии злокачественных опухолей // *Вопр. онкол.* — 2005. — № 5. — С. 607–611.
4. Roth J. A. Tumor-suppressing gene therapy // *Cancer Biology & Therapy.* — 2003. — Vol. 2. — P. 115–121.
5. Shanker M., Jin J., Branch C. D. et al. Tumor suppressor gene-base nanotherapy: from test tube to the clinic. // *Journal of drug delivery.* — 2011. — ArticleID 465845.
6. Patterson K. I., Brummer T., O'Brien P. M., Daly R. J. Dual-specificity phosphatases: critical regulators with diverse cellular targets // *Biochem. J.* — 2009. — Vol. 418 (3). — P. 475–489.
7. Liu Y., Lagowski J., Sundholm A. et al. Microtubule disruption and tumor suppression by mitogen-activated protein kinase phosphatase 4 // *Cancer Res.* — 2007. — Vol. 67. — P. 10711–10719.
8. Muda M., Boschert U., Smith A. et al. Molecular cloning and functional characterization of a novel mitogen activated protein kinase phosphatase, MKP-4 // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272. — P. 5141–5151.
9. Чебуркин Ю. В., Князева Т. Г., Петер Ш. и др. Молекулярный портрет карцином почки человека, полученный на основе экспрессии протеин-тирозин-киназ и тирозин-фосфатаз, контролирующих передачу регуляторных сигналов в клетках // *Молекулярная биология.* — 2002. — Т. 36, № 3. — С. 480–490.
10. Якубович Е. И., Евтушенко В. И. DUSP9 — новый driver-ген светлоклеточной карциномы почки? // *Врач-аспирант* — 2012. — № 4.3 (53). — С. 404–410.
11. Wu S., Wang Y., Sun L. et al. Decreased expression of dual-specificity phosphatase 9 is associated with poor prognosis in clear cell renal cell carcinoma // *BMC Cancer.* — 2011. — Vol. 11. — P. 413–421.
12. Вершинина С. Ф., Стуков А. Н. Справочник по экспериментальной терапии опухолей. — СПб.: Репринт, 2008. — 36 с.
13. Функциональная морфология клетки. — М.: Иностранная литература, 1963.

References

1. Granov A. M., Polysalov V. N., Tarazov P. T. i dr., *Vopr. onkol.*, 2003, vol. 49, No. 5, pp. 537–543.
2. Granov A. M., Yakubovich E. I., Evtushenko V. I., *Medicinskij akademicheskij zhurnal*, 2006, vol. 496, No. 1, pp. 131–138.
3. Stukov A. N., Gershanovich M. L., Filov V. A., Imyanitov E. N., *Vopr. onkol.*, 2005, No. 5, pp. 607–611.
4. Roth J. A., *Cancer Biology & Therapy*, 2003, vol. 2, pp. 115–121.
5. Shanker M., Jin J., Branch C. D. et al., *Journal of drug delivery*, 2011, ArticleID 465845.
6. Patterson K. I., Brummer T., O'Brien P. M., Daly R. J., *Biochem. J.*, 2009, vol. 418 (3), pp. 475–489.
7. Liu Y., Lagowski J., Sundholm A. et al., *Cancer Res.*, 2007, vol. 67, pp. 10711–10719.
8. Muda M., Boschert U., Smith A. et al., *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, pp. 5141–5151.
9. Cheburkin Yu. V., Knyazeva T. G., Peter Sh. i dr., *Molekulyarnaya biologiya*, 2002, vol. 36, No. 3, pp. 480–490.
10. Yakubovich E. I., Evtushenko V. I., *Vrach-aspirant*, 2012, vol. 3 (53), No. 4, pp. 404–410.
11. Wu S., Wang Y., Sun L. et al., *BMC Cancer*, 2011, vol. 11, pp. 413–421.
12. Vershinina S. F., Stukov A. N. *Spravochnik po eksperimentalnoj terapii opuxolej*, St. Petersburg: Reprint, 2008, 36 p.
13. *Funkcionalnaya morfologiya kletki*, Moscow: Inostrannaya literatura, 1963.

Поступила в редакцию: 28.06.2016 г.

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

Сведения об авторах:

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

Вершинина София Фатхутдиновна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории геномной инженерии РНЦРХТ МЗ РФ. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70. Тел.: +7 812 596-85-77;

Якубович Елена Игоревна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории геномной инженерии РНЦРХТ МЗ РФ. 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70;

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

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

УДК 618.2-06 + 616-053.31

ХИМЕРНЫЕ БЕЛКИ НА ОСНОВЕ ИММУНОГЕННЫХ ЭПИТОПОВ ПОВЕРХНОСТНЫХ ФАКТОРОВ ПАТОГЕННОСТИ СТРЕПТОКОККОВ В КАЧЕСТВЕ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ СТРЕПТОКОККАМИ ГРУППЫ В

¹В. Ю. Филимонова, ¹И. В. Духовлинов, ¹Т. А. Крамская, ¹Г. Ф. Леонтьева, ¹К. Б. Грабовская, ^{1,2}А. Н. Суворов

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

CHIMERIC PROTEINS BASED ON THE IMMUNOGENIC EPITOPES OF STREPTOCOCCUS SURFACE PATHOGENICITY FACTORS AS VACCINES FOR GROUP B STREPTOCOCCAL INFECTIONS

¹V. Yu. Filimonova, ¹I. V. Dukhovlinov, ¹T. A. Kramskaya, ¹G. F. Leont'eva, ¹K. B. Grabovskaya, ^{1,2}A. N. Suvorov

¹Institute for Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Разработка вакцин против стрептококков группы В, занимающих существенное место в структуре инфекционной заболеваемости человека, в настоящее время является важнейшей задачей современной медико-биологической науки. В задачи исследования входило изучение иммуногенных и протективных свойств четырех оригинальных химерных рекомбинантных полипептидных вакцин, представляющих собой комбинацию иммунодоминантных фрагментов поверхностных белков СГВ-Вас, С5а пептидазы, ScaAB, CspA и SspB1. Гибридные молекулы были созданы с применением технологии, включающей химический синтез полноразмерной ДНК молекулы, ее клонирование в экспрессионных векторах с последующей экспрессией белков в эффективных продуцентах. На экспериментальной модели мышей проведен сравнительный анализ иммуногенеза и уровня поствакцинальной защиты. Установлено, что все сконструированные белки были иммуногенны, однако обладали различной способностью стимулировать иммунный ответ, специфичный в отношении СГВ, и различную способность обеспечивать защиту в условиях модельной инфекции.

Ключевые слова: вакцины, рекомбинантные химерные белки, факторы патогенности, стрептококки группы В.

Developing vaccines against group B streptococci (GBS), which take a significant share in the prevalence of human infections, is a priority for medical biology. The objective of the present work was to assess the immunogenic and protective properties of four original chimeric recombinant peptide vaccines designed by combing the immunodominant fragments of GBS surface proteins Vac, C5a peptidase, ScaAB, CspA, and SspB1. The hybrid molecules were constructed using several technologies including the chemical synthesis of full-size DNA molecules and their cloning in expression vectors followed by protein expression in effective producer cells. Mice were used to compare the immunogenicity and post-vaccination protection afforded by the vaccines. All protein constructs were found to be immunogenic; however, they differed in their abilities to evoke immune responses against GBS and to protect against model infection.

Key words: vaccines, recombinant chimeric proteins, pathogenicity factors, group B streptococci.

Введение. Стрептококки группы В (СГВ), грамположительные бета-гемолитические микроорганизмы, населяют слизистые оболочки пищеварительного тракта и мочеполовой системы. Стрептококки группы В наряду со стрептококками группы А занимают важное место в структуре инфекционной заболеваемости человека [1, 2].

По данным ряда авторов, более 70% населения планеты инфицирована этими микроорганизмами [3, 4], а смертность составляет более 2 млн в год [5].

Доказано, что СГВ являются ведущей причиной тяжелых, нередко смертельных инфекций новорожденных, а также при определенных условиях вызывают инфекции у пожилых людей и лиц с нарушениями иммунной системы. Применение антибиотиков дает положительный эффект при профилактике заражения плода в процессе родов, но оказывается бесполезным при развитии внутриутробных и постнатальных инфекций [5]. К настоящему времени назрела потребность в применении другой стратегии

профилактики, а именно, использовании специфических СГВ вакцин. Вместе с тем коммерческой вакцины против СГВ в мире не существует. Имеется лишь несколько разработок в фазе клинических исследований [6]. Надежную иммунную защиту в отношении различных серотипов СГВ можно обеспечить с помощью поливалентных полипептидных вакцин, направленных против консервативных антигенных детерминант нескольких поверхностных белков СГВ. Кандидатами на роль вакцинных препаратов широкой специфичности являются рекомбинантные полипептиды, воспроизводящие структуру консервативных иммуногенных участков бактериальных белков [7–11].

Ранее нами была создана комплексная СГВ вакцина на основе смеси пяти рекомбинантных полипептидов: P6, CspA, ScpB, ScaAB и Stv, соответствующих иммуногенным участкам поверхностных белков СГВ — Vac, CspA, ScpB (C5a пептидаза), ScaAB, SspB1, соответственно. На модели лабораторных животных было доказано, что вакцина обладает хорошей иммуногенностью, стимулирует выработку IgM и IgG ко всем пяти рекомбинантным полипептидам, обеспечивая защитный эффект в отношении всех актуальных серотипов стрептококков группы В [12].

Положительные результаты доклинических испытаний пятикомпонентной рекомбинантной СГВ вакцины подтвердили ее безвредность и эффективность.

включающих антигенные детерминанты пяти белковых молекул, использованных ранее в виде вакциной смеси. В настоящей статье представлены результаты исследования иммуногенных и протективных свойств созданных вариантов гибридных рекомбинантных молекул.

Материалы и методы исследования. В работе были использованы четыре оригинальных штамма *Escherichia coli* — продуценты четырех различных химерных рекомбинантных белков. Общий методический подход, примененный при разработке химерных вакцинных препаратов, заключался в первоначальном компьютерном моделировании молекул сначала *in silico*, а затем, в лаборатории с применением технологии, включающей химический синтез молекул ДНК, их клонирование в экспрессионных векторах с последующей экспрессией белков в штаммах-продуцентах [13].

Компьютерное моделирование было осуществлено с помощью пакетов компьютерных программ BLAST (NCBI) ExPASy и алгоритма I-Tasser CASPs (Critical Assessment of protein Structure Prediction) с целью создания реалистических моделей белков. Для объединения доменов был осуществлен докинг эпитопных детерминант. С учетом особенностей локализации поверхностных белков СГВ были сконструированы четыре химерные конструкции su1-su4, соответствующие поверхностным белкам Vac, CspA, C5a пептидазы, ScaAB и SspB1 (рис. 1).

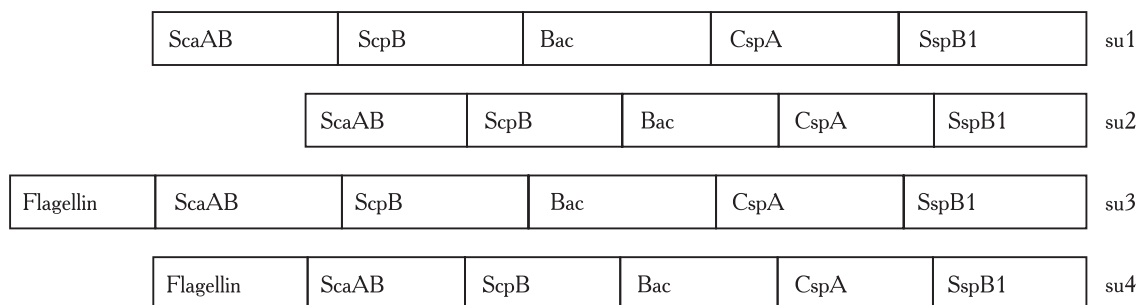


Рис. 1. Схематическое изображение строения химерных рекомбинантных полипептидов.

Вместе с тем стала очевидной возможность дальнейшего совершенствования вакцинного препарата. Была поставлена задача объединить в составе единой молекулы иммуногенные фрагменты всех полипептидных компонентов, входивших в состав комплексной вакцины. Такое усовершенствование могло бы упростить и удешевить процесс производства вакцинного препарата в будущем. Поскольку принцип компьютерного моделирования не гарантирует получения единственно возможной оптимальной теоретической конструкции, были созданы четыре варианта химерных рекомбинантных полипептидов,

Для выделения белков культуры бактерий *E.coli*, содержащих рекомбинантные плазмиды, пересекали с плотной среды в 5 мл жидкой среды LB (Ameresco, США) с добавлением канамицина («Красфарма», Россия) до конечной концентрации 100 мкг/мл и инкубировали на шейкере в течение 24 часов при 37° С. Суточную культуру пересекали в бульон с канамицином, инкубировали на шейкере до достижения значений оптической плотности клеточной суспензии 0,6–0,7 при длине волны 600 нм (в течение примерно 1 ч). Затем добавляли IPTG (1 ммоль/мл) и проводили индукцию синтеза белка

в течение 3 ч. Бактерии осаждали центрифугированием при 3500 об./мин в течение 30 мин при 4°С. Полученные клетки суспензировали в связывающем буфере (0,05 М Na₂HPO₄; 0,3 М NaCl; 10 мМ имидазола). В суспензию добавляли 1 мг/мл лизоцима (Helicon, Россия) и 10⁻³ PMSF (Helicon, Россия) и оставляли на 30 мин при комнатной температуре. Клетки разрушали в ультразвуковом дезинтеграторе три раза по 30 секунд с перерывом 15 секунд. Разрушенные клетки осаждали на дно центрифугированием. Осадок растворяли в связывающем буфере, содержащем 8 М мочевины. Твердые фрагменты осаждали центрифугированием при 20 000 об./мин в течение 20 мин при 4°С.

Чистоту и количественное содержание белка контролировали с помощью электрофореза в 10% полиакриламидном геле (ПААГ) в вертикальном пластинчатом аппарате Mini-PROTEAN II (BioRad, США) и методом Лоури, соответственно. Для стабилизации белков использовали раствор, содержащий 98,4% маннитола («Вектон», Россия), 1,4% сукцината натрия («Вектон», Россия) и 0,2% полисорбата 20 (Sigma, США), pH 7,4.

Белки очищали методом аффинной хроматографии на колонке с Ni-сефарозой (GE Healthcare, Швеция) согласно процедуре, рекомендованной производителем. Раствор белка освобождали от имидазола с помощью диализа против подщелоченной дистиллированной воды (pH 9,0).

Иммуногенные и протективные свойства полипептидов изучали на белых беспородных мышцах (самки, возраст 8–10 нед, масса 18–20 г), полученных из питомника Рапполово (Ленинградская область).

Иммунизацию проводили четыре раза подкожно в объеме 0,2 мл, с интервалом 14 дней, с гидроокисью алюминия в качестве адъюванта в объемном соотношении 1:1 (Aluminium hydroxide gel adjuvant, ALHydrogel «85», Brenntag Biosector, Pierce, США).

Титр специфических IgG определяли общепринятым методом ИФА с использованием козьих анти-мышинных IgG, конъюгированных с пероксидазой хрена (Sigma, США). Сыворотку крови получали на 56-й и 76-й дни от начала иммунизации.

Для исследования специфической протективной эффективности полипептидов su1, su2, su3 и su4 мышей заражали СГВ (штамм 6224) внутрибрюшинно в объеме 0,5 мл на 10-й день после последней иммунизации. Заражающая доза составляла 10⁷ КОЕ/мышь. Через 5 часов собирали селезенки и ткань гомогенизировали. На плотную питательную среду (Колумбийский агар с 5% человеческих эритроцитов) наносили последовательные десятикратные разведения гомогената в объеме 10 мкл и инку-

бировали при 37°С в течение 14–16 часов, после чего производили количественный учет колоний под микроскопом.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ анализа данных в Excel (однофакторный дисперсионный анализ, описательная статистика).

Результаты и их обсуждение. Молекулы исследованных химерных рекомбинантных полипептидов, обозначенные как su1, su2, su3 и su4, представляют собой комбинацию линейных иммунодоминантных участков поверхностных белков стрептококка группы В — ScaAB, ScpB, Vac, CspA и SspB1 (см. рис. 1).

Полипептиды su1 и su2 содержат одинаковые по специфичности, но различные по длине иммунодоминантные фрагменты и, как следствие, имеют различную молекулярную массу.

Последовательность полипептида su3 идентична последовательности su1, но дополнительно содержит фрагмент флагеллина, используемого в качестве внутримолекулярного адъюванта. Аналогично, полипептид su4 представляет собой комплекс полипептида su2 с флагеллиновым фрагментом.

Экстракцию рекомбинантных полипептидов из осадка разрушенных ультразвуком индуцированных клеток-продуцентов *E. coli* проводили с помощью 8 М мочевины. Целевые рекомбинантные белки после индукции их активного синтеза в клетках-продуцентах нередко накапливаются в форме нерастворимых телец включения, что часто усложняет процедуру их препаративного выделения [14]. В результате обработки мочевиной значительное количество рекомбинантных полипептидов, полученных в ходе исследования, удавалось перевести в растворимую форму из состава так называемых телец включения.

Результаты электрофоретического анализа материала, полученного в процессе выделения белка su2 (38 кДа), после обработки осадка разрушенных клеток буфером, содержащим 8 М мочевины, представлены на рис. 2.

Под воздействием мочевины значительная часть общего количества рекомбинантного белка переходила в растворимую форму, после чего белок мог быть легко выделен на аффинной колонке Ni-сефарозы.

Аналогичную картину наблюдали в процессе работы со штаммами-продуцентами трех других белков, подвергавшихся аналогичной обработке мочевиной. Согласно показателям электрофоретической подвижности молекулярные массы белков su1, su2, su3 и su4 составили 67, 38, 92 и 63 кДа, соответственно, что полностью совпадало с теоретически рассчитанными значениями молекулярных масс химерных рекомбинантных конструкций (рис. 1 и 3).

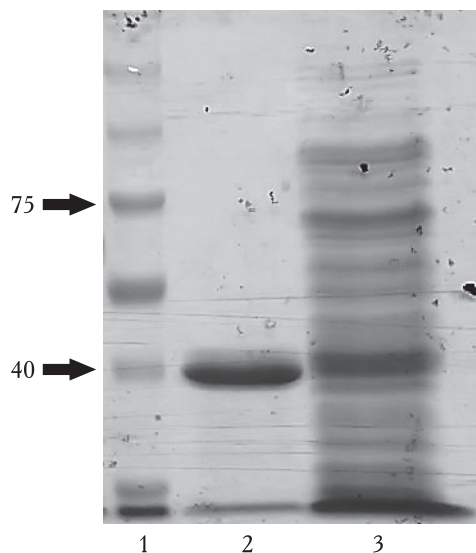


Рис. 2. Электрофорез в 10% ПААГе материала, полученного после обработки осадка клеток-продуцентов полипептида su2 8 М мочевиной: 1 — маркер молекулярной массы; 2 — растворимая фракция; 3 — нерастворимая фракция.

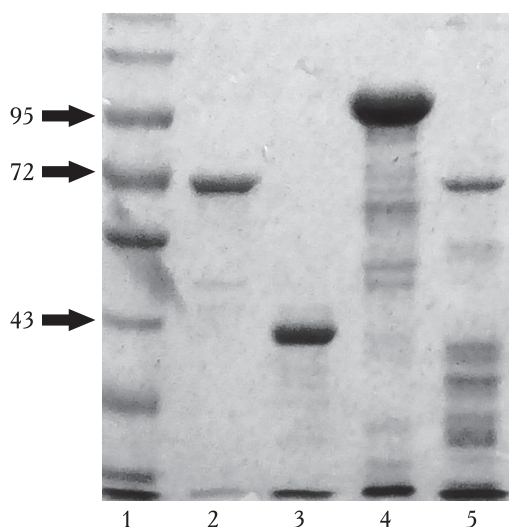


Рис. 3. Электрофорез в 10% ПААГе растворов рекомбинантных белков: 1 — маркер молекулярной массы; 2 — su1; 3 — su2; 4 — su3; 5 — su4.

Выделенные рекомбинантные химерные полипептиды были использованы при иммунизации экспериментальных мышей для оценки их способности стимулировать выработку антител, специфичных как в отношении собственно химерного полипептида, так и в отношении индивидуальных иммуногенных последовательностей поверхностных белков СГВ в составе химерных конструкций.

Иммунизацию осуществляли путем подкожного введения исследуемых белков. В процессе развития иммунного ответа на 56-й и 76-й дни после начала иммунизации проводили забор крови из подчелюстной вены мышей и в сыворотках анализировали содержание специфических IgG.

Было установлено, что каждый из четырех исследованных рекомбинантных белков стимулировал иммунный ответ у мышей. Для белков su1, su2 и su3 максимальное значение содержания специфических IgG было зарегистрировано на 76-й день от начала иммунизации, для белка su4 — на 56-й день (рис. 4).

Самостоятельный интерес представляло изучение специфичности полученного иммунного ответа

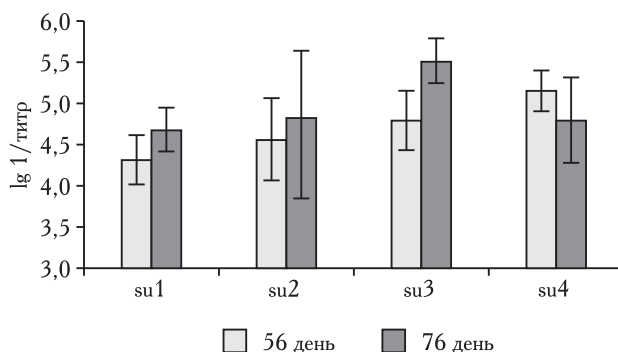


Рис. 4. Сравнительный анализ иммуногенности исследуемых белков.

в отношении СГВ. Принципиально важно, чтобы химерные полипептиды индуцировали выработку полного спектра антител, комплементарных поверхностным белкам СГВ, послужившим основой для конструирования химерной вакцины.

С этой целью сыворотки мышей, полученные на 76-й день от начала иммунизации, были проанализированы методом ИФА, причем антигенами служили рекомбинантные белки P6, ScpB, ScaAB, Stv — аналоги поверхностных белков Vac, C5a пептидазы, ScaAB и SspB1 стрептококков группы В (рис. 5).

В пуле иммуноглобулинов, стимулированных подкожной иммунизацией каждым химерным вакцин-

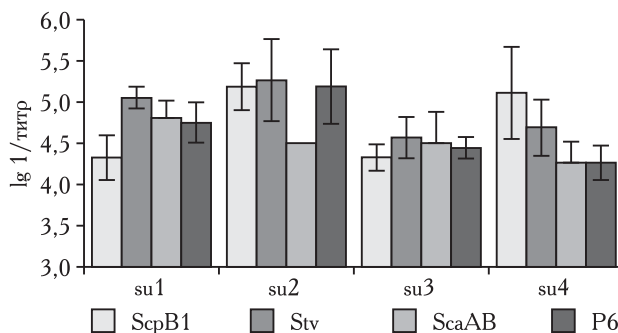


Рис. 5. Сравнительный анализ уровня СГВ-специфических антител в сыворотках мышей, иммунизированных полипептидами su1, su2, su3 и su4.

ным препаратом, содержались антитела, комплементарные полипептидам P6, ScpB, ScaAB, Stv. Рекомбинантный белок на основе CspA в исследовании не включали в связи с технологической сложностью его наработки. Относительная доля антител

различной специфичности не была одинаковой. В целом наивысший уровень специфичных в отношении СГВ антител регистрировали у мышей, иммунизированных белком su2.

Для оценки протективной эффективности иммунного ответа в отношении стрептококковой инфекции на 78-й день от начала эксперимента опытным и контрольным мышам внутрибрюшинно был введен штамм 6224 СГВ (серотип II) в дозе 10^7 КОЕ/мл. Использованный штамм содержал все белки, иммунодоминантные фрагменты которых были включены в состав химерных вакцинных препаратов. Через 5 ч у мышей извлекали селезенки для оценки уровня диссеминации возбудителя в организме зараженных животных методом счетного высева гомогената ткани на плотную питательную среду (рис. 6).

Было установлено, что через 5 ч после заражения наименьший средний показатель содержания СГВ

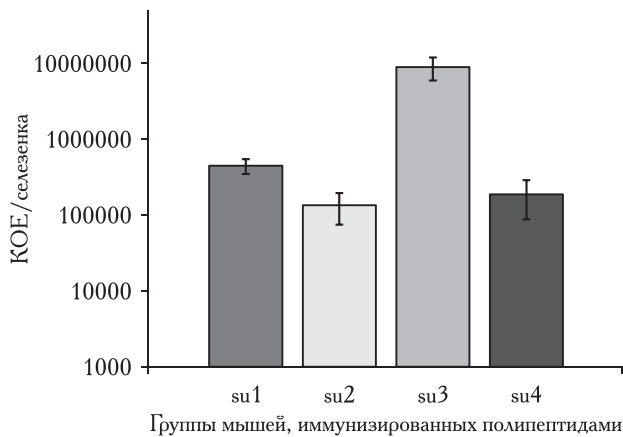


Рис. 6. Содержание СГВ в селезенках мышей через 5 часов после внутрибрюшинного инфицирования.

в селезенках был зарегистрирован у мышей, иммунизированных полипептидом su2. Лучшие показатели защиты коррелировали с наивысшими значениями титров антител против рекомбинантных белков Р6, ScpB, ScaAB, Stv в сыворотках этой же группы мышей. Следует отметить, что мыши, иммунизированные полипептидами su1, su3 и su4, также были защищены от СГВ, хотя и в меньшей степени. Между этими группами животных не выявлено достоверных различий по показателям выделения возбудителя из селезенки, хотя была отмечена тенденция возрастания протективной эффективности в ряду su3-su1-su4-su2. Полипептид su3 имел достоверно самую низкую протективную эффективность по сравнению с другими препаратами. Последнее коррелировало с данными о его сниженной способности стимулировать выработку антител против рекомбинантных аналогов поверхностных белков СГВ, несмотря на то, что он не уступал дру-

гим белкам по показателям общей иммуногенности (см. рис. 4).

Следует отметить, что при создании химерных конструкций, комбинирующих линейных антигенных детерминанты бактериальных поверхностных белков, существует опасность экранирования имеющихся специфических эпитопов и формирования новых пространственных детерминант в процессе укладки гибридной молекулы, не соответствующих антигенным детерминантам бактерий. Принципиально важно, чтобы химерные белки не просто обладали выраженной иммуногенной активностью, но и чтобы в пуле антител, стимулированных в процессе иммунизации, достаточная доля принадлежала иммуноглобулинам, специфичным в отношении СГВ антигенов.

Вероятно, особенности пространственной укладки каждой из исследованных химерных конструкций определили отличия в показателях иммунного ответа на отдельные линейные антигенные детерминанты, входящие в состав рекомбинантных химерных белков.

Иммунный ответ, стимулированный рекомбинантными белками, в различной степени обеспечивал повышение устойчивости экспериментальных животных к СГВ инфекции, что выражалось в ограничении процесса диссеминации возбудителя после интраперитонеального заражения.

Первоначально, вводя в структуру химерных рекомбинантных белков su3 и su4 последовательность флагеллина, являющегося лигандом рецептора Toll 5, мы рассчитывали на усиление иммунного ответа на эти конструкции за счет адьювантного эффекта [15, 16]. В условиях данного эксперимента флагеллиновые добавки не обеспечивали прироста иммунного ответа, а главное, не способствовали повышению протективности в отношении СГВ инфекции. Последнее могло быть обусловлено особенностями укладки полипептидных молекул в химерных белках, приводящих к экранированию участков флагеллина, способных влиять на процессы иммуногенеза.

Вышесказанное позволяет заключить, что белок su2, составленный из линейных антигенных участков пяти различных белков стрептококка группы В, может быть исследован далее в качестве вакцинного препарата для профилактики СГВ инфекций.

К настоящему времени идентифицировано и изучено несколько перспективных белков СГВ — вакцинных кандидатов, способных индуцировать протективный иммунный ответ на экспериментальных моделях. Это α - и β -компоненты С белка [9, 17], Rib белок [18], Sip белок, C5a пептидаза [20, 21], ScaAB белок [10], CspA [11]. Большинство данных белков представлены более чем у одного серотипа

СГВ и в качестве вакцинных препаратов могут обеспечить более широкую протективную эффективность по сравнению с полисахаридами стрептококков. Вместе с тем опыт использования одного бактериального белка в качестве вакцины показал, что в целом ряде случаев антигенные детерминанты, соответствующие данному белку, либо экранированы другими поверхностными структурами, либо отсутствуют у штаммов различных генетических линий одного и того же вида. Развитие пангеномного подхода к исследованию стрептококков группы В привело к выводу о значительной генетической гетерогенности даже среди штаммов одного серотипа, в том числе в отношении генов, кодирующих поверхностные белки [22]. В сравнительных геномных исследованиях был сделан вывод о том, что каждый штамм имеет «коровый геном», который содержат все штаммы СГВ, «необязательный геном», объединяющий гены, расположенные на мобильных генетических элементах, многие из которых кодируют факторы вирулентности, обнаруживаемые не у всех штаммов [23].

Экспериментально показано, что для создания эффективной вакцины широкой специфичности целесообразно скомбинировать консервативные белки, кодируемые генами «корового генома», и белковые факторы вирулентности, кодируемые «необязательным геномом» [12, 24]. Такой подход к конструированию химерных вакцин позволяет достаточно успешно избегать «иммунологического ускользания», свойственного моновалентным вакцинным препаратам.

Этот принцип был использован при разработке комплексной пентавалентной вакцины, а также для рационального дизайна исследованных химерных белков. В их структуре совмещены иммунодоминантные последовательности трех белков корового генома — CspA, ScpB (C5a пептидаза), ScaAB, и двух белков «необязательного генома» — Vac и SspB1. Протективная эффективность иммунного ответа к химерным белкам была доказана с использованием одного штамма СГВ, содержащего все пять белков. Оценка широты серотиповой специфичности вакцинного препарата требует дальнейших исследований.

Выводы.

1. Сконструированы четыре химерных рекомбинантных белка, объединяющих в своей структуре антигенные участки пяти поверхностных белков стрептококков группы В.

2. Все исследованные белки обладали способностью стимулировать иммунный ответ у мышей после подкожной иммунизации.

3. В иммунных сыворотках обнаружены иммуноглобулины класса G, специфичные в отношении полипептидов P6, ScpB, ScaAB, Stv, рекомбинантных аналогов поверхностных белков СГВ.

4. Иммунный ответ, стимулированный введением изученных химерных вакцинных белков, обеспечивал защиту против стрептококка группы В в условиях модельной инфекции.

5. Наилучшими показателями иммуногенности и протективной эффективности обладает полипептид su2, который после дополнительных исследований может быть рассмотрен в качестве активного компонента новой химерной рекомбинантной СГВ вакцины.

6. Исследование представляет собой пример разработки однокомпонентной рекомбинантной химерной СГВ вакцины, иммуногенной и протективной, способной конкурировать с комплексной пятикомпонентной рекомбинантной СГВ вакциной, созданной ранее.

Заключение. Таким образом были сконструированы и проанализированы рекомбинантные химерные белки, структура которых первоначально была теоретически смоделирована. Они действительно обладали предсказанными свойствами и проявляли иммуногенность, а иммунный ответ характеризовался специфичностью и протективной эффективностью в отношении СГВ. Тем самым была доказана принципиальная возможность совместить специфичности нескольких бактериальных белков в структуре единой полипептидной молекулы. Существенно, что антитела против исследованных белков распознавали все исследованные поверхностные белки, которые послужили прототипами химерных конструкций. Учитывая, что в структуру молекул были включены консервативные сайты поверхностных белков стрептококков группы В можно рассчитывать на протективность таких вакцин в отношении разных серотипов СГВ, а также исключить возможность иммунологического «ускользания» штаммов, различающихся по экспрессии тех или иных белковых антигенов. В ближайшей перспективе планируется продолжение исследований свойств наиболее перспективных рекомбинантных химерных белков, а также особенностей формирования стимулированного ими специфического иммунного ответа против патогенных стрептококков.

Литература

1. Филатов Н. Н., Лыткина И. Н., Ежлова Е. Б. и др. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции: Санитарно-эпидемиологические правила. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003.

2. Покровский В. П., Брико Н. И., Ряпис С. А. Стрептококки и стрептококкозы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 544 с.
3. Fischetti V., Novick R., Ferretti J., Portnoy D., Rood J. Gram positive pathogens (second edition) // Book ISBN or Item Number: 978-1-55581-343-7. — 2006.
4. Толоян А. А., Суворов А. Н., Дмитриев А. В. Стрептококки группы В в патологии человека. — СПб.: Человек, 2010. — 212 с.
5. Ferretti J., Köhler W. // Ferretti J. J., Stevens D. L., Fischetti V. A. History of Streptococcal Research. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet] // Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center. — 2016. — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333430/>
6. Nuccitelli A., Rinaudo C. D., Maione D. Group B Streptococcus vaccine: state of the art // Therapeutic Advances in Vaccines. — 2015. — Vol. 3 (3). — P. 76–90.
7. Суворов А. Н. Поиск эффективных путей решения проблемы борьбы с бактериальной инфекционной патологией // Мед. акад. журн. — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 267–280.
8. Дитина М. А., Мерингова Л. Ф., Леонтьева Г. Ф., Грабовская К. Б., Ванг А, Шен Э., Суворов А. Н. Сравнительное изучение конъюгированной и комбинированной экспериментальных вакцин против стрептококков группы В // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2009. — № 1. — С. 37–41.
9. Грабовская К. Б., Леонтьева Г. Ф., Мерингова Л. Ф., Воробьева Е. И., Суворов А. Н., Толоян А. А. Протективные свойства некоторых поверхностных рекомбинантных полипептидов стрептококков группы В // Медицинская иммунология. — 2006. — Т. 6, № 2–3. — С. 133–138.
10. Суворов А. Н., Грабовская К. Б., Леонтьева Г. Ф., Мерингова Л. Ф., Воробьева Е. И., Толоян А. А. Рекомбинантные вакцины против стрептококков группы В как средство специфической профилактики // Мед. акад. журн. — 2006. — Т. 1. — С. 13
11. Дуплик Н. В., Королева И. В., Суворов А. Н. Клонирование, экспрессия и изучение иммунологических свойств рекомбинантного полипептида на основе С5а пептидазы стрептококков группы В // Медицинская иммунология. — 2009. — Т. 11. — С. 7–14.
12. Крамская Т. А., Леонтьева Г. Ф., Грабовская К. Б., Королева И. В., Гупалова Т. В., Кулешевич Е. В., Суворов А. Н. Исследование защитных механизмов действия препарата поливалентной рекомбинантной вакцины на основе консервативных белков для профилактики инфекций, вызываемых стрептококками группы В // Медицинский алфавит. — 2015. — Т. 1, № 5. — С. 49–52.
13. Suvorov A., Dukhovlinov I. I., Leontieva G., Kramskaya T., Koroleva I., Grabovskaya K., Fedorova E., Chernyaeva E., Klimov N., Orlov A., Uversky V. Chimeric Protein PSPF, a Potential Vaccine for Prevention Streptococcus // Vaccines & Vaccination. — 2015. — Vol. 6, Iss. 6. — <http://dx.doi.org/2157-7560.1000304>.
14. Rinas U., Hoffmann F., Betiku E., Estapé D., Marten S. Inclusion body anatomy and functioning of chaperone-mediated in vivo inclusion body disassembly during high-level recombinant protein production in Escherichia coli // J. of Biotechnology. — 2007. — Vol. 127. — P. 244–257.
15. Lim J. S., Nguyen K. C., Nguyen C. T., Jang I. S., Han J. M., Fabian C., Lee S. E., Rhee J. H., Cho K. A. Flagellin-dependent TLR5/caveolin-1 as a promising immune activator in immunosenescence // Aging Cell. — 2015. — Oct; Vol. 14 (5). — P. 907–915. doi: 10.1111/acer.12383. Epub 2015 Jul 30.
16. Illek B., Fu Z., Schwarzer C., Banzon T., Jalickee S., Miller S. S., Machen T. E. Flagellin-stimulated Cl-secretion and innate immune responses in airway epithelia: role for p38. // Am. J. Physiol Lung Cell Mol. Physiol. — 2008.
17. Michel J., Madoff L., Kling D., Kasper D., Ausubel F. Cloned alpha and beta C-protein antigens of group B streptococci elicit protective immunity // Infect Immun. — 1991. — Vol. 59. — P. 2023–2028.
18. Stalhammar-Carlemalm M., Stenberg L., Lindahl G. Protein rib: a novel group B streptococcal cell surface protein that confers protective immunity and is expressed by most strains causing invasive infections // J. Exp. Med. — 1993. — Vol. 177. — P. 1593–6103.
19. Brodeur B., Boyer M., Charlebois I., Hamel J., Couture F., Rioux C. et al. Identification of group B streptococcal Sip protein, which elicits cross-protective immunity // Infect Immun. — 2000. — Vol. 68. — P. 5610–5618.
20. Cheng Q., Carlson B., Pillai S., Eby R., Edwards L., Olmsted S. et al. Antibody against surface-bound C5a peptidase is opsonic and initiates macrophage killing of group B streptococci // Infect Immun. — 2001. — Vol. 69. — P. 2302–2308.
21. Chmourygina I. I., Suvorov A. N., Ferrieri P. P., Cleary P. P. Conservation of the C5a peptidase genes in-group A and B streptococci // Infect. Immun. — 1995. — Vol. 64. — P. 2387–2390.
22. Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M., Eisen J., Peterson S., Wessels M. et al. Complete genome sequence and comparative genomic analysis of an emerging human pathogen, serotype V streptococcus agalactiae // Proc. Natl Acad. Sci USA. — 2002. — Vol. 99. — P. 12391–12396.
23. Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M., Donati C., Medini D., Ward N. et al. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of streptococcus agalactiae: implications for the microbial «pan-genome» // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2005. — Vol. 102. — P. 13950–13955.
24. Maione D., Margarit I., Rinaudo C., Masignani V., Mora M., Scarselli M. et al. Identification of a universal Group B Streptococcus vaccine by multiple genome screen // Science. — 2005. — Vol. 309. — P. 148–150.

References

1. Filatov N. N., Lytkina I. N., Ezhlova E. B. i dr., *Profilaktika streptokokkovoj (gruppy A) infekcii: Sanitarno-epidemiologicheskie pravila*, Moscow: Federalnyj centr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2003.
2. Pokrovskij V. P., Briko N. I., Ryapis S. A., *Streptokokki i streptokokkozy*, Moscow: GEOTAR-Media, 2006, 544 p.
3. Fischetti V., Novick R., Ferretti J., Portnoy D., Rood J., *Gram positive pathogens*, 2nd ed., Book ISBN or Item Number: 978-1-55581-343-7, 2006.
4. Totolyan A. A., Suvorov A. N., Dmitriev A. V., *Streptokokki grupy V v patologii cheloveka*, St. Petersburg: Chelovek, 2010, 212 p.
5. Ferretti J., Köhler W., Ferretti J. J., Stevens D. L., Fischetti V. A. *History of Streptococcal Research. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]*, Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center, 2016, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333430/>
6. Nuccitelli A., Rinaudo C. D., Maione D. *Therapeutic Advances in Vaccines*, 2015, vol. 3 (3), pp. 76–90.
7. Suvorov A. N. *Med. akad. zhurn.*, 2010, vol. 10, No. 4, pp. 267–280.
8. Ditina M. A., Meringova L. F., Leonteva G. F., Grabovskaya K. B., Vang A, Shen Z., Suvorov A. N., *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, 2009, No. 1, pp. 37–41.
9. Grabovskaya K. B., Leonteva G. F., Meringova L. F., Vorobeva E. I., Suvorov A. N., Totolyan A. A., *Medicinskaya immunologiya*, 2006, vol. 6, No. 2–3, pp. 133–138.
10. Suvorov A. N., Grabovskaya K. B., Leonteva G. F., *Medicinskij akademicheskij zhurnal*, 2006, vol. 1, pp. 13.
11. Duplik N. V., Koroleva I. V., Suvorov A. N., *Medicinskaya immunologiya*, 2009, vol. 11, pp. 7–14.
12. Kramskaya T. A., Leonteva G. F., Grabovskaya K. B., Koroleva I. V., Gupalova T. V., Kuleshevich E. V., Suvorov A. N., *Medicinskij alfavit*, 2015, vol. 1, No. 5, pp. 49–52.
13. Suvorov A., Dukhovlinov I. I., Leontieva G., Kramskaya T., Koroleva I., Grabovskaya K., Fedorova E., Chernyaeva E., Klimov N., Orlov A., Uversky V., *Vaccines & Vaccination*, 2015, vol. 6, Iss. 6, <http://dx.doi.org/2157-7560.1000304>.
14. Rinas U., Hoffmann F., Betiku E., Estapé D., Marten S. *J. of Biotechnology*, 2007, vol. 127, P. 244–257.
15. Lim J. S., Nguyen K. C., Nguyen C. T., Jang I. S., Han J. M., Fabian C., Lee S. E., Rhee J. H., Cho K. A., *Aging Cell*, 2015, vol. 14 (5), pp. 907–915. doi: 10.1111/acel.12383.
16. Illek B., Fu Z., Schwarzer C., Banzon T., Jalickee S., Miller S. S., Machen T. E., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2008.
17. Michel J., Madoff L., Kling D., Kasper D., Ausubel F., *Infect Immun.*, 1991, vol. 59, pp. 2023–2028.
18. Stalhammar-Carlemalm M., Stenberg L., Lindahl G., *J. Exp. Med.*, 1993, vol. 177, pp. 1593–6103.
19. Brodeur B., Boyer M., Charlebois I., Hamel J., Couture F., Rioux C. et al., *Infect Immun.*, 2000, vol. 68, pp. 5610–5618.
20. Cheng Q., Carlson B., Pillai S., Eby R., Edwards L., Olmsted S. et al., *Infect Immun.*, 2001, vol. 69, pp. 2302–2308.
21. Chmourygina I. I., Suvorov A. N., Ferrieri P.P., Cleary P. P., *Infect. Immun*, 1995, vol. 64, pp. 2387–2390.
22. Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M., Eisen J., Peterson S., Wessels M. et al., *Proc. Natl Acad. Sci USA*, 2002, vol. 99, pp. 12391–12396.
23. Tettelin H., Masignani V., Cieslewicz M., Donati C., Medini D., Ward N. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2005, vol. 102, pp. 13950–13955.
24. Maione D., Margarit I., Rinaudo C., Masignani V., Mora M., Scarselli M. et al., *Science*, 2005, vol. 309, pp. 148–150.

Поступила в редакцию: 08.07.2016 г.

Контакт: Леонтьева Галина Федоровна, galeonte@yandex.ru

Сведения об авторах:

- Филимонова В.Ю. — научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», e-mail: vika-filimonova0@yandex.ru;
 Духовлинов И.В. — кандидат биологических наук, руководитель лаборатории дизайна и синтеза биологически активных пептидов отдела общей патологии и патологической физиологии, e-mail: dukhovlinov@gmail.com
 Крамская Татьяна Анатольевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», e-mail: Tatyana.kramskaya@gmail.com;
 Леонтьева Галина Федоровна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», e-mail: galeonte@yandex.ru;
 Грабовская Корнелия Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», e-mail: grabovskaya.korneliya11.12@yandex.ru;
 Суворов Александр Николаевич — доктор биологических наук, профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ», e-mail: alexander_suvorov1@hotmail.com.

УДК 612.43:612.017 (23.03)

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ЭНДОКРИННЫХ СИСТЕМ У ЖИТЕЛЕЙ ВЫСОКОГОРЬЯ ТЯНЬ-ШАНЯ

Г. С. Садыкова, Г. С. Джунусова

Институт горной физиологии Национальной академии наук Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика

RELATIONS BETWEEN COMPONENTS OF ENDOCRINE SYSTEMS IN TIEN SHAN HIGHLAND INHABITANTS

G. S. Sadykova, G. S. Dzhunusova

Institute of Mountain Physiology of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic

© Г. С. Садыкова, Г. С. Джунусова, 2016 г.

В комплексных экологических исследованиях адаптации человека к различным природно-климатическим факторам особое внимание уделяется регионам с экстремальными условиями обитания. Длительное существование населения в таких климатических и социальных условиях приводит к состоянию хронического стресса, создает предпосылки для снижения резервных возможностей эндокринных систем. В связи с этим изучение функциональных перестроек эндокринных систем играет важную роль, так как именно благодаря их мобилизации организм преодолевает воздействие неблагоприятных факторов среды. Цель исследования: изучение функционального состояния аденогипофиза, щитовидной, надпочечных и половых желез и их взаимоотношений при хроническом воздействии факторов высокогорья. Для определения содержания уровня адренокортикотропного и тиреотропного гормонов гипофиза, гормона коры надпочечников — кортизола, щитовидной железы — тироксина и трийодтиронина, половых желез — тестостерона и биогенных аминов мозгового слоя надпочечников использовали иммуноферментный и спектрофлуориметрический методы определения гормонов. Функциональное состояние эндокринных систем у горцев, проживающих на высоте 3600 м над уровнем моря, характеризуется снижением активности гипофизарно-надпочечниковой системы, пониженными уровнями кортизола, АКТГ, свидетельствующими о переходе функционирования организма на более экономный уровень регуляции путем минимизации реакции периферических структур. Повышенные уровни норадреналина, дофамина, серотонина подтверждают экономный вариант функционирования при длительном воздействии факторов высокогорья. Увеличение уровней ТТГ, Т4 и норадреналина при относительно низком уровне Т3 является ответной реакцией на холод. Пониженные секреции полового гормона (уровень тестостерона у мужчин и женщин) свидетельствуют о мобилизации стратегического резерва эндокринной системы и сужении функциональных резервов организма. Полученные результаты свидетельствуют о контрастности реакций желез внутренней секреции в ответ на воздействие высокогорной гипоксии. Характер и глубина функциональных перестроек зависят от степени гипоксии и определяются межгормональными взаимоотношениями. Эндокринная система, как основа формирования физиологических и структурных особенностей организма, обеспечивает специфический механизм защиты в условиях высокогорного стресса. В формировании адаптивных реакций ее роль заключается во взаимообусловленной интеграции отдельных функциональных систем, где гормоны являются своеобразными посредниками между центральными и периферическими звеньями регуляции. Полученные данные расширяют и углубляют представления об эндокринных механизмах формирования компенсаторно-приспособительных реакций человека к различным факторам среды и могут применяться в последующем для разработки региональных норм в высокогорных районах с разной степенью экстремальности, а также в качестве показателей здоровья.

Ключевые слова: Тянь-Шань, жители высокогорья, гипоксия, холод, функциональное состояние, гипофизарно-надпочечниковая система, катехоламины, тиреоидные гормоны, половые железы.

Extreme environmental conditions are of special importance for the ecological studies of adaptation of humans to different natural and climatic conditions. Long term dwelling under extreme conditions is stressful and decreases the reserve of the endocrine system available for coping with adverse environmental conditions. The purpose of the present work was to study the conditions of the pituitary, thyroid, and sex glands and their relationships under stressful highland conditions. Blood levels of the pituitary hormones adrenocorticotrophic factor and thyrotrophic factor, the adrenocortical hormone cortisol, the thyroid hormones thyroxin and triiodothyronin, the sex hormone testosterone, and the adrenal medullar catecholamine hormones were determined using immunoenzyme and fluorimetric techniques. In highlanders dwelling at 3600 meters above sea level, cortisol and ACTH are reduced evidencing a dec-

reased activity of the pituitary-adrenal systems and, correspondingly, a more sparing way of body functioning. This is confirmed by decreased noradrenaline, dopamine and serotonin levels in people who live long under highland conditions. Increased ТТН, Т4 and noradrenaline in association with relatively low Т3 may be a response to cold. Decreased testosterone in men and women suggests that the reserve capacities of the endocrine system have been mobilized and thus are restricted. The results show contrasting responses of endocrine glands to highland hypoxia. The mode and extent of the resulting rearrangements depend on the level of hypoxia and is determined by interrelationships between hormones. The endocrine system, as a base of forming the physiological and structural features of the body, ensures the specificity of protective response to highland stress by coherent integration of the functions of different regulatory systems, hormone playing the role of mediators between their central and peripheral components. The data expand and deepen the available knowledge about the endocrine mechanisms of adaptive responses of humans to different environmental factors and may be useful for defining the regional norms of human health relevant to highlands.

Key words: Tien-Shan, the natives of the highlands, hypoxia, coldness, the functional state, the pituitary-adrenal system, catecholamines, thyroid hormones, gonads.

Введение. В комплексных экологических исследованиях адаптации человека к различным природно-климатическим факторам особое внимание уделяется регионам с экстремальными условиями обитания. Длительное существование населения в экстремальных условиях, приводящих к состоянию хронического стресса, создает все предпосылки для сокращения резервных возможностей гипофиза, коры надпочечников, тиреоидной системы и гонад [1–3]. В связи с этим очень важно изучение функциональных резервов эндокринных систем, так как именно благодаря их мобилизации организм преодолевает воздействие неблагоприятных климатических факторов.

Цель исследований: изучение функционального состояния аденогипофиза, щитовидной, надпочечных и половых желез и их взаимоотношений при хроническом воздействии факторов высокогорья, а также определение эндокринных механизмов горноклиматической адаптации.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на 17 практически здоровых жителях высокогорья (д. Аксай, 3600 м над уровнем моря) в возрасте 18–55 лет, проживающих в суровых условиях более 10 лет. Из них 8 мужчин, 9 женщин, средний возраст $36,4 \pm 1,76$ года. Учитывая зависимость секреции гормонов от региональной принадлежности, проведены исследования в условиях предгорной равнины, у 14 жителей пгт. Кемин (1200 м над уровнем моря), из них 8 мужчин, 6 женщин, средний возраст которых составлял $33,9 \pm 2,64$ года.

В ходе предварительного собеседования об образе жизни, жилищных условиях, сроке жизни, характере питания с детализацией набора продуктов, вредных привычках и перенесенных заболеваниях определены практически здоровые жители для определения гормонального статуса. Отобранные лица были предупреждены заранее о необходимости избегать накануне пищевых и физических нагрузок, распития алкогольных напитков и стресса. Для определения

половых гормонов у женщин репродуктивного возраста учтены фазы менструального цикла.

Забор крови производили по месту жительства в условиях высокогорья и низкогогорья в местных лечебных учреждениях. Для определения содержания гормонов забор крови осуществляли утром, натощак, из локтевой вены, в одно и то же время и месяц года. Учитывались температура среды ($+22 \pm 24^\circ \text{C}$) и продолжительность светового дня (вторая-третья декада июня). Полученную кровь переливали в центрифужные пробирки и оставляли при комнатной температуре на 30–60 мин, в течение которых происходило свертывание крови. Затем кровь центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об/мин, после чего отделяли сыворотку и переносили в чистые маркированные пробирки. В разделенную плазму добавляли ЭДТА (этилендиаминтриацетат), замораживали при температуре -20°C и не допуская оттаивания и повторного замораживания переносили в лабораторию, где содержание гормонов определялось в течение 2 недель.

Оценивалось функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой (ГНС), гипофизарно-тиреоидной (ГТС), симпатoadренальной систем (САС) и половых желез, включающих определение уровня адренкортикотропного и тиреотропного гормонов гипофиза, гормона коры надпочечников — кортизола, щитовидной железы — тироксина и трийодтиронина, половых желез — тестостерона — в плазме периферической крови методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-наборов (Россия). Кроме того, содержание катехоламинов определялось спектрофлуорометрическим методом в модификации Э. Ш. Матлиной и Т. Б. Рахмановой [4]. Полученные данные подвергались статистической обработке с применением критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Прежде чем перейти к обсуждению полученных результатов, считаем

необходимым дать краткую климато-географическую характеристику исследуемого района. Долина Аксай Атбашинского района Кыргызской республики расположена во Внутреннем Тянь-Шане, представляет собой крупнейший горно-котловинный природный комплекс, высота которого колеблется от 3000 м до 4786 м (пик Ерма). Удаленность от океанов, резкая приподнятость и сложный сильнопересеченный рельеф обуславливают континентальность климата данного района (суровый климат, с большими амплитудами годовых и суточных температур и относительной сухостью воздуха). Средняя июльская температура воздуха колеблется от 10 до 5°С. Лето прохладное и холодное, зима суровая, средняя январская температура от -20 до -25°С. В центре Аксайской котловины — «полюсе холода» Тянь-Шаня — средняя январская температура -28°С, абсолютный минимум -51-54°С. Годовое количество осадков 170-400 мм. Многолетняя мерзлота распространена повсеместно [5]. Кроме того, в условиях высокогорья часто меняются барометрическое давление и связанное с ним парциальное давление кислорода, скорость движения воздуха, интенсивность излучения.

стресс и др.), в результате чего организм испытывает чрезвычайные нагрузки. По биоклиматическому районированию горных территорий [6] долина Аксай (3600 м) расположена в зоне некомпенсируемого дискомфорта.

В ходе исследований установлено, что уровень гормонов вышеуказанных эндокринных систем у жителей высокогорья не выходит за пределы границ общепринятой нормы для равнинных жителей [7]. Непревышение границ нормы является отражением устойчивости организма к воздействию факторов окружающей среды и выступает как вариант адаптивной нормы. Варианты нормы гормональных показателей отражают разные способы адаптации организма к окружающей среде. Для объяснения существующих сложных взаимосвязей между изученными эндокринными системами мы разделили высокие и низкие пределы нормальных значений вышеуказанных гормонов как повышение и понижение концентрации этих гормонов. Результаты исследований сравнивались с данными жителей низкогогорья пгт. Кемин (1200 м над уровнем моря), которые рассматривались в качестве контрольных (таблица).

Таблица

Функциональное состояние эндокринных систем жителей Тянь-Шаня

Исследуемые гормоны	Пгт. Кемин, 1200 м	Д. Аксай, 3600 м	Общепринятые значения для равнинных жителей	Изменение показателей по сравнению с низкогорными данными, в %
АКТГ, пмоль/л	23,23±1,45	17,6±0,55	5,2-24,6	75,64
Кортизол, нмоль/л	354,01±41,69	191,64±14,88	220-660	54,13
Адреналин, мкг/л	0,58±0,03	0,4±0,01	0,12-0,7	70,11
Норадреналин, мкг/л	1,06±0,04	1,35±0,03	0,8-1,75	127,75
Дофамин, мкг/л	0,93±0,05	1,17±0,06*	0,65-1,45	125,75
Серотонин, мкг/мл	0,04±0,21	0,17±0,01*	0,1-0,2	157,98
Т3, нмоль/л	1,99±0,08	1,91±0,13***	1,2-3,4	96,30
Т4, нмоль/л	83,04±3,17	117,25±5,61	60-140	141,19
ТТГ, мМЕ/л	1,8±0,12	2,57±0,07	0,35-5,5	143,15
Тестостерон до 40 лет, нмоль/л	15,63±2,25	6,14±0,66	12-30	39,28
Тестостерон ст. 40 лет, нмоль/л	14,07±5,52	5,42±0,57***	7-21	38,54
Прогестерон, нмоль/л	1,45±0,29		0,5-7,7	
Тестостерон жен, нмоль/л		1,42±0,58	0,24-2,7	

* p<0,01; ** p<0,03; *** p<0,05.

Жители высокогорья постоянно сталкиваются с суровыми физико-географическими условиями и социальными проблемами (тяжелые условия жизни, частая миграция, психоэмоциональный

Выявлено, что уровень АКТГ аденогипофиза у горцев (3600 м) колеблется в пределах 14,5-22 пмоль/л, а при сравнении с данными жителей предгорья (1200 м) снижен на 24,2%.

Содержание кортизола у жителей гор (3600 м) находится на нижних значениях нормативных пределов и по сравнению с данными предгорных жителей оказалось значительно пониженным (на 45%). Можно констатировать, что у высокогорных жителей, при суровых экстремальных условиях гор, прямая положительная связь между гипофизом и надпочечников усилена, а обратная отрицательная связь ослаблена, что направлено на активные перестройки организма. Организм, переходя на другой уровень регуляции, более экономный и более целесообразный, расширяет границы адаптационных возможностей. Снижение активности системы гипофиз–кора надпочечников объясняется отражением генетических факторов и следствием более суровых климатических условий в течение многих лет, что способствует более экономному расходованию энергии организмом [8], приводящее к увеличению его резервных и адаптационных возможностей.

У жителей высокогорья (3600 м) концентрация адреналина равнялась $2,21 \pm 0,05$ нмоль/л, что находится в пределах нижней границы нормы, также значительно меньше (на 29%) по сравнению с данными жителей низкогорья, а концентрация норадреналина составляла $8 \pm 0,18$ нмоль/л, что свидетельствует о повышенном функционировании данного нейромедиатора. Содержание другого амина — дофамина, также оказалось повышенным ($p < 0,01$), что подтверждается данными: $7,67 \pm 0,36$ нмоль/л (на 26% превышает данные жителей предгорья). Уровень нейромедиатора, имеющего огромное значение в процессе адаптации организма к гипоксии — серотонина — в крови жителей гор равно $0,94 \pm 0,07$ мкмоль/мл ($p < 0,01$), особенно увеличено (на 58%) по сравнению с данными жителей предгорья.

С увеличением сроков проживания в высокогорье формируются более экономные механизмы адаптации. Преобладание синтеза норадреналина и дофамина создает предпосылки для устойчивой и длительной работы организма в условиях гор, с меньшими энергетическими затратами и обеспечивает постоянство резервов катехоламинов в организме. Направление сдвигов согласуется с известными представлениями о том, что адреналин, как гормон «тревоги», приводит к быстрой мобилизации энергетических возможностей организма, в то же время норадреналин, как гормон «гомеостаза», поддерживает мобилизацию энергетических ресурсов организма в течение более длительного времени. Особенности питания (преобладание углеводов и особенно животных жиров) высокогорных жителей приводят к повышению тонуса симпатического отдела САС,

связанного с активацией процесса образования норадреналина. Вероятно, высокая потребность в норадреналине обеспечивается достаточным восполнением его предшественника, о чем свидетельствует высокий уровень дофамина.

При исследовании функционального состояния гипофизарно-тиреоидного комплекса содержание Т4 колебалось в пределах 78,6–165,4 нмоль/л (в среднем $117,25 \pm 5,61$ нмоль/л), что находится в пределах средних и верхних показателей ОПН и значительно (на 41,19%) превышает данные жителей предгорья (1200 м). При этом уровень Т3 находится в средних и нижних значениях нормы ($p < 0,05$). Содержание тиреотропного гормона аденогипофиза варьировало от 2,1 до 2,9 мМЕ/л, что оказывается на средних значениях ОПН, но существенно отличается от данных жителей другой высоты (выше на 43%).

Исследованиями показано, что активность щитовидной железы находится в соответствии с парциальным давлением кислорода в окружающей атмосфере, что способствует снижению скорости окислительных процессов в тканях и является одной из существеннейших реакций адаптации организма к кислородному голоданию. Тем не менее в проведенных нами исследованиях ГТС у горцев функционирует в верхних границах нормативных пределов. Небольшой гипертиреоз необходим для приспособления к экстремальным условиям высокогорья [9], при этом нормальный уровень Т4 сигнализирует о наметившейся тенденции к снижению функции щитовидной железы, что обеспечивает необходимый для жителей гор уровень функционирования.

Длительное воздействие высокогорной гипоксии индуцирует контрастные изменения гормонального уровня. Если увеличение Т3 и Т4 в высокогорье сопровождается увеличением концентрации норадреналина в плазме крови, при этом содержание ТТГ находится в средних значениях ОПН, то это отражает рост активности симпатической нервной системы [9]. Замедление образования Т3, возможно, направлено на сохранение энергетического баланса организма в условиях хронического стресса, что было обнаружено при долговременной адаптации [10] и влиянии холода [11].

В адаптивных реакциях на действие низкой температуры среды, очевидно, прослеживается синергизм во взаимодействиях САС и тиреоидных гормонов, когда необходимо усиление теплопродукции и снижение теплотеря. Это достигается, с одной стороны, при участии катехоламинов, запускающих реакцию мобилизации энергосубстратов из депо жиров и углеводов, повышающих теплообразование и суживающих

сосуды поверхности тела. С другой стороны, адаптивные реакции при действии холода осуществляются и при участии тиреоидных гормонов, активирующих в течение продолжительного времени обменные процессы и увеличивающих теплопродукцию [12]. Гормоны щитовидной железы имеют большое значение при холодовой адаптации [13]. Формируется специфическое напряжение тиреоидной системы [14], а в условиях недостаточности функции щитовидной железы нарушается формирование холодовой адаптированности и сохранение всех основных следов адаптации к холоду [15]. Создается впечатление, что адаптация к холоду или теплу зависит в основном от функции щитовидной железы, без которой не проявляется и калоригенный ответ адреналина. Это объясняется способностью тироксина вызывать разобщение окисления и фосфорилирования, т. е. высвободить повышенное количество тепла, необходимого для «разогревания живой тепловой машины» [16].

Результаты проведенных исследований показали, что стресс-факторы высокогорной среды оказывают подавляющее воздействие на состояние половой функции у мужчин и женщин, вызывая изменения гормональных механизмов регуляции половой функции (снижается биосинтез тестостерона). Секреция тестостерона в крови у мужчин жителей высокогорья составила $5,87 \pm 0,21$ нмоль/л (см. таблицу), оказалась на нижней границе ОПН, т. е. снижена почти вдвое по сравнению с данными жителей низкогогорья ($p < 0,05$). У женщин высокогорья уровень тестостерона находился в пределах $0,73 - 2,37$ нмоль/л и оказался пониженным при сравнении с данными жительниц других высот (2800 м).

Общая специфика секреции половых гормонов у высокогорных жителей, свидетельствующая об их низком уровне функционирования, подтверждается другими исследователями [17–19]. Авторы объясняют данный факт как следствие эволюционных адаптивных процессов, при которых стойкая гипоксия и другие факторы экстремальной окружающей среды угнетают секрецию половых гормонов [17, 20] и мобилизуют стратегические резервы эндокринной системы [21]. Такой тип секреции соответствует наи-

большей биологической эффективности ответной реакции организма на воздействие специфических экстремальных природных условий в горных областях. Однако степень снижения функциональной активности половых желез не превышает границ нашего представления о региональной норме, являющейся отражением устойчивости организма к повреждающим факторам внешней и внутренней среды.

Выводы. Функциональное состояние эндокринных систем у горцев, проживающих на высоте 3600 м над уровнем моря, характеризуется:

- снижением активности гипофизарно-надпочечниковой системы, уровня кортизола и АКТГ, свидетельствующих о переходе функционирования организма на более экономный уровень регуляции путем минимизации реакции периферических структур;

- повышенными уровнями норадреналина, дофамина и серотонина, подтверждающими экономный вариант функционирования при длительном воздействии факторов высокогорья;

- уровни ТТГ, Т4 и норадреналина относительно повышены при низком уровне Т3, что является ответной реакцией на холод;

- пониженной секрецией половых гормонов (уровень тестостерона у мужчин и женщин), свидетельствующих о мобилизации стратегического резерва эндокринной системы и сужении функциональных резервов организма.

Заключение. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о контрастности реакций желез внутренней секреции в ответ на воздействие высокогорной гипоксии. Характер и глубина функциональных перестроек зависят от степени гипоксии и определяются межгормональными взаимоотношениями. Эндокринная система, как основа формирования физиологических и структурных особенностей организма, обеспечивает специфический механизм защиты в условиях высокогорного стресса. В формировании адаптивных реакций ее роль заключается во взаимообусловленной интеграции отдельных функциональных систем, где гормоны являются своеобразными посредниками между центральными и периферическими звеньями регуляции.

Литература

1. Дегтева Г. Н., Зубов Л. А. Здоровая образовательная среда — здоровый ребенок // Экология человека. — 2003. — № 6. — С. 52–55.
2. Щеголева Л. С. Резервные возможности иммунного гомеостаза у человека на Севере: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Архангельск, 2005. — 37 с.
3. Филаретов А. А., Подвигина Т. Т., Филаретова Л. П. Адаптация как функция гипофизарно-адренокортикальной системы. — СПб.: Наука, 1994. — 131 с.
4. Матлина Э. Ш., Рахманова Т. Б. Адреналин, норадреналин, дофамин, ДОФА в крови и тканях белых крыс при черепно-мозговой травме // Бюлл. эксп. биол. и мед. — 1967. — № 3. — С. 55–57.

5. Атлас Киргизской ССР.— М., 1987.
6. Шаназаров А. С., Черноок Т. Б., Глушкова М. Ю. Биоклиматическое районирование горных территорий // Горы Кыргызстана / под ред. А. А. Айдаралиева.— Бишкек: Технология, 2001.— С. 23–33.
7. Абдылдаев Б. И., Бонецкий А. А., Абдылдаева З. Э. Гормональные исследования в клинической практике эндокринных заболеваний.— Бишкек, 1999.— 35 с.
8. Учакина Р. В. Эколого-физиологическое обоснование гормонального статуса, физического и полового развития детей Дальневосточного региона: автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— М., 2006.— 39 с.
9. Richalet J. P., Letournel M., Souberbielle J. C. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors // *Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2010.— Vol. 299, № 6.— P. 1685–1692.
10. Забродин Н. А. Гормональный статус организма при профессиональном «стрессе ожидания» // Проблемы экспертизы в медицине.— 2005.— № 19.— С. 51–53.
11. Hackney A. C., Feith S., Pozos R., Seale J. Effects of high altitude and cold exposure on resting thyroid hormone concentrations // *Aviat. Space Environ. Med.*— 1995.— Vol. 66.— P. 325–329.
12. Щитовидная железа и симпатoadренальная система.— Энциклопедия научной библиотеки.— 2004.— Режим доступа: <http://enc.sci-lib.com/article0001554.html>.
13. Lauberg P., Andersen S., Karmisholt S. Cold adaptation and thyroid hormone metabolism // *Horm. Metab. Res.*— 2005.— Vol. 37 (9)— P. 545–549.
14. Яковенкова Л. А. Морфофункциональное состояние и свободнорадикальный гомеостаз щитовидной железы и надпочечников половозрелых и неполовозрелых самцов крыс при адаптации к периодическому охлаждению : автореф. дис.... канд. биол. наук.— Астрахань, 2009.
15. Соболев В. И., Чирва Г. И. Физиологические механизмы адаптогенного действия тиреоидных гормонов // Мат. Всероссийской науч. конф. с междунар. участием, посвящ. 150-летию со дня рождения академика И. П. Павлова.— СПб., 1999.— С. 289.
16. Колпаков М. Г., Поляк М. Г. Эндокринные механизмы регуляции процессов адаптации.— Новосибирск, 1975.
17. Бец Л. В. Антропологические аспекты изучения гормонального статуса человека: автореф. дис.... д-ра биол. наук.— М., 2000.— 48 с.
18. Gonzales G. F. Hemoglobin and testosterone: importance on high altitude acclimatization and adaptation [Article in Spanish] // *Rev. Peru. Med. Exp. Salud. Publica.* — 2011.— Vol. 28 (1)— P. 92–100.
19. Gonzales G. F. Serum testosterone levels and excessive erythrocytosis during the process of adaptation to high altitudes // *Asian Journal of Andrology.*— 2013.— Vol. 15.— P. 368–374.
20. Beall C. M., Worthman C. M., Stallings J., Strohl K. P., Brittenham G. M., Barragan M. Salivary testosterone concentration of Aymara men native to 3600 m. // *Ann. Hum. Biol.* — 1992.— Vol. 19 (1)— p.67–78.
21. Туписова Е. В. Реактивность и компенсаторные реакции эндокринной системы у мужского населения Европейского Севера: автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— Архангельск, 2007.— 46 с.

References

1. Degteva G. N., Zubov L. A., *Ekologiya cheloveka*, 2003, No 6, pp. 52–55.
2. Shegoleva L. S., *Rezervnye vozmozhnosti immunnogo gomeostaza u cheloveka na Severe*: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk, Arhangelsk, 2005, 37 p.
3. Filaretov A. A., Podvigina T. T., Filaretova L. P., *Adaptatsiya kak funktsiya gipofizarno-adrenokortikalnoj sistemy*, St. Petersburg: Nauka, 1994, 131 p.
4. Matlina E. Sh., Rahmanova T. B., *Byull. eksper. biol. i med.*, 1967, No 3, pp. 55–57.
5. *Atlas Kirgizskoj SSSR*, Moscow, 1987.
6. Shanazarov A. S., Chernook T. B., Glushkova M. Yu., *Gory Kyrgyzstana*, pod red. A. A. Ajdaraliev, Bishkek: Tehnologiya, 2001, pp. 23–33.
7. Abdyl daev B. I., Boneckij A. A., Abdyl daeva Z. E., *Gormonalnye issledovaniya v klinicheskoy praktike endokrinnyx zabolovanij*, Bishkek, 1999, 35 p.
8. Uchakina R. V., *Ekologo-fiziologicheskoe obosnovanie gormonalnogo statusa, fizicheskogo i polovogo razvitiya detej Dalnevostochnogo regiona*: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk, Moscow, 2006, 39 p.
9. Richalet J.P., Letournel M., Souberbielle J.C., *Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2010, vol. 299, No 6, R. 1685–1692.
10. Zabrodin N. A., *Problemy ekspertizy v medicine*, 2005, No 19, pp. 51–53.
11. Hackney A. C., Feith S., Pozos R., Seale J., *Aviat. Space Environ. Med.*, 1995, vol. 66, pp. 325–329.
12. *Shhitovidnaya zheleza i simpatoadrenalovaya sistema*, Enciklopediya nauchnoj biblioteki, 2004, <http://enc.sci-lib.com/article0001554.html>.
13. Lauberg P., Andersen S., Karmisholt S., *Horm. Metab. Res.*, 2005, vol. 37 (9), pp. 545–549.
14. Yakovenkova L. A., *Morfofunktsionalnoe sostoyanie i svobodnoradikalnyj gomeostaz shhitovidnoj zhelezy i nadpocheknikov polovozrelykh i nepolovozrelykh samcov krysv pri adaptatsii k periodicheskomu ohlazhdeniyu*: avtoref. dis.... kand. biol. nauk, Astrahan, 2009.

15. Sobolev V. I., Chirva G. I., Mat. Vserossijskoj nauch. konf. s mezhdunar. uchastiem, posvyashh. 150-letiyu so dnya rozhdeniya akademika I. P. Pavlova, St. Petersburg, 1999, p. 289.
16. Kolpakov M. G., Polyak M. G., *Endokrinnye mehanizmy regulyatsii processov adaptatsii*, Novosibirsk, 1975.
17. Bec L. B., *Antropologicheskie aspekty izucheniya gormonalnogo statusa cheloveka*: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk, Moscow, 2000, 48 p.
18. Gonzales G. F., *Rev. Peru. Med. Exp. Salud. Publica*, 2011, vol. 28 (1), pp. 92–100.
19. Gonzales G. F., *Asian Journal of Andrology*, 2013, vol. 15, pp. 368–374.
20. Beall C. M., Worthman C. M., Stallings J., Strohl K. P., Brittenham G. M., Barragan M., *Ann. Hum. Biol.*, 1992, vol. 19 (1), pp. 67–78.
21. Tipisova E. V., *Reaktivnost i kompensatornye reakcii endokrinnoj sistemy u muzhskogo naseleniya Evropejskogo Severa*: avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk, Arhangelsk, 2007, 46 p.

Поступила в редакцию: 10.06.2016 г.

Контакт: Садыкова Гульнура Сулаймановна, Goulnura@mail.ru

Сведения об авторах:

Садыкова Гульнура Сулаймановна — младший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии Института горной физиологии НАН КР, старший преподаватель факультета географии, экологии и туризма КГУ им. И. Арабаева. 720048, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. М. Горького, д. 1/5, факс: +996 (312) 63-11-29; e-mail: Goulnura@mail.ru;

Джунусова Гулнар Султановна — заведующая лабораторией нейрофизиологии Института горной физиологии Национальной академии наук Кыргызской Республики, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник. 720048, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. М. Горького, д. 1/5; e-mail: aiperi-03@mail.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616-036.22

КАК ОЦЕНИТЬ И РЕАЛИЗОВАТЬ ОГРАНИЧЕННЫЕ РЕСУРСЫ В ПЕРИОД АКТИВИЗАЦИИ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ*

^{1,2}Академик РАН Н. А. Беляков, ²В. В. Рассохин, ¹Н. В. Коновалова

¹Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

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

HOW CAN LIMITED RESOURCES BE UTILIZED WHEN HIV EPIDEMIC IS ON THE RISE

^{1,2}Full member of the RAS N. A. Belyakov, ²V. V. Rassokhin, ¹N. V. Konovalova

¹North-West district AIDS center, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russia

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

© Коллектив авторов, 2016 г.

Представлен анализ основных проблем, с которыми сталкиваются отечественная медицина и специалисты при лечении больных с ВИЧ-инфекцией. Препятствиями в осуществлении контроля над эпидемией ВИЧ-инфекции являются инъекционная наркомания и рост заболеваемости в ряде регионов, сохранение высокой летальности пациентов, несмотря на проводимую высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ). Отмечается сопоставимая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных людей, получающих и не получающих ВААРТ, что обусловлено поздним выявлением заболевания и началом терапии, употреблением психоактивных веществ, коморбидными состояниями, низкой приверженностью больных, устаревшими схемами терапии и качеством лекарственных препаратов. Охват ВААРТ и расходы на лечение в мире возрастают более существенно в сравнении с РФ, где основной проблемой является дефицит средств на лабораторное обеспечение и ВААРТ. Высказаны суждения в отношении отдельных институтов государственной власти, от которых зависит планирование медицинских, финансовых и человеческих ресурсов, приведены примеры различного отношения к проблеме в обществе: от ясного понимания ситуации до непонимания и неприятия ее. Требуется комплексный подход для реализации самых острых медико-социальных, профилактических и лечебных программ, способных остановить вторую волну эпидемии ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВААРТ, затраты, успехи и неудачи лечения.

The report presents an analysis of the main problems met by Russian medicine in treating HIV patients. Obstacle in controlling HIV epidemic include injection drug use, increasing HIV prevalence in a number of regions, and high mortality rates among HIV patients despite HAART provided to them. The lifespans of HIV patients treated or untreated with HAART are comparable because of delayed HIV diagnoses and therapy onsets, psychoactive drug abuse, comorbid conditions, poor adherence to therapeutic regimens, obsolete therapeutic approaches, and low quality of therapeutic drugs. The scope of and expenses for HAART are increasing faster in the world than in Russia, where the main problem is still the lack of sufficient funds for laboratory support and drug provision for HAART. Some comments on several governmental bodies in charge of planning HIV-related medical, financial and human resources are given, and examples of different attitudes to the problem ranging from adequate to inadequate understanding and to the refusal to understand it at all are provided. Comprehensive approaches are needed to implement the most urgent medico-social, preventive and therapeutic programs able to control the second wave of HIV epidemic in Russia.

Key words: HIV infection, HAART, expenses, therapeutic success and failure.

В течение последних лет в Санкт-Петербурге с успехом проводятся тематические симпозиумы по фармакоэкономике и ВИЧ-медицине. Привлечение ведущих специалистов России к участию

в этих мероприятиях позволяет реалистично оценивать сложившуюся ситуацию, сопоставлять эволюцию подходов и особенностей финансирования в сравнении с предыдущими периодами.

* По материалам доклада на IV международном научно-практическом симпозиуме «ВИЧ-медицина и фармакоэкономика. Вопросы экономики в эпидемиологии, профилактике, диагностике и клинике ВИЧ-инфекции».

Необходимо отметить, что основными чертами эпидемии ВИЧ в Восточной Европе и России являются:

- рост заболеваемости и пораженности населения;
- поздняя выявляемость ВИЧ и преобладание тяжелых форм болезни;
- короткие сроки жизни, несмотря на использование ВААРТ;
- высокая смертность от СПИДа и других причин;
- преобладание инъекционного пути передачи ВИЧ.

Такая оценка экспертами ВОЗ и ООН, по-видимому, адекватна реальной ситуации, поскольку страны Восточной Европы и Центральной Азии в какой-то период времени упустили контроль над развитием эпидемии ВИЧ-инфекции. В связи с этим, сопоставляя данную оценку с мнением экспертов и ведущих специалистов Санкт-Петербурга и Северо-Запада России, необходимо определить ключевые направления реализации основных экономических, медицинских и профилактических программ.

Как ранее неоднократно отмечалось, в Российской Федерации период «вхождения» в эпидемию ВИЧ-инфекции пришелся на начало 2000-х годов, когда после небольшого количества новых случаев заболевания в прошлом веке произошел бурный рост количества вновь заболевших людей, что было связано с быстрым распространением инъекционной наркомании. Далее путь от понимания опасности эпидемии ВИЧ-инфекции до принятия активных действий затянулся еще на 5–7 лет, вплоть до момента системного начала высокоактивной антиретровирусной терапии в 2006 году. Такой же по времени период последовал для начала перехода на новые антиретровирусные препараты при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов [1–4]. В общей сложности отставание России от стран, которых эпидемия ВИЧ-инфекции захватила ранее, в принятии должных мер противодействия составляет 10–15 лет [5, 6].

Эффективность принимаемых мер, в том числе ВААРТ, традиционно оценивается по состоянию здоровья пациентов, качеству и длительности жизни человека, уровню смертности в этой популяции, а также по последствиям для общества — демографическим, социальным и экономическим потерям.

Здоровье пациента с ВИЧ-инфекцией можно оценить по следующим критериям: стадия заболевания, вирусная активность ВИЧ, иммуносупрессия, наличие оппортунистических и сопутствующих болезней, негативные реакции и осложнения

ВААРТ, длительность жизни. В той или иной степени весь этот перечень клинических составляющих заболевания определяет объем медико-социальной помощи пациентам, привлекаемые организационные, человеческие и финансовые ресурсы [6].

Анализ публикаций последних лет свидетельствует о том, что ВААРТ у половины пациентов начинается на фоне выраженной иммуносупрессии (при содержании CD4-лимфоцитов менее 300 кл/мкл) [1], что связано с поздней диагностикой заболевания. Это, в свою очередь, влечет за собой развитие сопутствующих патологий, в том числе оппортунистических инфекций, которые могут появляться уже в момент манифестации заболевания и определять саму ВИЧ-инфекцию на «продвинутых» стадиях.

Употребление наркотиков до настоящего времени остается основным фактором распространения ВИЧ и его позднего выявления [6]. Низкая приверженности к лечению является следствием как недостаточность информированности населения, так и отсутствия адекватного психологического воздействия на больных [3, 4, 6].

Рост удельного веса дженериков в применяемых схемах ВААРТ за счет плохой переносимости некоторых препаратов препятствуют проведению эффективного лечения. Качество ряда новых дженериков до их широкой проверки в клинике настораживает специалистов, все чаще описываются тяжелые формы неблагоприятных реакций, в том числе токсико-аллергических проявлений. В результате показатели жизни и смерти представлены следующим образом: у больных на фоне ВААРТ (647 человек) по длительности жизни на ВААРТ — 12,5 лет; медиана летальности (50% составила) 6,5 лет; общая продолжительность жизни всего 35 лет [3, 4]. Эти показатели мало отличаются от таковых у больных без лечения, что свидетельствует о малой эффективности ВААРТ [3, 4]. Результирующим критерием неэффективности лечения является показатель количества смертей на фоне ВИЧ-инфекции.

Необходимо отметить, что в течение последних 6 лет эти показатели не изменились к лучшему, несмотря на то, что количество пациентов, находящихся на ВААРТ, выросло в 4 раза. Соответственно увеличились расходы на проведение диспансеризации и лечение этих больных.

Индекс DALY характеризует потенциальные потери лет жизни из-за нетрудоспособности и интегрирует бремя для общества от болезней, в данном случае от ВИЧ-инфекции.

Россия находится в опасной зоне значительных потерь от эпидемии ВИЧ. Россия по индексу DALY в рейтинге потери нетрудоспособности и длительно-

сти жизни близка к показателям южноафриканских и некоторых латиноамериканских стран [7]. Расходы на лечение ВИЧ-инфекции растут во всех странах мира по мере увеличения числа больных на ВААРТ, и увеличения стоимости новых противовирусных препаратов. В РФ финансирование ВААРТ по мере вовлечения большего числа людей в лечение ВИЧ-инфекции и роста новых случаев заболевания в большинстве стран имеет тенденцию к снижению. Этим подтверждается ранее декларированный Всемирной организацией здравоохранения девиз: «Профилактика через лечение ВИЧ-инфекции» [7].

Перед здравоохранением поставлена очень крупная задача: в ближайшее время увеличить охват ВААРТ до 60% пациентов с ВИЧ-инфекцией, что озвучено министром здравоохранения России. Ныне этот охват составляет в регионах 20–40%, 40% и выше достигнуто лишь в отдельных субъектах федерации. Для реализации высокого охвата ВААРТ требуется существенное увеличение финансирования на лабораторную службу, оснащение и на комплекс организационных мероприятий. Общее финансирование по предварительным расчетам должно быть увеличено, по меньшей мере, в 2 раза. Эти средства должны пойти также на адаптацию существующей структуры здравоохранения к проблемам ВИЧ-медицины:

- комплектация Центров СПИД кадрами по нормативам МЗ РФ;
- подготовка врачей общей практики и терапевтов как смежников для курации ЛЖВ;
- целенаправленное обучение инфекционистов, работающих вне Центров СПИД, знаниям и навыкам ведения больных с ВИЧ и ВААРТ;
- корректировка нормативной документации МЗ РФ, включая стандарты и протоколы ведения больных с ВИЧ;
- усиление лабораторной базы, улучшение оснащения Центров медицинским оборудованием для контроля соматической и психоневрологической патологии.

В соответствии с приведенными расчетами с анализом прироста числа людей, живущих с ВИЧ, возможность увеличения охвата больных ВААРТ по годам — до 60% от нынешнего уровня (40%). По существующим финансовым возможностям и имеющемуся клиническому потенциалу достигнуть этой задачи можно к 2020 году.

Не менее важны психологическая и социальные составляющие в стране среди различных институтов. Все большее количество специалистов высказываются о том, что понимание направления борьбы с ВИЧ-инфекцией и принятия решений сменяются

непониманием опасности, неприятием проблемы или отсутствием воли и ресурсов.

В программе проводимой конференции были затронуты темы, освещающие ВИЧ-медицину сегодняшнего дня. Принятая резолюция обсуждалась на симпозиуме ряда регионов и в итоговом варианте выглядит следующим образом.

В Российской Федерации продолжается эпидемия ВИЧ-инфекции, ситуацию по распространению вируса и дефициту 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 терапией 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 увеличением охвата ВААРТ 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.

Литература

1. Мусатов В. Б., Якубенко А. Л., Тыргина Т. В. Поздно выявленные случаи ВИЧ-инфекции среди госпитализированных пациентов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 88–90.
2. Лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции: руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. — 89 с.
3. Захарова Н. Г., Дворак С. И., Плавинский С. Л., Торопов С. Э., Рассохин В. В., Беляков Н. А. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть I // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 34–47.
4. Захарова Н. Г., Дворак С. И., Плавинский С. Л., Торопов С. Э., Рассохин В. В., Беляков Н. А. Причины неблагоприятных исходов у больных с ВИЧ-инфекцией, принимавших ВААРТ. Часть II // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 52–63.
5. ВИЧ — медико-социальная помощь: руководство для специалистов / Под ред. Н. А. Белякова. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 356 с.
6. Вирус иммунодефицита человека: руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. — 656 с.
7. Проекты стратегий по борьбе с ИППП, ВИЧ и гепатитом / ВОЗ. — URL: <http://www.who.int/hiv/ru/> (дата обращения 20.06.2016).

References

1. Musatov V. B., Yakubenko A. L., Tyrgina T. V., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2010, vol. 2, No 3, pp. 88–90.
2. *Lekarstvennyye sredstva dlya lecheniya VICH-infekcii: rukovodstvo dlya vrachej*, pod red. N. A. Belyakova, SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatelnyj centr, 2015, 89 p.
3. Zakharova N. G., Dvorak S. I., Plavinskij S. L., Toropov S. E., Rassoxin V. V., Belyakov N. A., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2015, vol. 7, No 3, pp. 34–47.
4. Zakharova N. G., Dvorak S. I., Plavinskij S. L., Toropov S. E., Rassoxin V. V., Belyakov N. A., *VICH-infekciya i immunosupressii*, 2015, vol. 7, No 4, pp. 52–63.
5. *VICH — mediko-socialnaya pomoshh: rukovodstvo dlya specialistov*, pod red. N. A. Belyakova, SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatelnyj centr, 2011, 356 p.
6. *Virus immunodeficitа cheloveka: rukovodstvo dlya vrachej*, pod red. N. A. Belyakova, A. G. Raxmanovoj, SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatelnyj centr, 2012, 656 p.
7. *Proekty strategij po borbe s IPPP, VICH i gepatitom*, VOZ, URL: <http://www.who.int/hiv/ru/> (data obrashheniya 20.06.2016).

Поступила в редакцию: 18.06.2016 г.

Контакт: Беляков Николай Алексеевич, beliakov.akad.spb@yandex.ru

Сведения об авторах:

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, зав. кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; гл. н. с. Института экспериментальной медицины; руководитель Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, e-mail: beliakov.akad.spb@yandex.ru;

Рассохин Вадим Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; в. н. с. отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, (812) 234-68-68;

Коновалова Надежда Валерьевна — зав. отделением эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, e-mail: nkopa@mail.ru.

ЮБИЛЕЙ



ГЕНРИХ АЛЕКСАНДРОВИЧ СОФРОНОВ (к 80-летию со дня рождения)

28 сентября 2016 года исполнилось 80 лет со дня рождения академика Российской академии наук, доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного деятеля науки РФ Софронова Генриха Александровича.

Родился Генрих Александрович в 1936 г. в городе Краснотурьинске. Окончив с золотой медалью среднюю школу, в 1954 г. поступил в Военно-медицинскую академию имени С. М. Кирова. Первые научные исследования выполнил еще в «слушательские» годы, а в 1960 г. его работа «Исследование содержания нуклеиновых кислот в клетках крови больных лейкозами» была удостоена первой премии на конкурсе научных работ слушателей академии.

По окончании академии Г. А. Софронов 4 года служил в должности врача части в ракетных войсках стратегического назначения. В 1964–1967 гг. обучался в адъюнктуре при кафедре военно-полевой терапии. Экспериментальную часть диссертационного исследования выполнял в Институте эволюционной биохимии и физиологии имени И. М. Сеченова АН СССР и в 1967 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию.

Почти 20 лет (1967–1986 гг.) Г. А. Софронов служил в Институте военной медицины МО СССР, пройдя путь от младшего научного сотрудника до руководителя научно-исследовательского управления, став одним из ведущих ученых страны в области экспериментальной токсикологии. Осуществляя научное руководство и координацию деятельности

профильных учреждений науки и промышленности, Г. А. Софронов обеспечил создание, промышленное производство и принятие на снабжение медицинской службы Вооруженных сил СССР в 80-е годы прошлого столетия высокоэффективных медицинских средств защиты от химического оружия. За эти перспективные достижения в 1983 г. он был удостоен ордена Трудового Красного Знамени.

В 1977 г. защитил докторскую диссертацию. В 1983 г. ему было присвоено ученое звание профессора по специальности «токсикология», а в 1995 г. — почетное звание Заслуженный деятель науки РФ.

С 1986 г. Г. А. Софронов руководил кафедрой военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, а с 1987 г. по совместительству назначен главным токсикологом МО СССР (РФ). После увольнения из Вооруженных сил в 1996 г. в звании генерал-майора медицинской службы возглавил в академии проблемную научно-исследовательскую лабораторию перфторуглеродов, позже переименованную в лабораторию лекарственной и экологической токсикологии; одновременно был избран ученым секретарем академии.

С 1993 г. Г. А. Софронов — руководитель научного направления «Тропическая медицина» в совместном Российско-Вьетнамском Тропическом научно-исследовательском и технологическом центре (Социалистическая Республика Вьетнам, г. Ханой), созданном правительственным решением СССР

и СРВ в 1987 г. При профессиональном научном подходе Г. А. Софронова в Тропическом центре выполняются исследования, касающиеся идентификации, изучения и описания, диагностики и лечения отдаленных последствий воздействия на людей диоксинсодержащих ядохимикатов, которые армия США применяла во время войны 1962–1972 гг.; эпидемиологии особо опасных тропических инфекционных заболеваний, а также экологии человека в условиях тропиков. За успехи в решении сложных научных задач Г. А. Софронов награжден орденом Дружбы Социалистической Республики Вьетнам (2005 г.).

В 1993 г. Г. А. Софронов избран членом-корреспондентом РАМН, в 1997 г. — действительным членом (академиком) РАМН, а в 2014 г. — академиком РАН. В новом столетии (2000–2014 гг.) являлся руководителем отдела экологической физиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины. В то же время исполнял обязанности заместителя Председателя Президиума Северо-Западного отделения РАМН. В 2009 г. назначен исполняющим обязанности Председателя, а в 2011 г. избран Председателем Президиума Северо-Западного отделения РАМН и вице-президентом РАМН.

В 2010–2015 гг. Г. А. Софронов возглавлял Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины, а в настоящее время является его научным руководителем. За это время благодаря его инициативе, заинтересованности и ответственности в институте созданы новые научные подразделения, образована кафедра фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий СПбГУ, разработаны новые перспективные направления исследований, завершена реконструкция и реставрация исторического здания научной библиотеки института, построена новая современная вирусологическая лаборатория для работы с возбудителями гриппа, укреплены и расширены межинститутские связи, в том числе международные, а также внедрены новые медицинские технологии в клинику института.

Г. А. Софронов по праву является ведущим отечественным ученым-токсикологом. Под его руководством подготовлена крупная авторитетная в стране научная школа токсикологов и экологов в составе 26 докторов и 46 кандидатов наук.

Г. А. Софронов — автор более 500 научных работ, среди них 18 изобретений и 7 патентов.

За вклад в развитие современной медицины награжден многими отечественными медалями и медалью «За боевое содружество» Республики Куба.

Г. А. Софронов избран Почетным доктором Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Медико-хирургического центра имени Н. И. Пирогова, НИИ детских инфекций и НИИ экспериментальной медицины.

В 2012 г. Г. А. Софронову присуждена премия Правительства Санкт-Петербурга за выдающиеся достижения в области медицины имени И. П. Павлова. Он также осуществляет руководство многими крупными отечественными и международными проектами, координирует гранты РФФИ.

Г. А. Софронов является Председателем Северо-Западного отделения медицинских наук, членом Президиума РАН, заместителем академика-секретаря Отделения медицинских наук РАН, профессором Санкт-Петербургского государственного университета, председателем диссертационного совета при Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, Президентом Региональной общественной организации «Врачи Санкт-Петербурга», которая объединяет около 11 тысяч врачей, главным редактором «Медицинского академического журнала», членом редколлегии и редакционных советов научных журналов: «Биосфера», «Вестник РАМН», «Вестник Российской Военно-медицинской академии», «Морская медицина», «Радиационная гигиена», «Реаниматология», «Экология человека».

Генрих Александрович сочетает в себе удивительную доброжелательность, деликатность и простоту общения с коллегами. Он является примером умения дипломатическим путем решать сложные, зачастую противоречивые проблемы. Обладая хорошим вкусом, высоким интеллектом и богатым жизненным опытом, который накапливался и совершенствовался всю жизнь, он оставлял после себя изящные плоды творчества — умных учеников, блестящие публикации, изысканные аудитории, лаборатории, библиотеки. Близкие и не столь близкие коллеги при упоминании имени Генриха Александровича обычно улыбаются, представляя и ощущая его лучезарность и теплоту души.

Юбилеяра отличает умение сочетать в себе талант крупного руководителя, ответственного за судьбы учреждений и целых научных направлений, с уникальной способностью вникать во все детали и находить подход к каждому сотруднику.

Коллектив Института экспериментальной медицины, редколлегия «Медицинского академического журнала», академическое сообщество, друзья и ученики искренне поздравляют Генриха Александровича с юбилеем, желают неиссякаемого оптимизма, крепкого здоровья, новых творческих побед и свершений.

ХРОНИКА

НИИ — RFBR Collaborative Research Partnership:

Meeting to Identify Scientific Priorities for U.S.-Russia Research Collaboration in the Prevention and Treatment of HIV/AIDS Co-Morbidities and Workshop for Early-Career Investigators

DIVERSITY OF HIV-1 RECOMBINANT FORMS IN RUSSIA AND THE FORMER USSR

V. Laga, E. Kazennova, M. Bobkova

Ivanovsky Institute of Virology, Gamaleya research center of epidemiology and microbiology, Russian Ministry of health

BACKGROUNDS

The massive HIV-1 epidemic in Russia and the former USSR started in the mid-1990 years. In the early years of the epidemic when the leading risk factor was intravenous drug use, the population of HIV genetic variants was characterized by a high degree of homogeneity, with subtype was A1 being the most prevalent. In the late 90-es the recombinant form CRF03_AB was first registered in the Kaliningrad region; later on it was found as rare cases in all fUSSR countries, including Russia, and caused the outbreak in the city of Cherepovets in 2006. In addition, CRF02_AG recombinant, presumably originating from Cameroon, where this variant is quite widespread, was found in 2005 in Uzbekistan.

The purpose of this study was to conduct an analysis of prevalence and nature of HIV-1 recombinant forms in Russia and fUSSR countries at the present time.

METHODS

From 2008 to 2015 years, 1347 sequences of HIV-1 pol gene from patients from Russia, Kazakhstan, Кыргызstan and Armenia were analyzed in the laboratory. The sequences were obtained using ViroSeq HIV-genotyping system, as well as in house method. Genotyping and phylogenetic analysis were performed using the

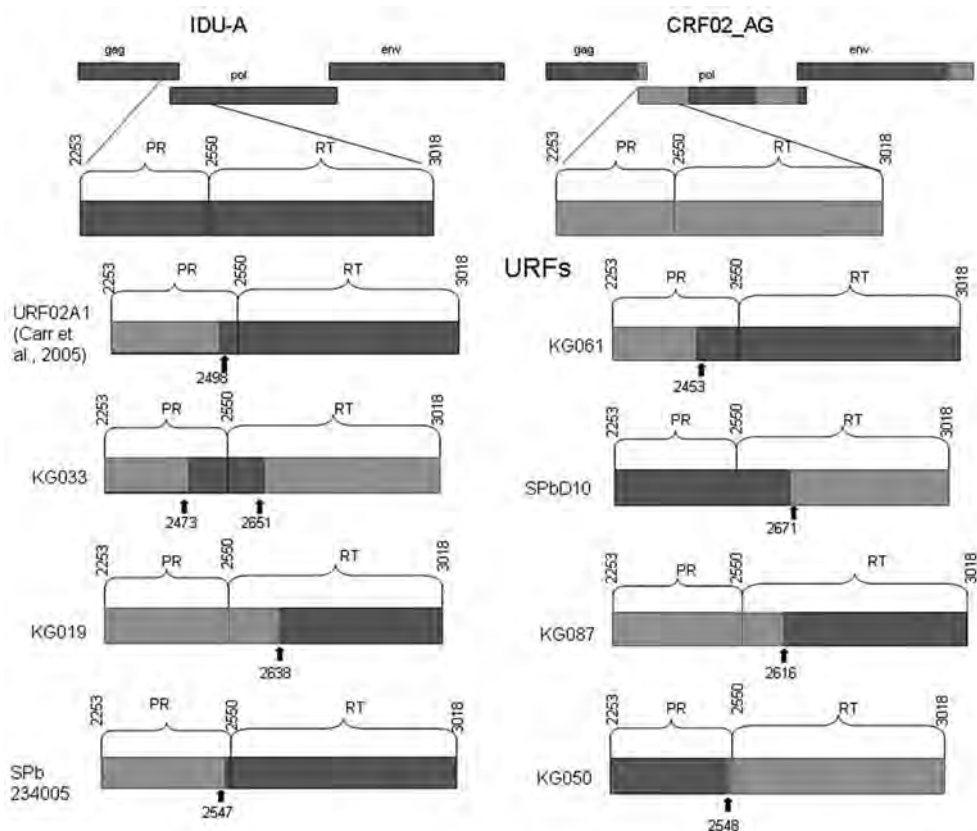


Fig. 1. The structure of URFs.

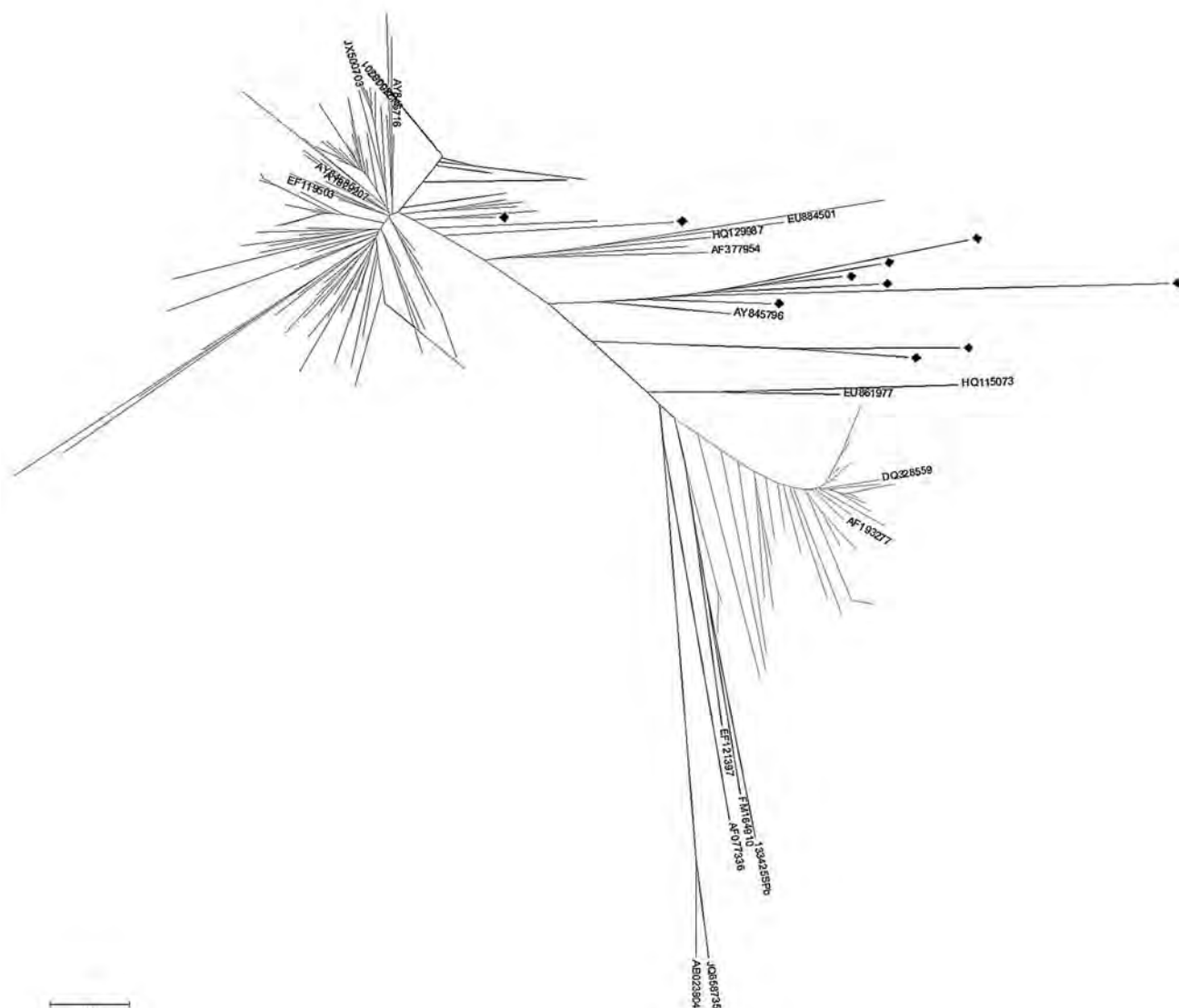


Fig. 2. The phylogenetic consensus tree of pol gene coding pol gene of HIV-1 from 1 to 99 aminoacids of protease and revertase from 1 to 232 aminoacids (according amino acid position relative to protein start in HXB2) performed by maximum-likelihood tree method (model GTR), using Mega 6.06 program. CRF02AG is picked by green color, CRF63 02A1 — by dark blue color, CRF03AB — by blue color, IDU-A variant — by red color and the unique recombinant forms by rhombuses. The references is designated its GenBank numbers.

COMET HIV-1 / 2v.0.5, MEGA 6.06 and PhyML program. There were 141 recombinant forms found among the samples analyzed. In addition, 50 pol gene sequences of HIV-1 recombinants from GenBank (Russia, Ukraine, Belarus) were included into this study.

RESULTS

Three groups of circulating recombinant forms were found among the HIV-1 pol gene sequences analyzed - CRF02_AG (102/191, 53,4%), CRF03AB (37/191, 19,4%) and CRF63_02A1 (42/191, 22%) - the double recombinant generated by viruses belonging to subtype A1 and CRF02_AQ as well as 10 unique recombinant forms of the same origin. All CRF02_AG sequence from Russia and FSU without exception clustered with the variant of Uzbekistan.

The frequency of recombinant forms of HIV-1 differed in different countries: we found 45.6% of them in Kyrgyzstan, 34.6% in Kazakhstan, 2.9% in Armenia and 4.5% in Russia.

CONCLUSION

Currently, the widespread of HIV-1 recombinant forms can be traced in all fUSSR countries and Russia, thereby increasing its diversity, with the appearance of unique recombinant forms. In general, it may be associated with the increased activity of migration, and with the active co-circulation of different HIV-1 genetic variants in the population.

COMPARATIVE ANALYSIS OF AFSU HIV-1 VARIANTS CIRCULATING IN IDUs AND HETEROSEXUAL POPULATIONS

A. Lebedev, E. Kazennova, M. Bobkova

Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

INTRODUCTION

The widespread HIV epidemic in the Perm region, as well as in the whole country, began with the entry of HIV-1 subtype A1 (AFSU) into injecting drug users (IDUs) population in the mid-90-s. The rapid spread of the virus in the population of IDUs and their sexual partners subsequently led to the AFSu variant output outside of the risk group and spread in the population of those infected through heterosexual contact ("heterosexual") and not associated with the IDUs.

MATERIALS AND METHODS

Blood samples from 142 naive HIV-infected patients from Perm infected between 1996 and 2011 were collected, of which 91 belonged to the IDUs risk group and 51 were heterosexuals. The fragments of pol gene (PR-RT, 954 bp) and env (C2-V4, 498 bp) was obtained by the "nested" PCR, followed by sequencing. Phylogenetic analysis was carried out using BEAST v. 1.8.2 software package (<http://beast.bio.ed.ac.uk>). Reconstruction of the most recent common ancestor (tMRCA) and divergence estimation were performed using MEGA v. 6.0 program (<http://megasoftware.net/>). The search for the codons positive with regard to selection was carried out using DataMonkey (<http://datamonkey.org>); glycosylation sites were searched using the programs N-GlycoSite (<http://hiv.lanl.gov>) and NetPhos 2.0 (<http://cbs.dtu.dk>).

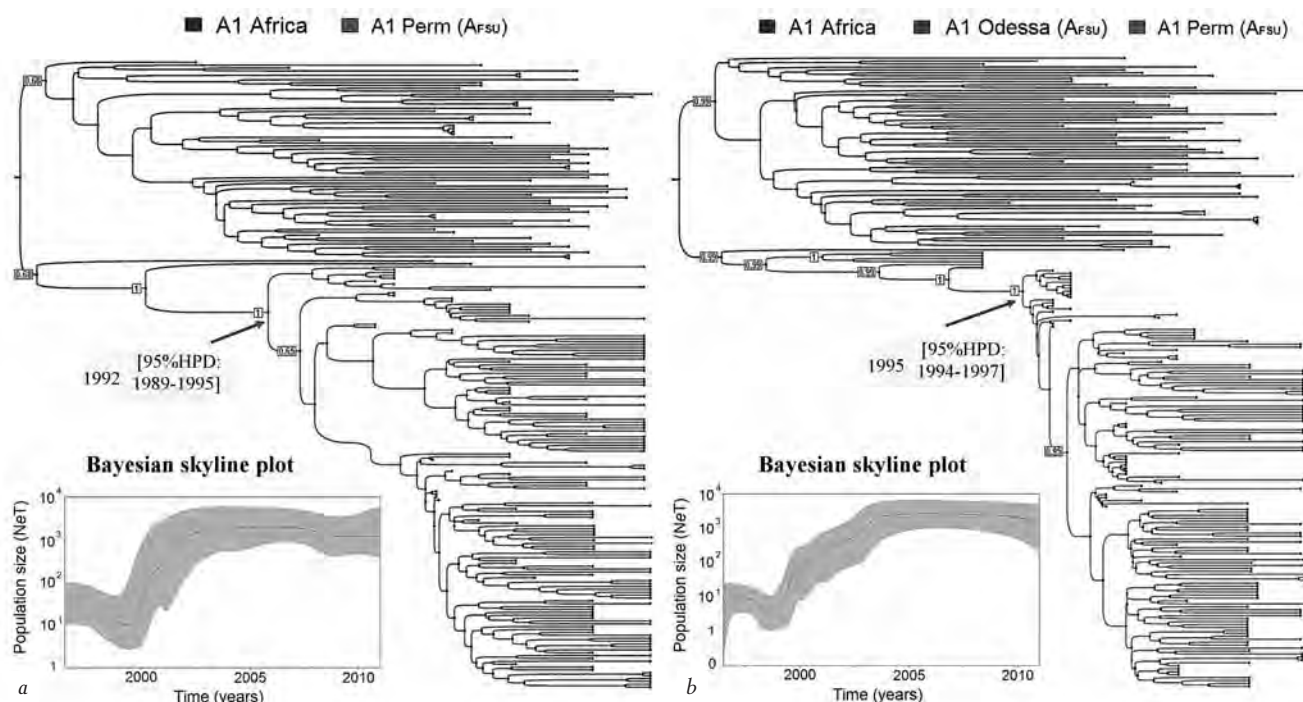


Fig. 1. Bayesian MCC tree for 215 HIV-1 subtype A1 polRj.RR (a) and envC2-C4 (b) sequences. The Bayesian skyline plot below shows the changes in Afsu variant effective population size on the territory of Perm region.

RESULTS

The analysis of *pol*_{PR-RT} and *env*_{C2-V4} genome regions in 142 HIV-1 samples from Perm showed that in this part of Russia the AFSu variant appeared in 1992–1994 (data of TMRCA – 1992 and 1994, for *pol* and *env* gene, respectively) (Fig. 2a, b). The degree of divergence between the AFSu variants and TMRCA increased with time ($r = 0,71$; $p < 0,01$) during 1996–2011 in *pol* and *env* genes from 1.75% to 3.02% and from 2.98% to 6.29%, respectively. The mean evolution rate in *pol*_{PR-RT} and *env*_{C2-C4} genome regions of the AFSu variants in heterosexual population ($n = 51$) was higher than that for IDUs ($n = 57$) by 1.5 and 2.1 times, respectively (Fig. 2a). The

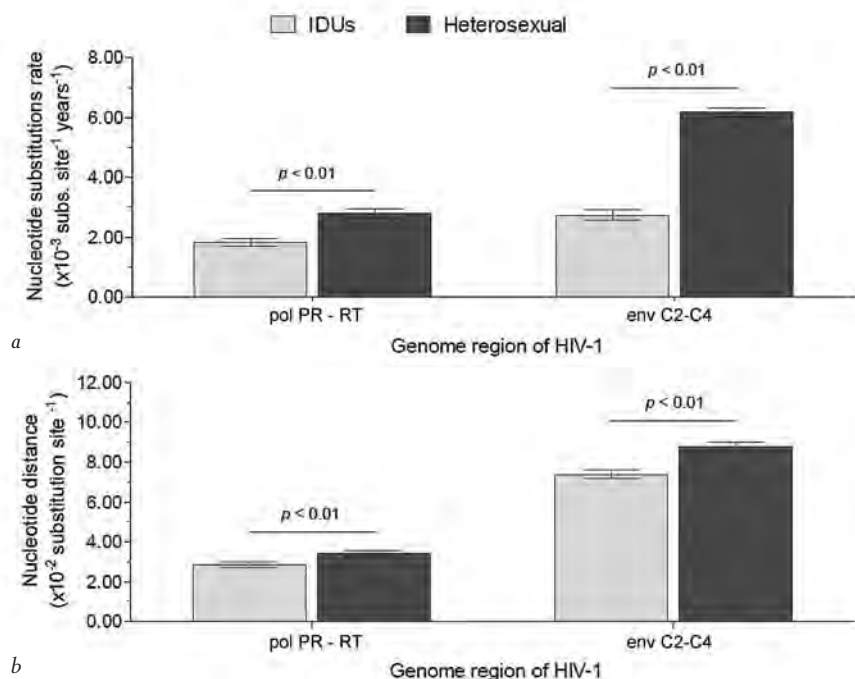


Fig. 2. The evolutionary rate (a) and nucleotide diversity (b) for the *pol*_{PR-RT} and *env*_{C2-C4} regions of the AFSU HIV-1 variant for IDUs and heterosexual populations.

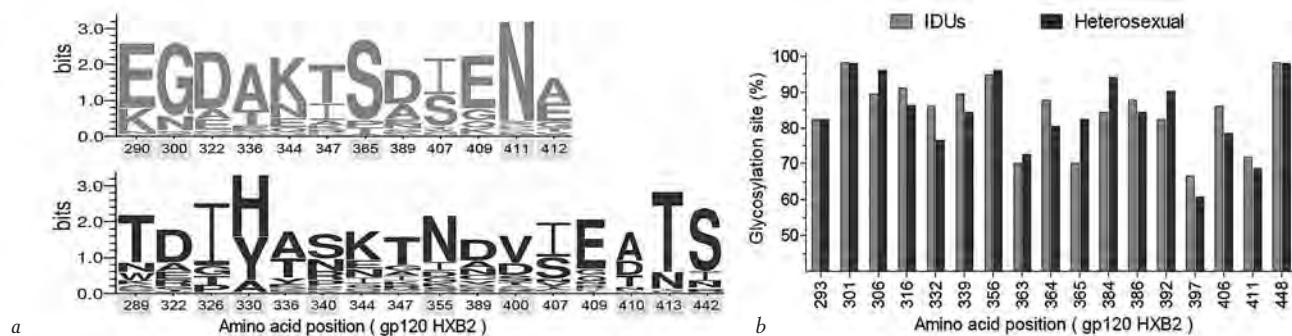


Fig. 3. Positions under positive selection (a) and glycosylation sites (b) in the HIV-1 C2-C4 region gp120 among AFSU variants spreading in IDUs and heterosexual populations.

average nucleotide diversity of these genome regions was also higher for the variants circulating among heterosexuals (**Fig. 2b**). Positive selection in the *env*_{C2-C4} genome region of the AFSU HIV-1 was detected in 21 positions, 14 of which differed depending on the risk group (**Fig. 3a**). The profile and frequency of glycosylation of 17 amino acid sites in *env*_{C2-C4} region of AFSU HIV-1 showed no differences between the risk groups (**Fig. 3b**).

CONCLUSIONS

The evolution of AFSU HIV-1 variants dominating in Perm region shows the strong temporal structure characterized by *pol* and *env* genes diversification over time. The uneven rate of evolution and the differences in the profile of sites subjected to selection among viruses that spread in IDUs and heterosexuals populations can be caused by different rates of HIV-1 spread in these risk and, consequently, different levels of immune system selective pressure upon the virus population.

HPV-ASSOCIATED CERVICAL LESIONS AMONG RUSSIAN HIV-INFECTED WOMEN IN ST. PETERSBURG

¹Margarita M. Martirosyan, ²Dariko A. Niauri, ¹Elena V. Stepanova
¹Center of Infectious Diseases and Prophylaxis, Saint-Petersburg, Russia,
²Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Introduction

Since the beginning of the HIV epidemic in Russia and St. Petersburg the population of HIV-infected women with the progression of HIV-infection and the development of opportunistic diseases, which include cervical cancer, increases. The persistence of high-risk human papillomaviruses (HR-HPV) is the major risk factor (HIV-infection is a cofactor of HPV) associated with the development of the cervical dysplasia and cancer. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on HPV infection and cervical diseases associated with HPV remains uncertain. Type-specific prevalence of HR-HPV, risk factors for cervical precancer and cancer among Russian HIV-infected women previously was not estimated. The lack of data about the features of the HPV infection and HPV-associated cervical disease, depending on the severity of the HIV-infection and using HAART in HIV-infected women of St. Petersburg, determine the aim of this study.

Methods

- ▶ Prospective cohort study of the HIV-infected women receiving their care at the Center of Infectious Diseases and Prophylaxis, Saint-Petersburg, Russia between 2009 and 2013.
- ▶ Women had PCR test for HPV infection (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 types) from cervical canal and surface of the cervix, cervical cytology, colposcopic examinations, biopsy and histopathologic examination.
- ▶ HIV viral load and CD4 cell count were accessed as standard of care. The study enrolled 305 HIV-infected women and 90 HIV-uninfected women with HR-HPV.
- ▶ High-risk oncogenic HPV types were detected in 72,5% (n=221) of HIV-infected women. Statistically significant differences were detected with respect to 5 types HPV (31, 35, 52, 56, 59) (table 1).

Table 1. The prevalence of HR-HPV among HIV/HPV co-infected women and among HIV-uninfected women with HPV

HPV types	HIV+/HPV+ women, n=221		HIV-/HPV+ women, n=90	
	n	%	n	%
16	88	39,8	36	40,0
18	35	15,8	14	15,6
31	52	23,5*	10	11,1
33	53	24,0	16	17,8
35	23	10,4*	4	4,4
39	42	19,0	12	13,3
45	40	18,1	12	13,3
51	46	20,8	16	17,8
52	58	26,2*	12	13,3
56	69	31,2***	8	8,9
58	28	12,7	6	6,7
59	28	12,7**	3	3,3
2 or more types	152	68,8**	44	48,9

* $p < 0,05$ as compared with the HIV-/HPV+ group, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

- ▶ Among HIV-positive women the prevalence of HR-HPV types was 77,1% (81/105) among those receiving HAART at enrollment as compared to 70% (140/200) among those not receiving HAART ($p > 0,05$).
- ▶ The duration of HAART use 1 year or more was Also not associated with the frequency change in detection of HR-HPV ($p > 0,05$).
- ▶ Repeated testing for HR-HPV in 12–17 (median follow-up 14,9) months after detection of an initial HPV infection performed by 81 women co-infected with HIV and HPV: in 29 cases (35,8%) HR-HPV were not identified, in 52 cases (64,2%) the virus was detected again, in 42 cases (51,9%) found again one or more same initially identified HPV types.

Results

- The frequency of re-identification of the same HPV type was different depending on the type of virus (table 2).

Table 2. Results of re-identification of HR-HPV types in HIV-infected women

Types of HPV	HIV/HPV co-infected women, tested for the HR-HPV types again after 12–17 months, n=81			
	Women identified in the initial assessment of HPV types detected again		Women identified in the initial assessment of HPV types not detected again	
	n	%	n	%
16	19	59,4	13	40,6
18	3	30,0	7	70,0
31	10	47,6	11	52,4
33	3	16,7	15	83,3
35	7	77,8	2	22,2
39	5	33,3	10	66,7
45	8	61,5	5	38,5
51	6	33,3	12	66,7
52	7	36,8	12	63,2
56	5	20,0	20	80,0
58	3	30,0	7	70,0
59	3	33,3	6	66,7

► Abnormal results of cervical cytology were present in 21,3% (47/221) of all enrolled HIV/HPV co-infected women. Structure of cervical diseases after cervical biopsy and histological examination (was performed HIV/HPV co-infected women with abnormal results of cervical cytology and/or colposcopic examinations) is shown in figure 1.

► Among HIV/HPV co-infected women who received HAART, the proportion of patients with HPV-associated cervical pathology was 18,5% (15/81), among women without treatment of HIV infection — 21,4% (30/140) ($p>0,05$).

► In women receiving treatment less than one year, or without HAART, the frequency of HPV-associated cervical disease rate was higher than those, who received HAART for one year or more, — 23,8% (39/164) and 10,5% (6/57), respectively (table 3).

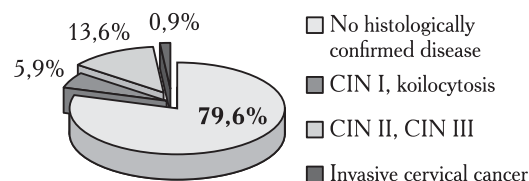


Figure 1.

Table 3. Structure of cervical diseases associated with HPV in HIV-infected women, depending on the duration of the usage of HAART

Study group Characteristic of cervical tissue	HIV-infected women with HR- HPV, receiving HAART less than 1 year or without HIV-infection treatment, n=164		HIV-infected women with HR-HPV, receiving HAART for 1 year or more, n=57	
	n	%	n	%
No histologically confirmed disease	125	76,2*	51	89,5
CIN I, koilocytosis	10	6,1	3	5,3
CIN II, CIN III, invasive cervical cancer	29	17,7*	3	5,3

* $p<0,05$ as compared with the group with HAART duration of one year or more.

Conclusions

● The prevalence of HR-HPV among HIV-infected women in St. Petersburg was 72,5%, the most prevalent genotypes were 16, 31, 33, 52, 56; Infection with multiple HR-HPV types was detected in 68,8% of case subjects with HIV/HPV co-infection.

● In HIV-infected women with HPV in 64,2% cases the types of HR-HPV are detected again during the observation period of 12–17 months.

● The frequency of infection by HR-HPV types in HIV-positive women does not depend on the use of HAART and the duration of treatment. Whereas the identification of CIN II, CIN III and invasive cervical cancer in HIV-infected women with HPV depends on the duration of HAART — the incidence of these diseases is 3 times lower in women receiving HAART for more than one year, in comparison with those who did not receive treatment or less of its duration.

MALIGNANCIES IN HIV-INFECTED PATIENTS

Nekrasova A., Popova M., Mikhaylova O., Mikhaylova N., Rassokhin V., Belyakov N.

First Pavlov St. Petersburg State Medical University (Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation)

INTRODUCTION

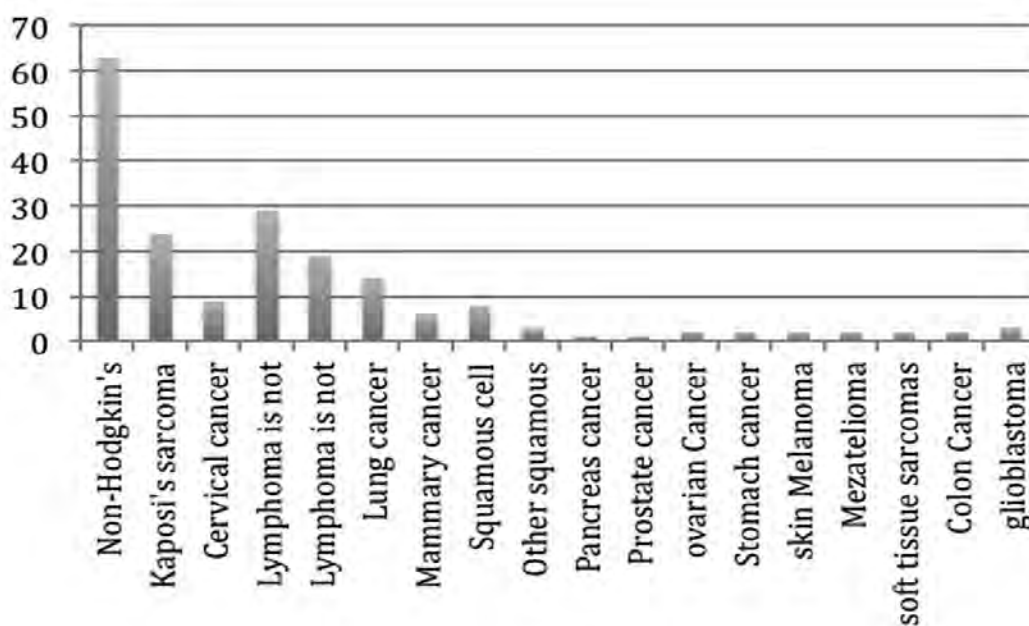
HIV-infected patients belong to higher risk patient group prone to malignancies development. Malignancy related mortality ranks second after random causes when antiretroviral therapy is implemented. Issues related to cancer care for HIV-infected patients become more and more topical.

The objective of the current study is to define the clinical epidemiological characteristics of HIV-infected patients' malignancies; to evaluate their overall survival rate as well as to look at the factors influencing overall survival and impeding anticancer therapy implementation.

PATIENTS AND METHODS

The research included 192 HIV-infected patients who were diagnosed with cancer at 'St Petersburg Center for HIV and Infectious Diseases Control & Prevention' during the period of 2006–2014 (Graph 1). Analysis has been performed of the initial medical records as well as of the data provided by population-based cancer registries (medical information & analytical center, MIAC).

Median time of the surviving patients ($n=73$) was 2 years 8 months (1 month–13 years), 36% of patients were observed for more than 5 years.



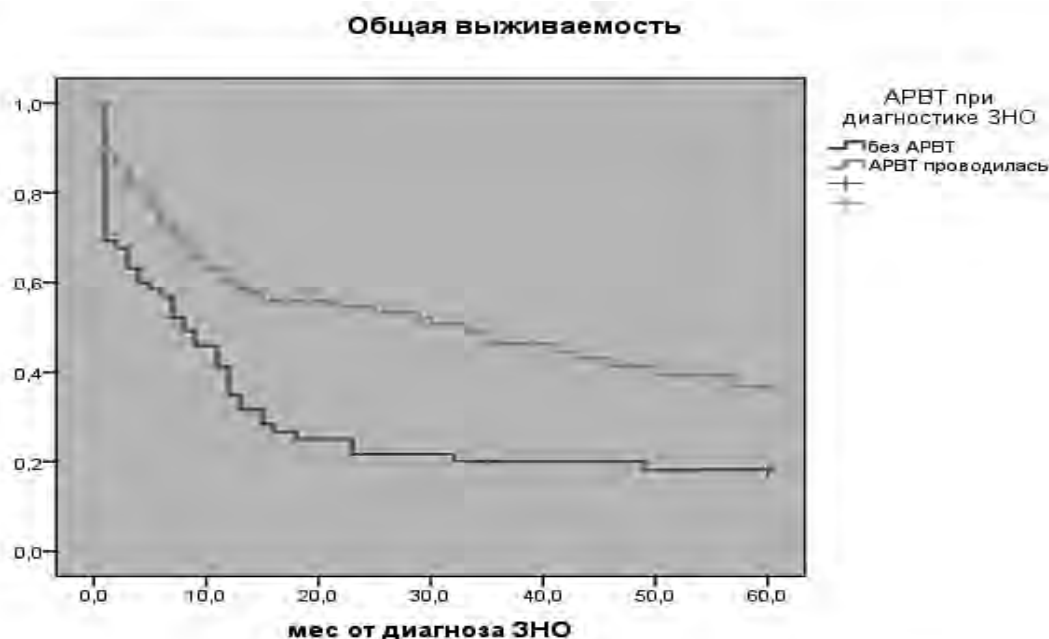
Graph 1. Breakdown of cancer types found in HIV-infected patients, total number of cases.

RESULTS

Average age of patients in the study group was 34 y.o. [17–78], men prevailed in the group — 142 people. 93% of the group had HIV diagnosed prior to cancer detection, 3,1% — received both diagnoses simultaneously. Median HIV infection duration prior to cancer diagnosis was 5 years (3 months–19 years). 95% of patients had their malignancies diagnosed at stages 4B–5 of the HIV infection development (Pokrovskiy V., 2001).

Cancer antiretroviral therapy was given to 9,4% of patients, 7,8% of patients had their viral load level suppressed (abundance of mRNA less than 50 copies/ml); median level for CD4-lymphocytes amounted to 100 cell/mm³ [1–1184] and 79,2% of patients had their CD4-lymphocytes' level below 250 cell/mm³.

Cancer types breakdown, the most frequent of which was malignant lymphadenoma, is presented in graph 1 ($n=111$, 58%). The 4th stage of malignant tumour (TNM, Ann Arbor) was diagnosed in 80% of patients; can-



Graph 2. Overall HIV-infected patients' survival rate during 5 years from cancer diagnosis in relation to antiretroviral therapy prescription.

cer complications (bleeding, cachexia, pain syndrome, ascities, pleuritis) were discovered in 15,1%; 6,8% of patients had more than 3.

57,3% of all patients collectively had been in condition restricting the implementation of the anticancer treatment: CD4-lymphocytes level below 50 cell/mm³ — 28,6%, difficult opportunistic infection complications with cerebral affection — 28,6%, lungs — 23%, TB in active stage — 12%, white cells blood count — less than 1000 cell/mm³ — 3%, thrombocytopenia stage 4 (less than 20 thousand/mkl) — 2,6%. 14% of patients suffered from drug and alcohol addiction syndrome (stage of active consumption).

Overall survival rate of HIV-infected patients during 1 year from the moment of cancer diagnosis amounted to 55%, and it was 39% for the period of 5 years. The factors affecting overall 5-years' survival period were difficult opportunistic infections with cerebral affection (20% vs 47%, $p < 0,001$) as well as lungs affection (17% vs 46%, $p < 0,001$).

Such factors as duration of HIV infection prior to cancer diagnosis, CD4-lymphocytes level (less than 50 and 250 cell/mm³), HIV RNA (more than 400 and less than 50 copies/ml), and appearance of co-infections (EBV, CMV, hepatitis types B and C) did not influence the 5 years survival rate. The prescription of antiretroviral therapy in cancer diagnosis cases improved the 5 years overall survival rate (49% vs 20%, $p < 0,001$), see Graph 2.

CONCLUSIONS

The most frequent malignancy types for HIV-infected patients are lymphomas (58%). The majority of malignancies were diagnosed at its advanced stages (80%). 93% of patients had HIV infection diagnosed prior to cancer detection, and it was only 9,4% of patients who received antiretroviral therapy treatment. More than a half of studied patients were in condition restricting anticancer treatment introduction (57,3%). HIV-infected patients' overall survival rate in the run of 5 years from the moment of cancer diagnosis was 39%. Antiretroviral therapy treatment in case of cancer diagnosis presents the only statistically significant factor improving on patients overall 5 years survival rate.

RISK OF OVERDOSE AND HIV DISEASE PROGRESSION IN OPIOID DEPENDENT INDIVIDUALS RECEIVING ANTIRETROVIRAL THERAPY AND PREVENTIVE NALTREXONE TREATMENT

V. Palatkin, E. Blokhina, T. Yaroslavtseva, M. Vetrova, E. Zvartau, E. M. Krupitsky
First Pavlov State Medical University of St.Petersburg, Russia

INTRODUCTION

- Drug overdose is a common cause of non-AIDS death among people with HIV and the leading cause of death for people who inject drugs.
- People who use drugs have a 74% greater risk of overdose if they are HIV-infected compared with their counterparts who are not HIV-infected.

Risk factors for opioid overdose:

- Opioid availability (both illicit and prescribed)
- Combination of opioids and other psychoactive substances (especially alcohol and benzodiazepines)
- Reduced tolerance due to a recent period of abstinence (particularly when enforced, such as in a period of incarceration)

Risk factors for opioid overdose among people with HIV:

- abnormal liver function or pulmonary problems
- poor physical health
- medical complications from injecting
- reduction in CD4+ cell counts

SPECIFIC AIM:

to evaluate impact of HIV disease progression and naltrexone treatment on frequency of opioid overdoses among hiv infected people who inject drugs (PWID).

METHODS

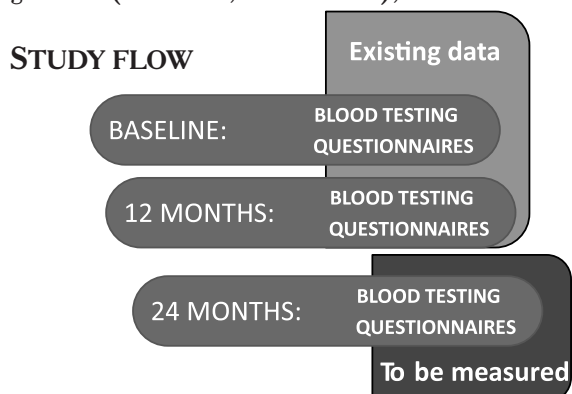
We plan to enroll 400 HIV-positive opioid dependent patients who have completed one of two recent RCT: LINC (Linking Infectious and Narcology Care) and HAART (Adherence to HIV Therapy in Heroin Addicts: Oral vs. Extended Release Naltrexone).

PATIENTS CHARACTERISTIC

	LINC (n=200)	HAART (n=200)
ART 12 MOSHIV	Yes	Yes
ART 12 MOS	No	Yes
Naltrexone 12MOS	No	Yes

Outcomes:

The primary outcome is number of opioid overdoses (ASI scale). Independent variables are HIV disease progression (viral load, CD4 count), ART adherence, naltrexone adherence/



Significance: This study will evaluate whether HIV disease progression is a risk factor of opioid overdose among HIV infected PWID.

Innovation: Simultaneous effect of HIV disease progression and naltrexone treatment on frequency of opioid overdoses among HIV infected is under-studied

ANALYSIS OF COMORBIDITIES IN HIV INFECTION

V. V. Rassokhin, N. A. Belyakov, S. A. Buzunova

Department of socially-significant infectious diseases First Pavlov State Medical University
of St. Petersburg SPb Center AIDS, St. Petersburg, Russia

Objectives. The aim of the study was to investigate the co-morbidity and metabolic changes in Russian HIV patients older than 40 years

Methods. We conducted cross-Sectional study with analysis of medical records of 589 HIV-infected patients from different regions (St. Petersburg, Rostov, Novosibirsk). Inclusion criteria: age over 40 years, receiving HAART.

We estimated metabolic parameters, 10-year risk of fatal cardiovascular disease (with use of SCORE scale), glomerular filtration rate, 10-year risk of fracture (FRAX).

We perform bivariate analysis to indicate factors associated with co-morbidities and failed viral load suppression.

Table 1. Characteristics of the patients

Indicator	Value
Women (%)	46
Age (mean, years)	52
Men (%)	54
Age (mean, years)	51
Viral load <40 copies/ml (%)	81
Viral load >40 copies/ml (%)	19
CD4>350 cells/mcl, n (%)	64
CD4<350 cells/mcl, n (%)	36

Table 2. Treatment characteristics

Indicator	Value
Duration of HAART (mean, years)	4,9
Used ARV	NNRTI-43%, IP-48%, II (raltegravir)-9%, Fusion inhibitors (enfuvirtide) — 2%, CCR5 antagonist (maraviroc) — 0,1%
Viral load <40 copies/ml (%)	81
Viral load >40 copies/ml (%)	19
CD4>350 cells/mcl, n (%)	64
CD4<350 cells/mcl, n (%)	36

Results. In the group of HIV-infected patients over 40 years high prevalence of cardiovascular diseases, metabolic disorders, diseases of the gastrointestinal tract was determined (Figure 1).

In 20% there is a high (5–10%) and very high risk (>10%) of fatal cardiovascular disease within 10 years.

Results of bivariate analysis

Detectable viral load in patients on HAART were associated with less duration of HAART (mean 4.87 years vs. 5.9 years).

Rate of detectable viral load in patients received non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in scheme were 1.27 times that of patients received protease inhibitor and 3.37 times that of patients received integrase inhibitor (raltegravir).

Compared to patients who did not take alcohol, there is a 1.78-fold increased risk of detectable viral load on HAART among patients, who take alcohol and 1.92-fold increased risk of arterial hypertension diagnosis ($p < 0.05$).

A high prevalence of patients (37%) regularly taking medications for correction of comorbidities in addition to HAART (Figure 2) makes drug interactions a highly actual problem.

High prevalence of patients with high risk of fracture within 10 year (24%) makes osteoporosis a serious problem that reduces the ability to work and quality of life of people living with HIV (Figure 3).

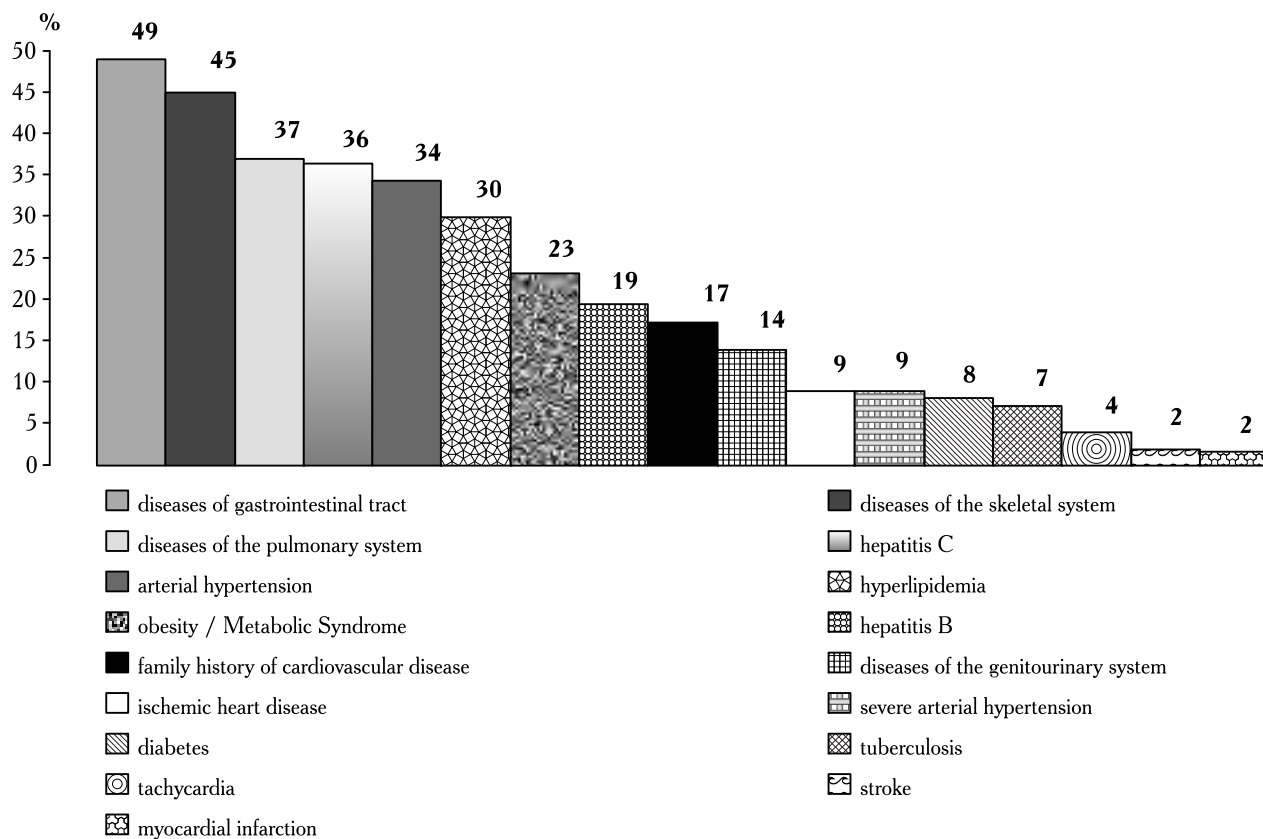


Figure 1. Anamnesis history of HIV patients (N=589 patients) (Prevalence).

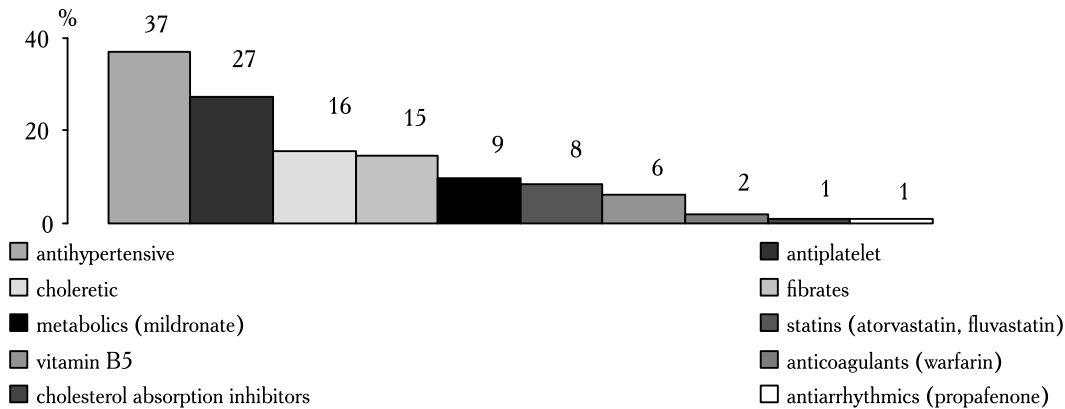


Figure 2. Prevalence of patients, receiving medications to reduce the risk of cardiovascular disease.

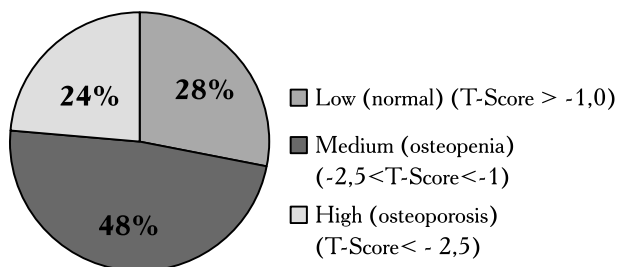


Figure 3. Evaluation of the 10-year risk of fracture (FRAX) in HIV-infected patients.

CONCLUSION

High coverage of HAART of patients with HIV at this stage does not mean control of HIV replication and immunosuppression. It is not enough to evaluate HIV RNA and CD4-lymphocytes in the assessing of HAART effectiveness. The health status of a patient, risk factors for the development of comorbidities should be taken into consideration. A high risk of cardiovascular disease and the presence of low bone mineral density in HIV-positive patients make it necessary to optimize HAART

with the inclusion of modern, safe medications and appointment of additional measures of prevention and treatment.

A high prevalence of smoking and alcohol abuse motivate physicians to work on improvement of the patient's lifestyle.

EPSTEIN-BARR VIRUS VIRAL LOAD IN HIV-ASSOCIATED LYMPHOMAS

^{1,2,3}Touyana Semenova, ^{2,3}Raphaële Germe, ^{2,3}Julien Lupo, ¹Alexandr Botvinkin, ^{2,3}Patrice Morand
and Scientific Committee ANRS CO16 Lymphovir Cohort

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

²IBS, UMR 5075 CEA-CNRS-Univ. Grenoble Alpes, Grenoble, France

³Department of Virology, Grenoble University Hospital, Univ. Grenoble-Alpes, Grenoble, France

INTRODUCTION

HIV is associated with damage of Epstein-Barr virus (EBV) viral setpoint by developing cell immunosuppression, thereby contributes to the EBV reactivation.

Loss of EBV infection control results to increased population of EBV infected B lymphocytes → development of lymphoproliferative disorders (1).

EBV viral load (VL) has been studied as biomarker in EBV+ non HIV associated lymphomas and HIV-NHLs. In HIV associated lymphoma EBV viral load is higher than in control group and associated with an increased risk of developing lymphoma (3, 4, 5).

The aim of this study is characterization of viral load in HIV-LNH/LH.

MATERIAL AND METHODS

147 patients between 2008 and 2014 (ANRS CO-16 Lymphovir Cohort) (2):

59 HIV-positive Hodgkin lymphoma (HIV-HL),

86 HIV-positive non Hodgkin lymphoma (HIV-NHL)

2 HIV-NHL+ HL

Principal investigators: Caroline Besson and Dominique Costagliola

DNA isolation: 200 µl of whole blood (WB) or plasma using MagNA Pure LC instrument (DNA Isolation kit, Roche Diagnostics) or NucliSENS easyMAG instrument (Biomérieux)

Real time PCR:

Kit: EBV R-gene™ Quantification Kit® (Biomérieux)

Amplification: Light Cycler 480 (Roche Diagnostics)

Expression: number of EBV DNA copies by mL of sample

Sensitivity: 200 viral copies/mL The cutoff of 200 viral copies/mL = EBV DNA load as + or -.

RESULTS

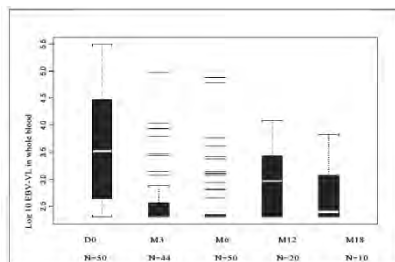


Fig. 2. Evolution of LNHL EBV-VL in whole blood, detection threshold 200 copies/ml

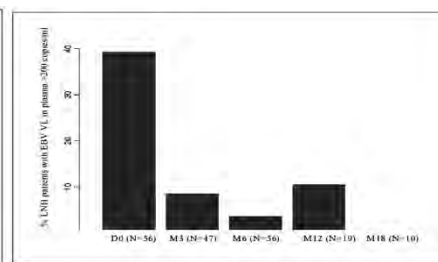


Fig. 3. Percentage of LNHL patients with EBV-VL in plasma >200 copies/ml

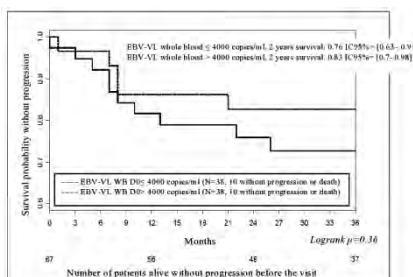


Fig. 4. Survival probability without progression LNHL

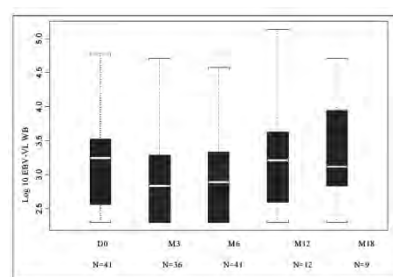


Fig. 5. Evolution of LH EBV-VL in whole blood, detection threshold 200 copies/ml

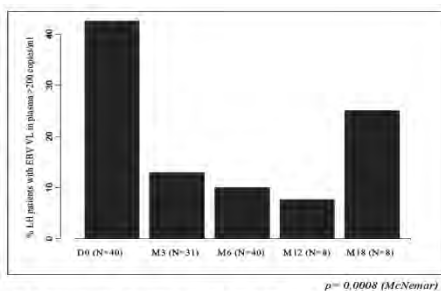


Fig.6. Percentage of LH patients with EBV-VL in plasma >200 copies/ml

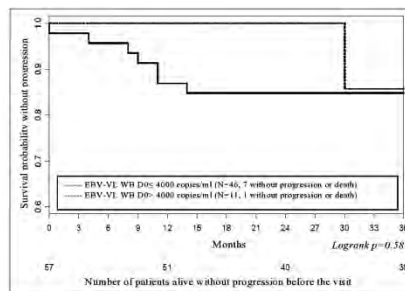


Fig.7. Survival probability without progression LH

DISCUSSION

- No correlation between EBV-VL and survival without progression HIV-LH/LNH.
- EBV DNA was more often detected in WB, than in plasma.
- EBV DNA viral load declined significantly in plasma but not in WB → clearance of cell-free
- EBV DNA from the tumor?
- Plasma could be more adapted to monitor HIV-LNH/HV.

CONCLUSION

Both HIV and EBV (and not only EBV alone) act as cofactors in lymphomagenesis.

References:

1. Moses A, Nelson J, Bagby GC. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. *Blood*. 1998; 91 (5): 1479-1495
2. Besson C, Lancar R, Prevot S and al. High risk features contrast with favorable outcomes in HIV-associated Hodgkin Lymphoma in the Modern cART Era, ANRS CO16 LYMPHOVIR Cohort. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (9): 1469-1475.
3. Leruez-Ville M, Seng R, Morand P, and al. Blood Epstein-Barr virus DNA load and risk of progression to AIDS-related systemic B lymphoma. *HIV Med*. 2012; 13 (8): 479-87.
4. Fan H, Kim SC, Chima CO, and al. Epstein-Barr viral load as a marker of lymphoma in AIDS patients. *J. Med. Virol*. 2005; 75: 59-69.
5. Amiel C, Legoff J, Lescure FX, and al. Epstein-Barr virus load in whole blood correlates with HIV surrogate markers and lymphoma: a French National Cross-Sectional Study. *J. Acquir Immune Defic Syndr*. 2009; 50(4): 427-429.

SOME ASPECTS OF THE HIV REPLICATION INHIBITORS DESIGN: DEPOT FORMS AND NEW ACYCLIC NUCLEOTIDE ANALOGUES

Pavel N. Solyeu, Maxim V. Yasko, Inna L. Karpenko, Marina K. Kukhanova
Engelhardt Institute of Molecular Biology; 32 Vavilov St., 119991 Moscow, Russia

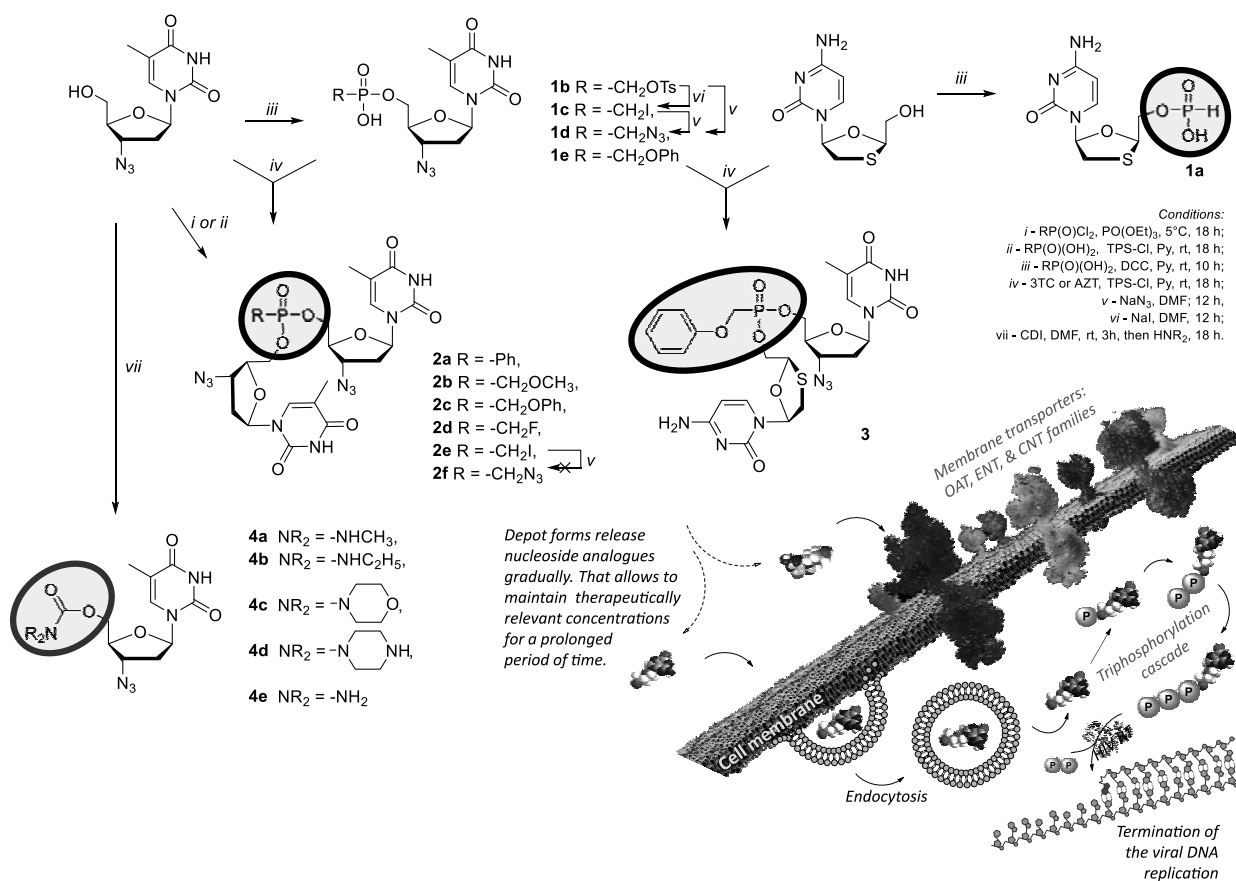
Depot forms of AZT and 3TC

There are about 30 currently used drugs against HIV. Since the first-in-class anti-HIV drug 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) approval for treatment of HIV, nucleoside and nucleotide analogues have gained much attention, even now, with new classes of antivirals found. This conservative therapy is the most affordable; currently used drugs offer such pharmaceutical benefits as good water solubility, inexpensive synthesis, thoroughly studied mechanisms of action and resistance.

Nevertheless, the topic of the past 30 years is to make nucleosides and nucleotides less toxic in the long-term treatment, that is why prodrug and depot-form approaches have been developed.

We synthesized two types of prodrugs based on phosphonate and carbamate derivatives and tested them in cell cultures and animal models. The compounds revealed lower toxicity compared to AZT and L-2,'3'-dideoxy-3'-thiacytidine (3TC).

Phosphonates are stable for more than a day in pH 4.5–7, but in human blood serum some of them noticeably vary.

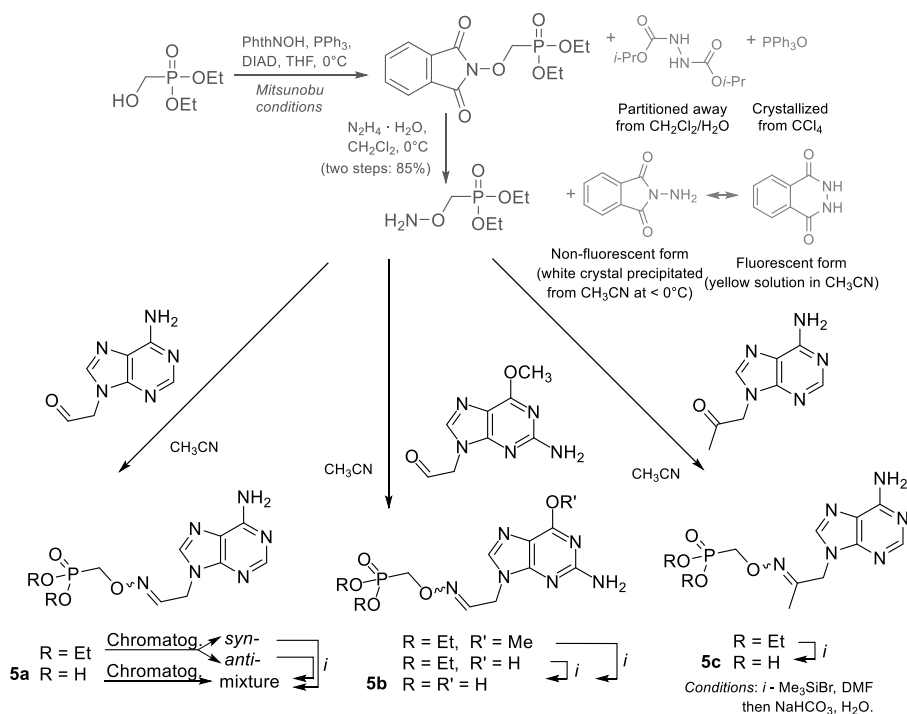


Acyclic nucleotide analogues

Phosphonate moiety is a useful bypass of the limiting first phosphorylation step, besides, it does not undergo enzymatic hydrolysis as natural phosphates do. The problem of a selective phosphonate attachment may be solved by the "click"-reaction with carbonyl group forming the oximes.

In our recent study, diethyl aminoxyethylphosphonate served as an accessible and easy-coupling phosphonate fragment. We designed and tested several new oximecontaining acyclic nucleotide analogues.

More often than not, several viruses occur in an HIV-infected patient simultaneously, e.g., over 80% of patients suffer from herpes and other virus-induced infections. Search for substances with combined activity against different types of viruses is important.



Antiviral properties and pharmacokinetics

	Compound	in CEM-SS cell line		in MT-4 cells		$T_{1/2}^4$, h
		EC_{50}^1 , μM	CC_{50}^2 , μM	SI^3	$T_{1/2}^4$, h	
	2a Ph-P(O)(AZT) ₂	10	33	3.3	>24	
	2b $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{-P(O)(AZT)}_2$	0.68	31	46	>24	
	2c $\text{PhOCH}_2\text{-P(O)(AZT)}_2$	0.25	37	148	>24	
	2d $\text{FCH}_2\text{-P(O)(AZT)}_2$	0.015	29	1933	0.78	
	2e $\text{ICH}_2\text{-P(O)(AZT)}_2$	11	39	3.5	>24	
	2f $\text{N}_3\text{CH}_2\text{-P(O)(AZT)}_2$	0.18	24.5	136	12	
	3 PhOCH ₂ -P(O)(AZT)(3TC)	0.24	60	250	21	
	AZT 3'-azido-3'-deoxythymidine	0.037	142	3837	>24	
	Nikavir® (H-P(O)(AZT)(OH))	0.131	185	1405	6	
	3TC L-2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine	0.44	43.6	100	>24	
	1a H-P(O)(3TC)(OH)	3.4	>3410	>1000	>24	
	1b $\text{FCH}_2\text{-P(O)(AZT)(OH)}$	3.32	>500	>150	>24	
	1c $\text{ICH}_2\text{-P(O)(AZT)(OH)}$	20.6	>500	>24	>24	
	1d $\text{N}_3\text{CH}_2\text{-P(O)(AZT)(OH)}$	4.64	>500	>107	>24	
	4a $\text{CH}_3\text{-NHC(O)(AZT)}$	50	>6000	>120	>24	
	4b $\text{C}_2\text{H}_5\text{-NHC(O)(AZT)}$	45	>6000	>133	>24	
	4c $\text{OC}_6\text{H}_5\text{-N-C(O)(AZT)}$	35	>6000	>171	>24	
	4d $\text{HNC}_4\text{H}_8\text{-N-C(O)(AZT)}$	20	>6000	>300	>24	
	4e $\text{NH}_2\text{-C(O)(AZT)}$	3.2	>6000	>1875	>24	
	AZT 3'-azido-3'-deoxythymidine	0.037	80	2300	>24	
	Nikavir® (H-P(O)(AZT)(OH))	0.29	648	2240	>24	

Compound	HIV-1 (in MT-4)		HSV-1 (L ₂ * and L ₂ /R*) (in Vero E6)		HCV (replicon in Huh7)		
	EC_{50} , μM	CC_{50} , μM	* EC_{50} , μM	# EC_{50} , μM	CC_{50} , μM	EC_{50} , μM	CC_{50} , μM
5a 9-[2-[(phosphonomethyl)oximino]ethyl]adenine	57	>1000	354	354	>708	52	173
5b 9-[2-[(phosphonomethyl)oximino]ethyl]guanine	85	>1000	>300	n/a	>800	>300	480
5c 9-[2-[(phosphonomethyl)oximino]propyl]adenine	100	>1000	>300	n/a	>800	>300	973
PMEA 9-(2-phosphonomethoxyethyl)-adenine	2	>227	35	35	>1133	52	n/a
Acyclovir 9-(2-hydroxyethylmethyl)-guanine	n/a	n/a	1.7	>1778	>1778	n/a	n/a

¹ EC_{50} – concentration required to inhibit 50% of viral replication; ² CC_{50} – concentration required to inhibit 50% of cell growth; ³ SI – selectivity index; ⁴ $T_{1/2}$ – half-life in human blood serum. We thank our colleagues from D.I. Ivanovsky Institute of Virology for testing antiviral activity of the compounds: Ludmila B. Kalina, Dmitry N. Nosik, Eduard V. Karamov, Valeria L. Andronova and Alla A. Kusch.

Conclusions

- We assume, the leading anti-HIV activity of **2d** may be explained by its fast hydrolysis to the parent nucleoside.
- New strategy for synthesis of phosphonates was applied for acyclic nucleotide analogues which demonstrated activity against several type of human viruses.
- Depot forms can significantly decrease the toxicity of the parent nucleoside and provide prolonged drug release *in vivo*.

EXAMINATION OF INFLAMMATORY MARKERS IN HIV-INFECTED PERSON WITH HEAVY ALCOHOL CONSUMPTION

¹T.Yaroslavtseva, ¹E.Blokhina, ^{1,2}E.M.Krupitsky, ³Kaku So-Armah, ⁴N. Gnatienco, ¹V.Palatkin, ¹O.Toussova, ¹M.Vetrova, ³D.M.Cheng, ^{3,4}J.H.Samet, ⁵Matt Freiberg, ¹E.E.Zvartau, ¹D.A.Lioznov

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

²St. Petersburg Bekhterev Research Psychoneurological Institute, Russia;

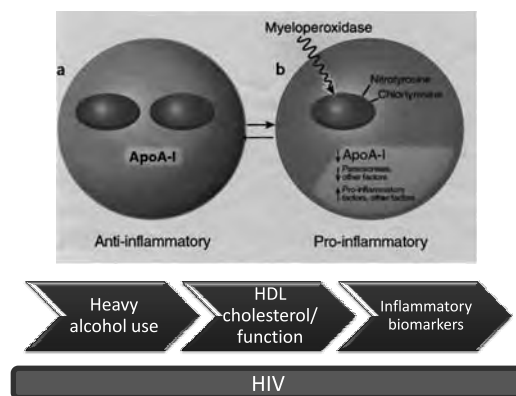
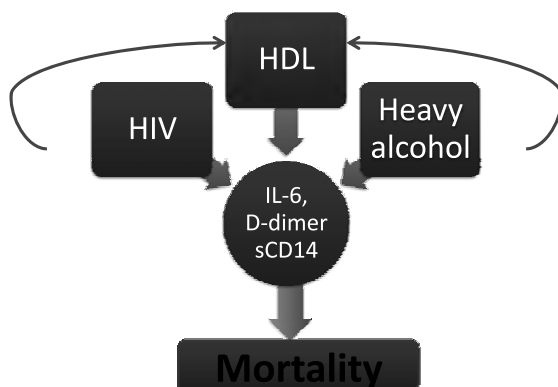
³Boston University, USA;

⁴Boston Medical Center, USA;

⁵Vanderbilt University, Nashville, USA

Background

- Inflammation (IL-6), altered coagulation (D-dimer) and monocyte activation (sCD14).
 - Increased in HIV.
 - Disrupted with heavy alcohol use.
 - Associated with mortality.
- High density lipoproteins (HDL) have immuno-modulatory effects.
- HIV decreases HDL cholesterol.
 - HDL cholesterol not fully restored with antiretroviral therapy.
- Moderate alcohol intake increases HDL cholesterol.



- HDL immuno-modulation.
 - Anti-inflammatory potential.
 - Anti-oxidative properties.
 - Reduce cytokines that drive immune cell adhesion.
 - Pro-inflammatory potential.

Aims

1. To assess the combined effect of HIV infection and heavy alcohol use on HDL cholesterol levels:
 - Before antiretroviral therapy initiation;
 - After antiretroviral therapy initiation.
2. To assess whether HDL particle properties (cholesterol content, functionality) are associated with biomarkers of inflammation, altered coagulation, monocyte activation, cell adhesion among HIV infected recent drinkers.
3. To assess whether HDL cholesterol or HDL function mediates the association between heavy alcohol use and with biomarkers of inflammation, altered coagulation, monocyte activation, and cell adhesion among HIV+ recent drinkers.

Significance

This study will elucidate whether HDL dysfunction is an important driver of inflammation among HIV infected recent drinkers.

Innovation

Novel:

- Measuring HDL functionality using a cell-free assay.
- Simultaneous effect of HIV and alcohol on HDL functionality in HAART naïve people is under-studied.

- The effect of HDL functionality on immuno-modulation in the context of HIV and alcohol use is under-studied.

HDL function

- Cell free assay.
- Dihydrorhodamine 123 (DHR):
 - Fluorometric;
 - Measures oxidative potential of HDL.

Russia ARCH (N=351)

Inclusion criteria:

- Age 18–70 years old;
- HIV-infected;
- Alcohol consumption;
- Not on ART at the time of enrollment;
- Provision of contact information for two contacts to assist with follow-up;
- Possession of a home or mobile phone.

Exclusion criteria:

- Not fluent in Russian;
- Cognitive impairment resulting in inability to provide informed consent.

Study design

Alcohol Use

- TLFB (30 days)
- AUDIT (6 months)
- Peth (Phosphatidylethanol)



Russia ARCH: Existing Data

Study time point	Completed n (%)	Blood Specimen collection	Dried Blood spot	AUDIT TLFB
Baseline	360 (100)	✓	✓	✓
12 months	240 (66.7)	✓	✓	✓
24 months	105 (29.2)	✓	✓	✓

Russia ARCH: New Data to be Measured

Study time point	Inflammatory markers	HDL Function	PEth (alcohol bio marker)
Baseline	✓	✓	✓
6 months	✓	✓	✓
12 months	✓	✓	✓

BIOMARKER	FUNCTION
IL-6	(Interleukin-6) Systemic inflammation
sCD14	(Soluble CD14) Monocyte activation
D-dimer	Altered coagulation
MCP-1	(Monocyte chemoattractant protein-1) Regulates migration and infiltration of monocytes/macrophages
sVCAM-1	(Soluble vascular cell adhesion molecule- 1) Mediates leukocyte binding to endothelium

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 подрисовочные подписи без сокращений и дублироваться в тексте. При включении в публикацию растровой графики (сканированных, цифровых снимков, снимков с экрана мониторов и т. п.) предпочтение отдается рисункам с размером меньшей стороны не менее 5 см (640 пикселей), в форматах pdf, tiff, jpeg (максимальное качество).
6. Библиографический список.
 - 6.1. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами.
 - 6.2. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно.
 - 6.3. Библиографический список оформляют в соответствии с действующим ГОСТом, указываются все авторы цитируемых работ.
 - 6.4. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки. Не следует включать в список литературы диссертации.
- 6.5. Примеры:
 1. *Ткаченко Б. И.* Физиология человека. — СПб.: Наука, 2000. — 400 с.
 2. *Шабанов П. Д.* Механизмы лекарственной зависимости // Мед. акад. вестн. — 2001. — Т. I, № 1. — С. 27–35.
 3. *Лебедев А. А.* Поведенческие эффекты алапидина у крыс-изолянтов // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. — СПб.: Питер, 2000. — С. 56–78.
7. Данные об авторах статьи должны включать следующие сведения: фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города и страны, адрес для переписки и номер телефона для связи, e-mail.
8. Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной Фармакопее, единицы физических величин — системе единиц СИ.
9. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.
10. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление, издание, распространение и доведение до всеобщего сведения публикаций, а также включение журнала в различные базы данных и информационные системы. При перепечатке статьи или ее части ссылка на журнал обязательна.
11. Редакция высылает авторам 1 копию журнала, в котором опубликована статья.
12. Редакция не выплачивает гонорара за статьи и не взимает плату за опубликование рукописей.
13. Журнал публикует рекламу по профилю журнала в виде отдельных рекламных модулей, статей, содержащих коммерческую информацию по профилю журнала с указанием «Публикуется на правах рекламы». Размещение рекламы в журнале платное. Объем помещения рекламной информации в журнале ограничен.
14. Материалы следует направлять ответственному секретарю Александру Валентиновичу Дмитриеву. Адрес: Санкт-Петербург, 197022, Каменноостровский пр., д. 71, СЗО РАМН, электронная почта: medicalacfdemicjournal@gmail.com, admitriev10@yandex.ru.

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

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

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

Медицинский академический журнал

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

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов

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



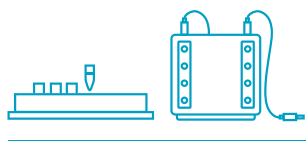
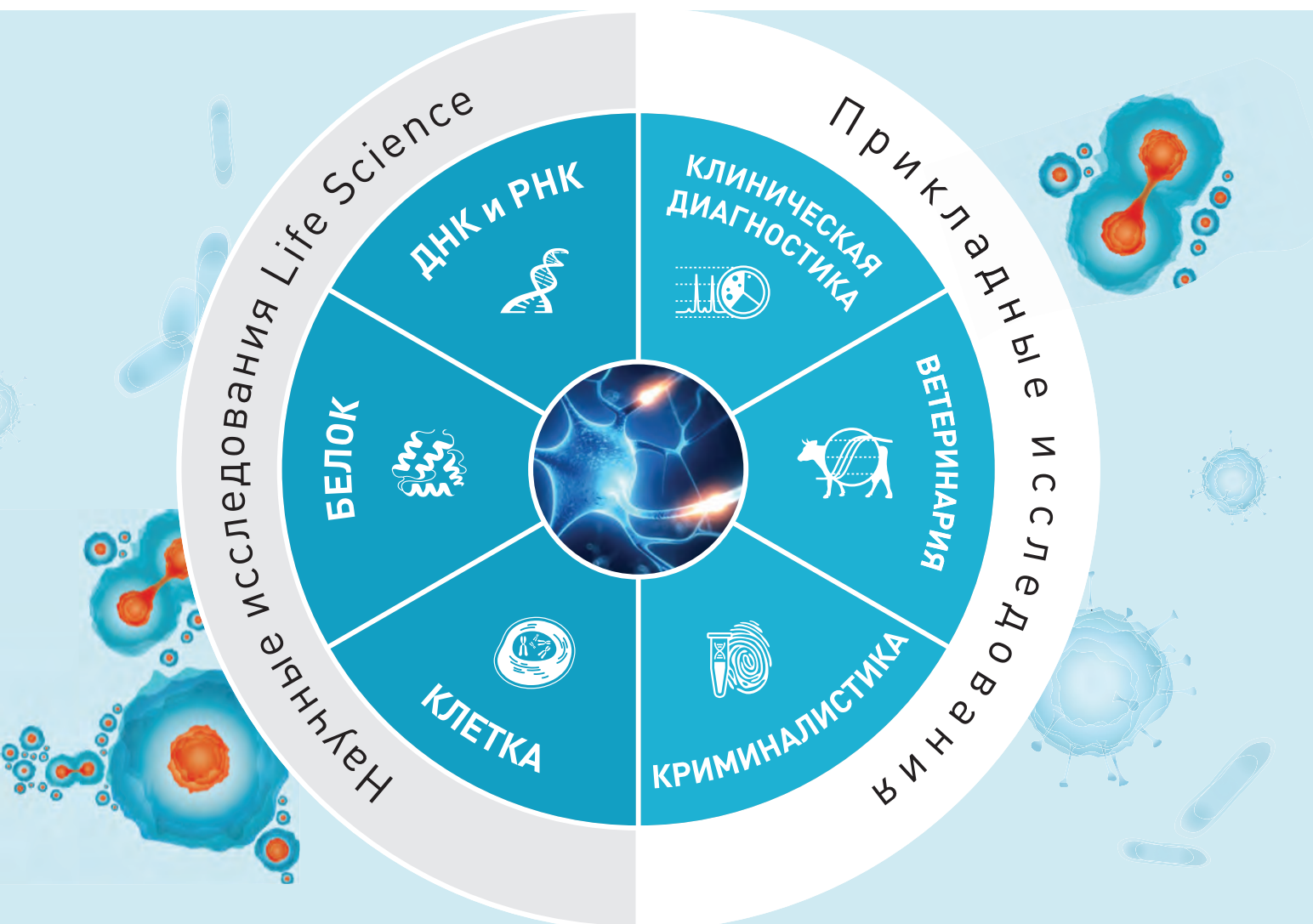
ООО «ЛабТэк Лтд»

191186, г. Санкт-Петербург, а/я 238
Тел.: (812) 313-0203, факс: (812) 313-0204
www.labtech.su / labtech@labtech.su



Компания Хеликон обеспечивает полный рабочий процесс необходимым оборудованием и расходными материалами для молекулярной и клеточной биологии и прикладных исследований.

ДЕЛАЕМ ВОЗМОЖНОЙ РАБОТУ ЛАБОРАТОРИЙ В РОССИИ НА МИРОВОМ УРОВНЕ



ООО «Компания Хеликон» поставляет передовые решения ведущих мировых брендов и производит лабораторное оборудование для молекулярной биологии.

Подробнее на сайте www.helicon.ru



ДОСТАВКА



ОБУЧЕНИЕ



**СЕРВИСНОЕ
ОБСЛУЖИВАНИЕ**



**МЕТОДИЧЕСКАЯ
ПОДДЕРЖКА**

Центральный офис:

119991 г. Москва, Ленинские Горы, МГУ, д. 1, стр. 40
Тел. 8 (800) 770-71-21 Факс +7 (495) 930-00-84
mail@helicon.ru

www.helicon.ru

Представительство в Сибирском регионе:

630090 г. Новосибирск, ул. Инженерная, 28
Тел. +7 (383) 207-84-85, novosibirsk@helicon.ru

Представительство в Северо-Западном Регионе:

195267 г. Санкт-Петербург, ул. Ушинского, д. 5, корп. 2, лит. А, пом. 1-Н
Тел. +7 (812) 244-85-52, spb@helicon.ru

Представительство в Приволжском регионе:

420107 г. Казань, ул. Университетская, д. 22, оф. 107
Тел. +7 (843) 202-33-37, volga@helicon.ru

Представительство в Южном регионе:

344116 г. Ростов-на-Дону, ул. 2-ая Володарская, д. 76/23а
Тел. +7 (863) 294-87-66, rostov@helicon.ru