

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 15
2015 № 4

ISSN 1608-4101



МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

ТОМ 15

2015

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

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

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

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

Ответственный секретарь:
доктор биологических наук *А. В. Дмитриев*



Адрес: 197022, Санкт-Петербург, Каменноостровский пр., д. 71,
Северо-Западное отделение Российской академии наук,
Редколлегия журнала «Медицинский академический журнал»
Тел.: (812) 407-83-43; факс: (812) 407-83-37

e-mail: medicalacademicjournal@gmail.com; infeklcijaids@gmail.com

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

Редакционная коллегия

Э. К. Айламазян — академик РАН, Санкт-Петербург
С. Ф. Багненко — академик РАН, Санкт-Петербург
В. Б. Васильев — профессор, Санкт-Петербург
В. Р. Вебер — член-корреспондент РАН, Великий Новгород
И. П. Дуданов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
С. А. Кетлинский — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Ю. В. Лобзин — академик РАН, Санкт-Петербург
В. И. Мазуров — академик РАН, Санкт-Петербург
Н. А. Майстренко — академик РАН, Санкт-Петербург
А. О. Марьяндышев — член-корреспондент РАН, Архангельск
А. С. Симбирцев — профессор, Санкт-Петербург
А. Г. Софронов — профессор, Санкт-Петербург
А. Н. Суворов — профессор, Санкт-Петербург
А. А. Тотолян — академик РАН, Санкт-Петербург
Т. Н. Трофимова — профессор, Санкт-Петербург
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
О. И. Киселев — академик РАН, Санкт-Петербург
Е. А. Корнева — академик РАН, Санкт-Петербург
С. В. Лобзин — профессор, Санкт-Петербург
В. А. Медик — член-корреспондент РАН, Великий Новгород
М. М. Одинак — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Л. В. Поташов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Н. С. Сапронов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
А. А. Скоромец — академик РАН, Санкт-Петербург
П. И. Сидоров — академик РАН, Архангельск
С. А. Симбирцев — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Р. М. Тихилов — профессор, Санкт-Петербург
П. Д. Шабанов — профессор, Санкт-Петербург
А. В. Шабров — академик РАН, Санкт-Петербург
Е. В. Шляхто — академик РАН, Санкт-Петербург
В. Х. Хавинсон — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург
Н. А. Яицкий — академик РАН, Санкт-Петербург
Ю. К. Янов — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург

MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

№ 4

Vol. 15

2015

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

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

Editor in Chief:

G. A. Sofronov

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Deputy Editor in Chief:

N. A. Belyakov

Full Member of the Russian Academy of Sciences

Executive Secretary:

A. V. Dmitriev

Doctor of Biological Sciences



Address: 197022, St. Petersburg, Kamennooostrovskiy, 71,
North-West Branch of the Russian Academy of Sciences,
Editorial board «Medical academic journal»
Tel.: (812) 407-83-43; fax: (812) 407-83-37

e-mail: medicalacademicjournal@gmail.com; infeklcijaids@gmail.com

Editorial Board

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

Editorial Council

A. G. Baidurashvili — corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
V. S. Baranov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
B. V. Gaidar, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A. M. Granov, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
A. Ya. Grinenko, full member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
O. I. Kiselev, 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 of Sciences, Velikiy Novgorod
M. M. Odinak, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
L. V. Potashov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg
N. S. Saprionov, 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

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

- ПОИСК СПОСОБОВ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННОГО НЕРВА
С ПОМОЩЬЮ НОВЫХ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ7
Е. С. Петрова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА, МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ
И ТРОМБИНА В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ЕГО РОЛЬ В ТЕЧЕНИИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА20
А. В. Соколов, В. А. Костевич, Е. Т. Захарова, Л. Аквасальенте, В. Де Филиппис, В. Б. Васильев
- ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ.
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ31
Т. Н. Трофимова, Е. Г. Бакулина, В. В. Рассохин, академик РАН Н. А. Беляков
- ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
ПО ФОНОВЫМ И РЕАКТИВНЫМ ПАТТЕРНАМ ЭЭГ39
*И. А. Святогор, Н. Л. Гусева, академик РАН Г. А. Софронов, А. Е. Аланичев,
Е. М. Боярская, Н. Г. Зуева, С. В. Ефимов*
- ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ СЛУХОВОЙ СТЕЛОМОЗГОВОЙ ИМПЛАНТАЦИИ
В РОССИИ46
*Ю. К. Янов, И. В. Яковенко, R. Veht, И. В. Королева, С. В. Левин, Д. А. Гуляев, В. Е. Кузовков,
Е. А. Левина, С. А. Кондратьев, С. Б. Сугарова, А. С. Лиленко*
- РОЛЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 1 ТИПА В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ЧЕЛОВЕКА54
П. В. Пигаревский, С. В. Мальцева, В. А. Снегова, Н. Г. Давыдова, О. Г. Яковлева, Р. А. Ворожбит

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИНФЕКЦИИ

- ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ59
*Академик РАН Н. А. Беляков, Д. А. Лиознов, Н. В. Коновалова, С. В. Огурцова,
Ю. С. Светличная, О. В. Пантелева, А. Ю. Ковеленов, Т. Н. Мельникова, Н. А. Холина,
М. Р. Асадуллаев, С. С. Поган, Н. Н. Черкес, Е. С. Попова, Т. А. Сорокина, С. Ю. Семикова,
Н. Д. Салиева, И. Л. Сивачева, А. В. Дедов, В. Н. Носов*
- ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ
H. PYLORI У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ70
Д. А. Лиознов, С. К. Сайфуллина, А. О. Буеверов, Т. Л. Галанкин, С. Л. Николаенко
- ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ДЛЯ ПОДБОРА
ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗИРОВОК И КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ
ПРЕПАРАТОМ 6НР ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ76
Н. В. Сизова, Э. Н. Лисицина, Л. Н. Петрова, К. А. Фадеев, академик РАН Н. А. Беляков

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИДЕИ И ДИСКУССИИ

- СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО МЕНТАЛЬНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА82
Академик РАН П. И. Сидоров
- НАГОТА В ЗЕРКАЛЕ МИРА96
Гр. Г. Хубулава

ХРОНИКА

- ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ЭПИДЕМИИ102
А. С. Бобрешова, В. В. Рассохин

- НЕКРОЛОГ106

CONTENTS

ANALYTICAL REVIEW

- SEARCHING FOR MEANS TO STIMULATE INJURED NERVE REGENERATION
USING NOVEL CELL TECHNOLOGIES7
E. S. Petrova

ORIGINAL ARTICLES

- INTERACTION OF CERULOPLASMIN, MYELOPEROXIDASE AND THROMBIN
IN SYNOVIAL FLUID OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS
AND ITS ROLE IN INFLAMMATORY PROCESS20
*A. V. Sokolov, V. A. Kostevich, E. T. Zakharova, L. Acquasaliente,
V. De Filippis, V. B. Vasyliev*
- BRAIN LESIONS IN HIV PATIENTS: CLINICAL, LABORATORY,
AND RADIOLOGICAL COMPARISONS31
T. N. Trofimova, E. G. Bakulina, V. V. Rassokhin, Academic RAS N. A. Belyakov
- ASSESSING CNS CONDITIONS IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS
BY BACKGROUND AND REACTIVE EEG PATTERNS39
*I. A. Svyatogor, N. L. Guseva, Academic RAS G. A. Sofronov, A. E. Alanichev,
E. M. Boyarskaya, N. G. Zueva, S. V. Efimov*
- THE FIRST EXPERIENCE OF AUDITORY BRAINSTEM IMPLANTATION IN RUSSIA46
*J. K. Janov, I. V. Jakovenko, R. Behr, I. V. Koroleva, S. V. Levin, D. A. Gulaev,
V. E. Kuzovkov, E. A. Levina, S. A. Kondratyev, S. B. Sugarova, A. S. Lilenko*
- THE ROLE OF TYPE 1 MATRIX METALLOPROTEINASE IN DESTABILIZATION
OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN HUMANS54
*P. V. Pigarevsky, S. V. Maltseva, V. A. Snegova, N. G. Davydova,
O. G. Yakovleva, R. A. Vorozhbit*

EPIDEMIOLOGY AND INFECTIONS

- TRENDS IN HIV EPIDEMIC DEVELOPMENT IN THE NORTHWEST
OF THE RUSSIAN FEDERATION59
*Academic RAS N. A. Belyakov, D. A. Lioznov, N. V. Konovalova, S. V. Ogurtsova,
Y. S. Svetlichnaya, O. V. Panteleeva, A. Y. Kovelonov, T. N. Melnikova, N. A. Holina,
M. R. Asadullayev, S. S. Pogan, N. N. Cherkes, E. S. Popova, T. A. Sorokina,
S. Y. Semikova, N. D. Salieva, I. L. Sivacheva, A. V. Dedov, V. N. Nosov*
- THE PROGNOSTIC CRITERIA OF FINDING CONCOMITANT *H. PYLORI*
IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS70
D. A. Lioznov, S. K. Sajfullina, A. O. Bueverov, T. L. Galankin, S. L. Nikolaenko
- HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY FOR SELECTING
THE OPTIMAL DOSAGES AND REGIMENS OF THE DRUG 6HP, ANINHIBITOR
OF REVERSE TRANSCRIPTASE76
N. V. Sizova, Z. N. Lisitsyna, L. N. Petrova, K. A. Fadeev, Academic RAS N. A. Belyakov

ORIGINAL IDEAS AND DISCUSSIONS

- ACQUIRED MENTAL IMMUNODEFICIENCY SYNDROME82
Academic RAS P. I. Sidorov
- NUDITY IN THE MIRROR OF THE WORLD96
G. G. Khubulava

CHRONICLE

- HIV INFECTION AND SOLUTIONS EPIDEMIC102
A. S. Bobreshova, V. V. Rassokhin

- NECROLOGY106

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 611.83:611.018

ПОИСК СПОСОБОВ СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ ПОВРЕЖДЕННОГО НЕРВА С ПОМОЩЬЮ НОВЫХ КЛЕТОЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Е. С. Петрова

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

SEARCHING FOR MEANS TO STIMULATE INJURED NERVE REGENERATION USING NOVEL CELL TECHNOLOGIES

E. S. Petrova

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Е. С. Петрова, 2015 г.

Обзор посвящен актуальной медико-биологической проблеме — разработке современных клеточных технологий, предназначенных для стимуляции восстановления поврежденного нерва. Проведено обобщение результатов собственных исследований, выполненных в последние годы, и данных современной литературы. Проанализированы результаты применения диссоциированных клеток эмбриональных закладок различных органов нервной системы и мезенхимных стволовых клеток для стимуляции регенерации нерва в эксперименте. Подчеркнута необходимость дальнейших фундаментальных исследований с целью выявления закономерностей развития и дифференцировки пересаженных клеток, а также механизмов их влияния на рост нервных волокон реципиента.

Ключевые слова: регенерация, нерв, клеточные технологии.

The review addresses the development of cell technologies designed to stimulate injured nerve regeneration, including original and published results. The experimental use of dissociated cells derived from embryonic primordiums of different neural system organs and of mesenchymal stem cells to stimulate nerve regeneration is discussed. The need for further basic research of grafted cells fate and their effects on recipient's nerve fiber growth is emphasized.

Key words: regeneration, nerve, cell technologies.

Введение. Современные достижения в области молекулярной и клеточной биологии составляют основу для разработки новых экспериментальных подходов к изучению гистогенеза и регенерации нервной ткани. В настоящее время активно осуществляется поиск способов стимуляции репаративных процессов в органах центральной и периферической нервной системы с применением клеточных технологий. Открытие стволовых и прогениторных клеток, обладающих разными потенциями к дифференцировке и свойством вырабатывать биологически активные вещества, способствует развитию этого направления исследований как в теоретической нейробиологии, так и в клинической медицине. В последние годы в отечественной литературе рассмотрению перспектив использования экспериментальных разработок в области клеточных технологий, предназначенных для терапии заболеваний центральной нервной систе-

мы, посвящено несколько обзоров и монографий [1–6]. Как известно, органы периферической нервной системы отличаются от ЦНС своим происхождением, структурой и репаративными потенциями. В настоящее время многими зарубежными исследователями для стимуляции восстановления поврежденных периферических нервных проводников активно ведется поиск новых клеточных технологий с применением стволовых клеток. Исследования в этом направлении проводятся и в нашей стране [7–9].

Следует отметить, что впервые эксперименты по трансплантации в поврежденный нерв эмбриональных закладок ЦНС с целью улучшения его регенерации были выполнены в 1983–1984 гг. [10, 11]. Авторы пересаживали в периферический нерв крыс фрагменты эмбриональных закладок ЦНС, содержащие нейроэпителиальные клетки. В нашей стране исследования по нейротрансплантации

эмбриональных закладок в поврежденный нерв впервые были осуществлены в 90-е годы XX века в Отделе морфологии Института экспериментальной медицины, которым в те годы руководил член-корр. РАМН В. А. Отеллин. Продолжением этих работ явились эксперименты по трансплантации в поврежденный нерв крысы диссоциированных клеток эмбриональных закладок и мультипотентных стромальных клеток костного мозга, которые были выполнены в последние годы.

Цель настоящей работы: обобщение результатов исследований последних лет.

Восстановление поврежденных периферических нервных проводников является важной нейробиологической и медицинской проблемой [12–14]. Ее актуальность обусловлена распространенностью травмирования периферических нервов при ушибах, переломах, разрастании опухолей. При этом традиционные методы лечения травмированных нервных стволов (нейропластика или сшивание) не всегда приводят к их полному функциональному восстановлению. Актуальность проблемы объясняется также недостатком фундаментальных знаний о молекулярных механизмах регенерации нервных волокон, роли микроокружения и трофических факторов в этом процессе.

В настоящее время экспериментальные исследования по этой тематике ведутся в двух направлениях: разрабатываются современные биоинженерные конструкции для соединения сегментов перерезанного нерва и идет поиск клеточных технологий с использованием стволовых клеток (СК), которые, вырабатывая ростовые и трофические факторы, могут стимулировать рост нервных волокон.

Для соединения проксимального и дистального концов поврежденного нерва в ранее проведенных экспериментальных работах часто применялись такие биологические футляры, как, например, фрагменты артерии или вены [15–17]. В последние годы наряду с биологическими кондуитами [18] используются специальные конструкции из биодеградируемых материалов [19–22].

Одним из способов стимуляции регенерации периферических нервных проводников является введение в поврежденный нерв или в конduit СК [23, 24].

Использование стволовых клеток для улучшения восстановления поврежденных нервов (данные литературы). Клеточные элементы, обладающие высокой паракриной активностью, в частности стволовые клетки, широко используются в экспериментальных исследованиях, направленных на улучшение репаративных процессов в патологически измененных органах и тканях. История открытия эмбриональных, региональных и индуцированных

СК, а также их характеристика и свойства представлены в многочисленных обзорах как отечественных, так и зарубежных авторов [25–31]. Различные СК применяются при разработке клеточных технологий для восстановления головного мозга [32–38] и спинного мозга [39–42].

Для стимуляции регенерации травмированных периферических нервных проводников в экспериментальных исследованиях последних пятнадцати лет активно используются различные клеточные элементы: эмбриональные стволовые клетки (ЭСК), мезенхимные стволовые клетки (МСК), нейральные стволовые/прогениторные клетки (НСПК), стволовые клетки волосяных фолликулов, клетки обонятельных структур, миогенные стволовые/прогениторные клетки, СК пульпы зуба и др. Применяются также генетически модифицированные клетки со сверхэкспрессией ростовых факторов [43].

Число исследований с применением ЭСК невелико. Это связано как с этическими проблемами, возникающими при использовании клеток эмбриона человека, так и с риском развития в организме реципиента злокачественных новообразований [29, 37, 44]. Для снижения риска злокачественного перерождения ЭСК разрабатываются специальные протоколы направленной дифференцировки этих клеток [29, 45]. Осуществлена направленная дифференцировка ЭСК человека в шванновские клетки (нейролеммоциты) [46] и в нейральные клетки-предшественники [47]. Такие клетки вводили в поврежденный седалищный нерв крыс. С помощью электрофизиологических методов было показано, что восстановление проводимости нерва при использовании клеточной терапии происходит быстрее, чем в контроле, но не достигает уровня проводимости интактного нерва.

С помощью применения морфометрического анализа регенерирующих аксонов было установлено, что введение в поврежденный нерв или в конduit, соединяющий проксимальный и дистальный сегменты перерезанного нерва, НСПК приводит к улучшению регенерации нерва крыс [48–51]. Считается, что после пересадки в нерв или конduit НСПК могут дифференцироваться в клетки, подобные шванновским. Это заключение было сделано на основании только того факта, что пересаженные клетки экспрессировали свойственные нейролеммоцитам маркеры: S100 и p75 [48]. Показано также, что они могут дифференцироваться в нейроны, экспрессирующие β -III-тубулин, NeuN и глутаматдекарбоксилазу, и в астроциты, содержащие глиальный фибриллярный кислый белок [49]. Для стимуляции регенерации нерва применяют также НСПК, выделенные из мозга взрослых животных. К настоящему време-

ни установлено, что описанные в 60-х годах прошлого века пролиферативные зоны в головном мозге взрослых млекопитающих [52, 53] содержат НСПК [6, 54–58]. Такие НСПК, предварительно помеченные карбоцианиновыми красителями, после введения в хвостовую вену мышей-реципиентов обнаруживались в месте повреждения нерва [59].

Одним из механизмов влияния пересаженных клеток на регенерацию нерва считается выработка ими нейротрофических и ростовых факторов. Доказательством этого может служить тот факт, что трансплантация генетически модифицированных НСПК со сверхэкспрессией трофических факторов (нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), глиального нейротрофического фактора (GDNF) или нейротрофина-3 (NT-3)) стимулирует регенерацию нерва в большей степени, чем трансплантация немодифицированных СК [43].

В экспериментальных работах для клеточной терапии органов нервной системы используют глиальные обкладочные клетки обонятельных структур (OECs, olfactory ensheathing cells). Показано, что их применение в комплексе с другими клетками улучшает терапевтический эффект [60]. Установлено, что они способны продуцировать ряд биологически активных веществ, стимулирующих рост аксонов: BDNF, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста фибробластов (FGF), GDNF, фактор роста нервов (NGF), а также цитокины и белки внеклеточного матрикса: фибронектин и ламинин [61]. Улучшение восстановления нервных стволов после применения OECs было установлено как электрофизиологическими методами, так и с помощью морфометрического анализа гистологических срезов [61–64]. Показано, что пересаженные клетки участвуют в миелинизации регенерирующих нервных волокон реципиента [62]. Этот факт, на наш взгляд, является более убедительным доказательством их дифференцировки в направлении шванновских клеток, чем только наличие определенных маркеров.

Наиболее часто в экспериментах, посвященных улучшению регенерации нерва, применяются МСК. МСК могут быть получены из разных тканей взрослого организма: стромы костного мозга, жировой ткани, пуповинной крови и др. [65–68]. Показано, что они вырабатывают и секретируют трофические и ростовые факторы, такие как фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF), FGF, трансформирующий фактор роста β (TGF β) [69], BDNF, GDNF, NGF [70–72] и белки внеклеточного матрикса (фибронектин, коллаген, ламинин) [72]. Установлено, что МСК, полученные из жировой ткани, вырабатывают ангиоген-

ные факторы и факторы роста, синтез которых возрастает при культивировании в условиях гипоксии [73, 74]. Доказано, что их применение может способствовать регенерации нерва благодаря выделению нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) [7, 74]. Кроме того, МСК являются иммуномодуляторами [75], вырабатывают антиапоптотические молекулы и противовоспалительные цитокины [76]. Благоприятное влияние экзогенных МСК на восстановление поврежденных нервных стволов было показано многими исследователями в экспериментах на разных видах животных [23].

Несмотря на большое число публикаций, посвященных поиску способов стимуляции регенерации поврежденного периферического нерва путем применения клеточных технологий, а также единичных случаев клинических исследований [77–80], выполненных в последние годы, механизмы действия пересаженных клеток на репаративные процессы в тканях реципиента остаются малоизученными. На этот счет существуют разные мнения. Возможно, благодаря способности синтезировать биологически активные вещества, пересаженные МСК стимулируют пролиферацию и функциональную активность шванновских клеток реципиента [81]. Как известно, именно шванновские клетки создают необходимое для регенерации аксонов микроокружение [82, 83]. Предположительно экзогенные МСК сами могут дифференцироваться в шванновские клетки под влиянием факторов, вырабатываемых в нерве после повреждения. Однако есть мнение, что это возможно только после осуществления предварительной направленной дифференцировки данных клеток в условиях *in vitro* [84].

Характеристика других типов клеток, которые были применены в последние годы в экспериментах, посвященных клеточной терапии поврежденного нерва, более подробно представлена в обзорах, опубликованных в 2015 г. [24, 68]. Заканчивая раздел, посвященный данным литературы, следует отметить, что некоторые авторы не находят никакого эффекта от применения клеточной терапии для восстановления поврежденного нерва в эксперименте [85]. В литературе также ведется дискуссия о возможных негативных последствиях применения стволовых клеток для нерва реципиента [86–88].

Аллотрансплантация в поврежденный седалищный нерв крысы диссоциированных клеток эмбриональных закладок центральной и периферической нервной системы. В исследованиях некоторых авторов показано, что благоприятное воздействие на регенерацию нерва может оказывать не только применение СК, но и трансплантация эмбриональных закладок ЦНС и ПНС [89–92]. Следует отметить,

что проведенные ранее исследования по аллотрансплантации в нерв фрагментов эмбриональных закладок мозга крысы показали, что такие трансплантаты достигают значительных размеров вследствие пролиферации пересаженных клеток-предшественников и формирования большого числа нейронов и глиоцитов, однако в длительные сроки после пересадки в них наблюдаются дегенеративные процессы (дистрофические изменения и гибель пересаженных нейронов, деструктивные изменения кровеносных сосудов, образование амилоидоподобных отложений) [93, 94]. Для того чтобы исключить негативное влияние трансплантатов на нерв реципиента, в наших последующих исследованиях была сделана попытка трансплантировать в нервный ствол эмбриональные закладки ЦНС и ПНС после их предварительной диссоциации [95]. Такие суспензионные нейротрансплантаты дают возможность изучать гистобластические потенциалы пересаженных клеток-предшественников, развивающихся в условиях измененного микроокружения.

несколькими причинами. Во-первых, иммуногистохимическое исследование, проведенное на гистологических срезах эмбрионального спинного мозга, дорсолатеральной стенки переднего мозгового пузыря и СМГ, показало, что значительная часть клеток в этот срок развития содержат белок Musashi-1 (Msi-1), являющийся селективным маркером нейральных стволовых/прогениторных клеток [95]. Во-вторых, в изученные сроки эмбрионального развития (E14–15) НСПК (или нейроэпителиальные клетки) активно пролиферируют. Проллиферативные процессы в развивающемся головном мозге, спинном мозге и СМГ крысы были изучены ранее многими авторами с помощью методов радиоавтографии [96, 97].

Высокая пролиферативная активность нейроэпителиальных клеток данных закладок позволила нам применить метод их маркирования перед трансплантацией в поврежденный нерв бромированным аналогом тимидина — бромдезоксисуридином — с последующим выявлением его иммуногистохимическими мето-

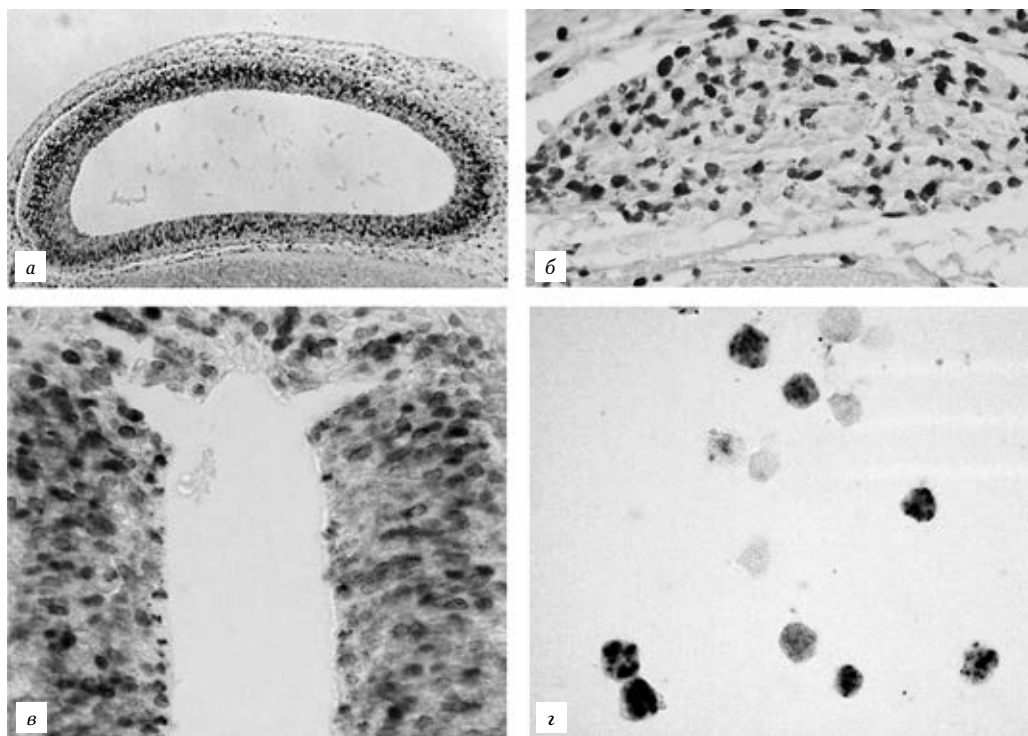


Рис. 1. BrdU-содержащие клетки в эмбриональных закладках неокортекса (а), спинномозгового ганглия (б), спинного мозга (в) крысы E15 и на мазке, приготовленном из взвеси клеток переднего мозгового пузыря крысы E15 (z). Иммуногистохимическая реакция на BrdU. Ув.: $\times 100$ (а), $\times 400$ (б, в), $\times 1000$ (z).

В качестве исходного материала для трансплантации в нерв были выбраны эмбриональные закладки неокортекса (фрагменты дорсолатеральной стенки переднего мозгового пузыря), закладки шейного отдела спинного мозга и спинномозгового ганглия (СМГ) плодов крысы 14–15 сут развития. Выбор в качестве исходного материала для трансплантации эмбриональных закладок определенного срока объясняется

дами. Для этого за 1 сут до взятия эмбрионального материала беременным самкам трижды (через каждые 6 ч) вводили 5-бром-2'-дезоксисуридин (BrdU) в дозе 50 мг/кг. Это позволило маркировать большую часть клеток-предшественников в эмбриональных закладках (рис. 1, а-в). После диссоциации выделенных закладок с применением раствора химопсина [95, 98] была получена взвесь клеток-предше-

стенников. Иммуногистохимический анализ показал, что значительная часть этих клеток содержит BrdU (рис. 1, з).

Суспензия меченных бромдезоксисуридином нейроэпителиальных клеток была введена субпериневрально в передавленный седалищный нерв крыс-реципиентов вблизи места наложения лигатуры. Следует отметить, что суспензионные нейротрансплантаты имеют ряд особенностей по сравнению с тканевыми (трансплантатами фрагментов эмбриональных закладок). Тканевые трансплантаты легко определяются в толще нервных стволов после пересадки [99]. Они развиваются как обособленные фрагменты нервной ткани и достигают больших размеров. Реализуя свои гистобластические потенции, пересаженные клетки-предшественники дифференцируются в нейроны и глиоциты. В трансплантатах формируется сеть кровеносных сосудов. В окружении собственных глиальных элементов нейроны достигают большой степени зрелости, их отростки миелинизируются по центральному типу, в нейропиле формируется большое число аксодендритных и аксосоматических синапсов [100]. С помощью иммуногистохимической реакции на глиальный фибриллярный кислый белок и белок промежуточных филаментов виментин было показано, что астроциты трансплантатов достигают большой степени зрелости и выглядят реактивными, густая сеть их отростков наблюдается на границе трансплантатов с тканями реципиента [101, 102].

В отличие от тканевых трансплантатов, в случае пересадки суспензии НСПК обнаружить дифференцирующиеся клетки в толще нерва реципиента обычными методами весьма затруднительно, а порой и невозможно. Дифференцированные нервные клетки в суспензионных трансплантатах через 21–60 сут после пересадки удалось идентифицировать, применив иммуногистохимическую реакцию на ядерный антиген зрелых нейронов NeuN. NeuN является селективным маркером нейронов [103]. В толще нервных стволов между нервными волокнами реципиента были выявлены NeuN-содержащие нейроны, располагающиеся одиночно или группами по две-три клетки (рис. 2). В трансплантатах неокортекса через 21–60 сут после операции число экспрессирующих NeuN нервных клеток было меньше, чем в трансплантатах спинного мозга [95].

Отдельное исследование было посвящено выявлению среди нервных клеток суспензионных трансплантатов холинергических нейронов [104]. С помощью иммуногистохимической реакции на холинацетилтрансферазу (ХАТ) было установлено, что часть нервных клеток трансплантатов спинного мозга

являются холинергическими. Одиночные ХАТ-содержащие клетки небольших размеров располагались между нервными волокнами реципиента. Они имели округлую или овальную форму, светлые ядра, небольшой ободок цитоплазмы и достигали размеров 15–18 мкм. Следует отметить, что описанные клетки

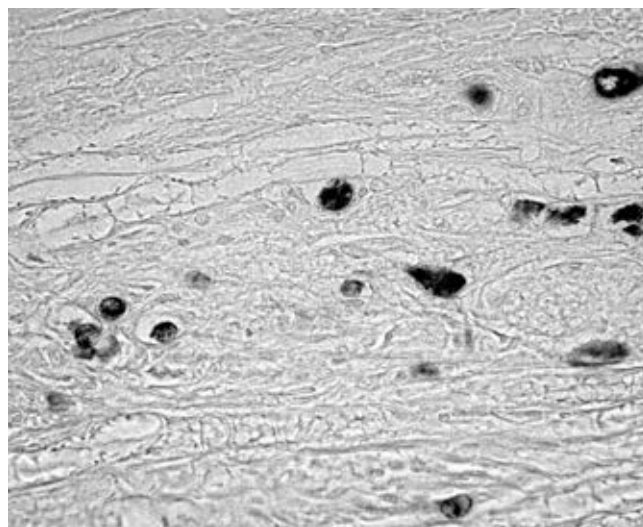


Рис. 2. Нейроны в суспензионных трансплантатах эмбрионального спинного мозга крысы E15 через 60 сут после пересадки в седалищный нерв взрослого животного. Иммуногистохимическая реакция на антиген нервных клеток NeuN. Ув.: $\times 400$.

по своим морфологическим характеристикам отличаются от холинергических мотонейронов спинного мозга крыс соответствующего срока развития. Судя по размеру клетки, объему ее цитоплазмы и по отсутствию отростков, визуализируемых на значительном расстоянии в спинном мозге интактных крыс, клетки суспензионных трансплантатов не достигают уровня дифференцировки, характерного для ХАТ-содержащих нейронов спинного мозга крыс, развивающихся *in situ* [105]. Таким образом, было установлено, что часть пересаженных в нерв клеток-предшественников через 21–60 сут дифференцируется в NeuN-иммунопозитивные нейроны и некоторые из них являются холинергическими.

Относительно дифференцировки глиальных элементов в суспензионных трансплантатах эмбриональных закладок ЦНС, в настоящее время нет ясности. Требуются дальнейшие исследования с использованием селективных маркеров макроглиальных клеток (астроцитов и олигодендроцитов) и их предшественников.

Исследование суспензионных трансплантатов спинномозгового ганглия крысы показало, что предварительно помеченные BrdU клетки-предшественники после пересадки в поврежденный нерв реализуют свои гистобластические потенции и дифферен-

цируются как в нейроны, так и в глиоциты [98]. Через 21–60 сут после операции в нервных стволах были обнаружены BrdU-иммунопозитивные клетки разных размеров (рис. 3). Исследование последовательных серийных срезов позволило установить, что некоторые крупные BrdU-иммунопозитивные клетки содержат NeuN, клетки меньшего размера экспрессировали белок S100, характерный для клеток-сателлитов. Среди шванновских клеток реципиента меченные BrdU не встречались.

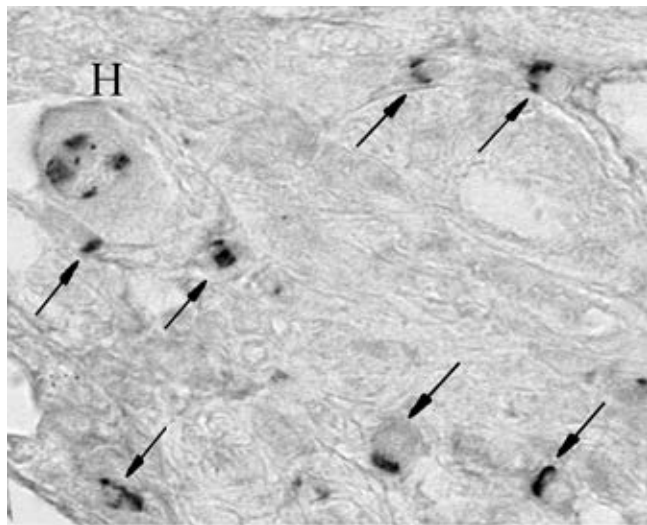


Рис. 3. Меченные бромдезоксигидрином нейроны (Н) и глиоциты (стрелки) в суспензионном трансплантате спинномозгового ганглия через 60 сут после пересадки в седалищный нерв. Иммуногистохимическая реакция на BrdU. Ув.: $\times 1000$.

Сравнительное исследование тканевых и суспензионных аллотрансплантатов эмбрионального неокортекса, развивающихся в условиях пересадки в головной мозг крыс, показало, что большими потенциальными к росту обладают тканевые трансплантаты [106]. Еще одной особенностью суспензионных трансплантатов можно считать отмеченный ранее факт гибели части пересаженных диссоциированных клеток эмбрионального мозга в ранние сроки после операции [107]. При этом гибель большего числа пересаженных клеток осуществляется по механизму апоптоза [107].

В нашем случае процедура диссоциации и операция по трансплантации в нерв, вероятно, также приводят к гибели части недифференцированных нейрональных предшественников и дифференцирующихся нейронов, поэтому через 21–60 сут число NeuN-иммунопозитивных нейронов в трансплантатах невелико.

Исследование влияния суспензионных нейротрансплантатов на регенерацию нерва реципиента. Оценка регенерации периферического нерва после повреждения и введения СК осуществляется

разными авторами по-разному [108]. Наряду с поведенческими тестами, электрофизиологическими методами оценки скорости проводимости нервов, применяются морфологические способы оценки регенерации. Например, иммуногистохимическое выявление нервных проводников с помощью таких маркеров, как белки нейрофиламентов, тубулин, ПГП 9,5 и др. [24, 108]. Одним из наиболее адекватных морфологических методов оценки, на наш взгляд, является подсчет регенерирующих миелиновых волокон реципиента на полутонких срезах. Этот метод, который использовали для оценки роста нервных волокон после повреждения в 80–90-е годы прошлого века [16, 109], до сих пор широко применяется исследователями [110–112].

Для исследования влияния пересаженных клеток-предшественников на рост регенерирующих нервных волокон реципиента нами была использована модель повреждения седалищного нерва путем наложения лигатуры [109]. В определенные сроки после операции небольшие фрагменты дистального участка нерва на расстоянии 5 мм от места повреждения были выделены, фиксированы в растворе глутарового альдегида и четырехоксида осмия и подвержены обработке для последующей заливки в эпон с дальнейшим изготовлением полутонких срезов [102, 113]. Анализ числа миелинизированных регенерирующих аксонов проводили на поперечных срезах через нерв по методу, описанному в работах, касающихся оценки регенерации нервов после повреждений [110–112].

Количественную оценку роста регенерирующих нервных волокон седалищного нерва крысы после наложения лигатуры и аллотрансплантации диссоциированных эмбриональных закладок ЦНС и ПНС осуществляли через 21 и 60 сут после операции. Выбор таких сроков исследования связан с особенностями дегенеративных и репаративных процессов, происходящих в периферических нервных проводниках после повреждения. В более ранние сроки после передавливания в нервных стволах наблюдается валлеровская дегенерация [16, 114]. Характерные для валлеровской дегенерации дистрофические процессы и образование продуктов распада миелина затрудняют количественную оценку тонких регенерирующих волокон. Через 21 и 60 сут в дистальном конце нерва уже определяются миелинизированные регенерирующие нервные волокна, что позволяет осуществлять их подсчет на светоптическом уровне. Через 21 и 60 сут на гистологических препаратах четко выявляются поперечно-срезовые миелиновые волокна. Исследование поперечных полутонких срезов, проходящих через дис-

тальные отделы поврежденных нервов крыс, проведенное через 21 сут после операции, показало, что они имеют структурные изменения, характерные для поврежденного и регенерирующего нерва [16]. В этот срок в макрофагах дистального конца нервных стволов еще можно видеть продукты распада миелина. Оболочки нерва утолщены, в них наблюдается разрастание кровеносных сосудов. В толще нервных стволов определяется большое число тонких регенерирующих миелиновых нервных волокон. В более поздний срок, через 60 сут после наложения лигатуры в поврежденных нервах уменьшается количество продуктов распада миелина и макрофагов, а плотность миелиновых волокон возрастает. Анализ полутонких срезов нервных стволов в этот срок показал, что введение в поврежденные нервные стволы диссоциированных клеток эмбриональных закладок ЦНС и ПНС не препятствует росту регенерирующих волокон реципиента. Установлено, что введение в поврежденный нерв диссоциированных клеток эмбриональных закладок спинного мозга через 2 мес после операции приводит к увеличению числа миелинизированных регенерирующих нервных волокон реципиента, что свидетельствует о получении эффекта стимуляции регенерации нерва [102]. Однако трансплантация в нерв клеток из других эмбриональных закладок не приводила к такому результату (рис. 4).

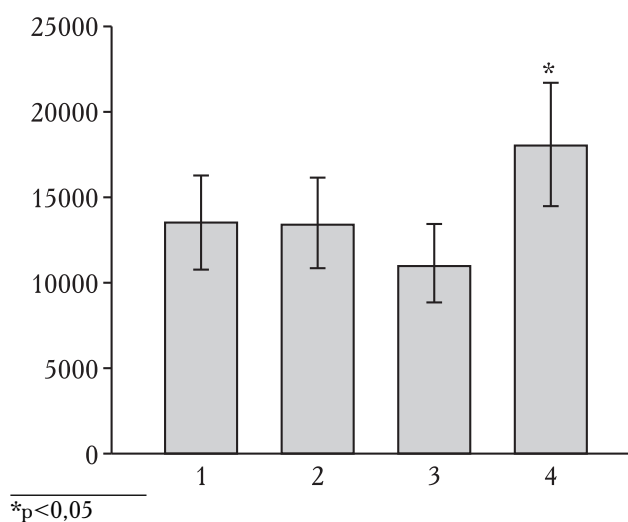


Рис. 4. Изменение числа миелиновых нервных волокон в седалищном нерве крысы после наложения лигатуры и введения суспензионных трансплантатов: 1 — лигатура; 2 — введение клеток переднего мозгового пузыря; 3 — введение клеток эмбрионального спинномозгового ганглия; 4 — введение клеток эмбрионального спинного мозга. 95%-ный доверительный интервал.

Вопрос о механизмах увеличения числа регенерирующих волокон в нерве после введения диссоциированных клеток-предшественников остается дискус-

сионным [24]. Возможно, часть подсчитанных аксонов принадлежит пересаженным клеткам. Это предположение основывается на литературных данных, показывающих, что трансплантация в дистальный конец перерезанного большеберцового нерва крысы клеток эмбрионального спинного мозга приводит к последующей реиннервации икроножной мышцы [115, 116]. Такие данные касаются именно клеток спинного мозга. Однако, как отмечалось ранее, в нашем случае число дифференцирующихся в суспензионных трансплантатах нейронов невелико, поэтому мы полагаем, что введенные в нерв эмбриональные клетки-предшественники способствуют росту нервных волокон реципиента путем выработки ими трофических факторов.

Трансплантация МСК в поврежденный седалищный нерв крысы. Предыдущие две главы настоящего обзора свидетельствуют о том, что экспериментальная модель для изучения влияния клеточной терапии на рост регенерирующих нервных волокон отработана и является адекватной. Это позволило провести исследование по аллотрансплантации в поврежденный нерв крысы мезенхимных стволовых клеток [8].

Мезенхимные стволовые клетки впервые были обнаружены А.Я. Фриденштейном и сотрудниками в 70-х годах XX века в строме костного мозга. Это клетки мезодермального происхождения, которые дают начало фибробластам, остеобластам, адипоцитам и другим клеткам соединительной ткани всего организма. Позднее было показано, что выделенные из стромы костного мозга млекопитающих и человека МСК в определенных условиях *in vitro* способны дифференцироваться в разные типы клеток: кардиомиоциты, астроциты, нейроны и др. В настоящее время в литературе, посвященной регенеративной медицине, культивируемые МСК часто называют мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками костного мозга [66, 117].

МСК, полученные из костного мозга крыс линии Вистар-Киото, используемые для трансплантации в нерв, были любезно предоставлены нам ООО «Транс-Технологии» (руководитель — канд. биол. наук Д. Г. Польшинцев). МСК вводились в виде взвеси вблизи места повреждения (наложения лигатуры, 40 с) седалищного нерва крысы. Реципиентами служили половозрелые крысы той же линии. Следует отметить, что ранее [36] аналогичные клетки использовались для изучения влияния клеточной терапии на репаративные процессы в головном мозге крыс при ишемическом инсульте. Зиньковой и соавт. было показано, что предварительно окрашенные флуоресцентным красителем РКН26 и введенные в хвостовую вену крыс реципиентов МСК обнаруживаются

в зоне повреждения головного мозга в течение 6 нед и оказывают положительное влияние на восстановление мозга реципиента. Вопрос о том, возможна ли дифференцировка или трансдифференцировка МСК после пересадки, в этих работах не рассматривался. Другие исследователи показали, что пересаженные в мозг МСК сохраняют жизнеспособность лишь непродолжительное время [118].

В наших экспериментах с помощью окраски культивируемых в чашках Петри МСК толуидиновым синим было показано, что в условиях *in vitro* МСК представляют собой фибробластоподобные клетки с ядрами овальной формы (рис. 5, а). Выявление МСК после их пересадки в нерв осуществлялось при

клеток утрачивала характерную *in vitro* отростчатую форму. Ядра некоторых пересаженных клеток выглядели более вытянутыми, сходными с ядрами шванновских клеток. Через 5 сут после операции часть пересаженных клеток нам удалось обнаружить не только в месте их введения, в толще нервного ствола, но и в эпиневральной оболочке седалищного нерва реципиента. То есть МСК проявляли способность к миграции, отмеченную ранее другими авторами на других моделях [119]. В нашем случае меченые клетки располагались в эпиневррии среди эндогенных соединительнотканых элементов. Оценивая их гистологические характеристики и локализацию в тканях реципиента, можно заключить, что некоторые из них сходны

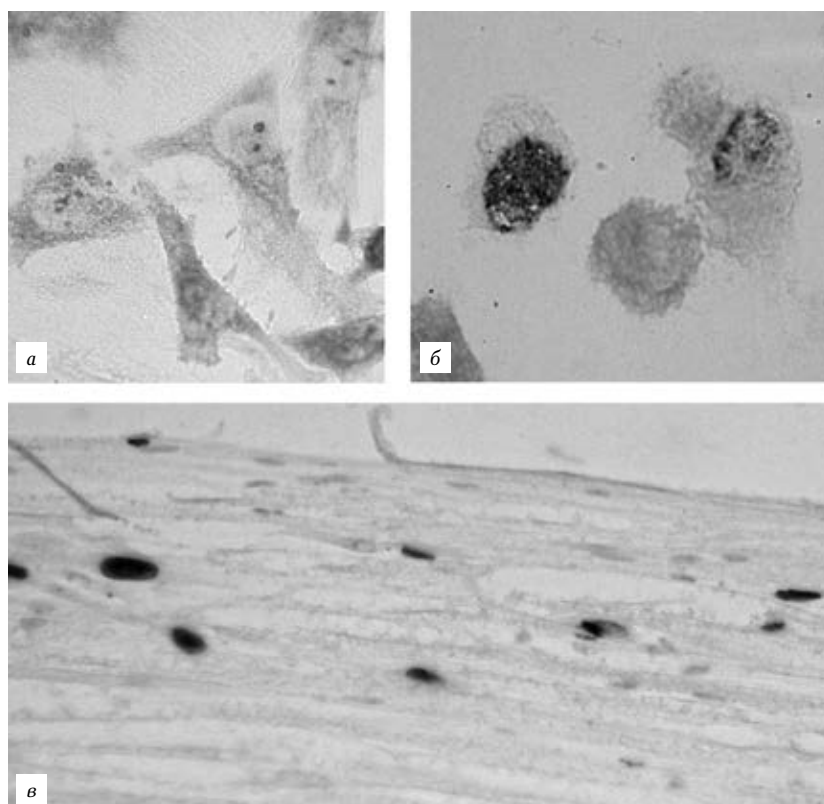


Рис. 5. МСК костного мозга крысы в культуре (а), на мазке (б), в нерве реципиента через 1 сут после операции (в). Толуидиновый синий (а), иммуногистохимическая реакция на BrdU (б, в). Ув.: $\times 1000$ (а, б), $\times 400$ (в).

помощи маркирования пролиферирующих клеток перед пересадкой бромированным аналогом тимидина — бромдезоксимуридином, с последующим выявлением его иммуногистохимическими методами. Анализ мазков, приготовленных из взвеси культивируемых клеток, после проведения на них иммуногистохимической реакции на BrdU позволил установить, что значительная часть культивируемых клеток содержит метку (рис. 5, б). Благодаря этому через 1 и 5 сут после их субпериневрального введения часть МСК легко определялась в толще нервных стволов (рис. 5, в). В условиях пересадки в нерв часть пересаженных

с фибробластами, другие — с клетками стенок кровеносных сосудов, третьи являются адипоцитами. Для более точной оценки дифференцировки пересаженных клеток необходимы дальнейшие исследования с применением двойного маркирования.

Направление дифференциации МСК в условиях измененного микроокружения зависит от разных причин: и от источника их получения, и от среды, которая формируется в кондуите или поврежденном нерве, и от хирургической процедуры. Таким образом, в каждом конкретном модельном эксперименте дифференцировка МСК может быть различной.

По мнению некоторых авторов, МСК, в случае если они не подвергаются предварительной дифференцировке *in vitro*, после трансплантации остаются теми же клеточными элементами, что и до операции [81]. На сегодняшний день на основании полученных нами результатов можно предположить, что пересаженные в травмированный нерв МСК реализуют свои гистобластические потенции, дифференцируясь в клетки соединительной ткани. Может ли введение таких МСК в поврежденный нервный ствол оказывать влияние на рост регенерирующих аксонов, покажут дальнейшие исследования.

Таким образом, результаты собственных исследований и данные литературы показали, что клеточная терапия действительно может способствовать процессам репаративной регенерации в поврежденных периферических нервных проводниках. Однако, несмотря на большое число работ, выполненных в данном направлении, механизмы полученного эффекта неясны и нуждаются в дальнейших фунда-

ментальных исследованиях. При использовании клеток-предшественников в каждом конкретном случае требуется изучение закономерностей их дифференцировки, поскольку в зависимости от природы пересаженных клеток и микроокружения их выживаемость и характер дифференцировки могут быть различными. При пересаживании в поврежденный нерв мезенхимных стволовых клеток важно выяснить возможность формирования из них нейролеммоцитов, клеток, определяющих темпы регенерации нервных проводников. Необходимо также изучение влияния пересаженных клеточных элементов на функционирование эндогенных клеток реципиента, в частности, шванновских клеток, клеток, формирующих стенки кровеносных сосудов, макрофагов. Раскрытие клеточных и молекулярных механизмов стимулирующего действия пересаженных клеток на репаративные процессы в нерве позволит дать более объективную оценку разрабатываемым методам клеточной терапии поврежденных нервных проводников.

Литература

1. Ярыгин К. Н., Ярыгин К. Н. Нейрогенез в центральной нервной системе и перспективы регенеративной неврологии // Ж. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2012. — Т. 112, № 1. — С. 4–13.
2. Семченко В. В., Еренев С. И., Степанов С. С., Дыгай А. М., Ощепков В. Г., Лебедев И. Н. Регенеративная биология и медицина. Книга I. Генные технологии и клонирование / под ред. В. П. Пузырева, К. Н. Ярыгина и В. Н. Ярыгина. — Омск, М., Томск: Омская областная типография, 2012. — 296 с.
3. Чельшев Ю. А., Шаймарданова Г. Ф., Мухамедшина Я. О., Нигметзянова М. В. Глиальные барьеры при травме спинного мозга как мишень генно-клеточной терапии // Неврологический вестник. Журнал им. В. М. Бехтерева. — 2013. — Т. 45, № 1. — С. 87–93.
4. Лосева Е. В. Стволовые клетки для коррекции нейродегенеративных расстройств // Нейрокомпьютеры: разработка, применение. — 2013. — № 7. — С. 32–44.
5. Ярыгин К. Н., Семченко В. В., Еренев С. И., Ярыгин В. Н., Степанов С. С., Дыгай А. М., Петровский Ф. И., Лебедев И. Н. Регенеративная биология и медицина. Книга II. Клеточные технологии в терапии болезней нервной системы / под ред. В. Н. Ярыгина, В. П. Пузырева, К. Н. Ярыгина, В. В. Семченко. — Екатеринбург, Москва, Омск, Томск, Ханты-Мансийск: Омская областная типография, 2015. — 360 с.
6. Александрова М. А., Марей М. В. Стволовые клетки в мозгу млекопитающих и человека: фундаментальные и прикладные аспекты // Ж. высш. нервн. деят-сти. — 2015. — Т. 65, № 3. — С. 271–305.
7. Карагяур М. Н. Влияние мезенхимальных стволовых клеток на восстановление периферического нерва после травмы: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М.: ФГБУ РКНПК МЗ РФ, 2013. — 24 с.
8. Петрова Е. С., Исаева Е. Н., Коржевский Д. Э. Трансплантация мультипотентных стромальных клеток костного мозга крысы в поврежденный седалищный нерв // Актуальные проблемы морфологии: эмбриональный и репаративный гистогенез, филогистогенез: материалы конф. — СПб.: Изд-во СПбГПМУ, 2014. — С. 110–113.
9. Масгутов Р. Ф., Масгутова Г. А., Салафутдинов И. И., Рогожин А. А., Галлямов А. Р., Журавлева М. Н., Ризванов А. А. Экспериментальное обоснование эффективности применения мезенхимных стволовых клеток при посттравматической регенерации периферического нерва // Материалы II Национального Конгресса по регенеративной медицине. — М.: МЕДИ Экспо, 2015. — С. 105.
10. Bernstein J. J. Viability, growth and maturation of fetal brain and spinal cord in the sciatic nerve of adult rat // J. Neurosci. Res. — 1983. — № 10. — P. 343–350.
11. Richardson P. M., Issa V. W. K. Transplantation of embryonic spinal and cerebral tissue to sciatic nerves adult rats // Brain Res. — 1984. — Vol. 298. — P. 146–148.
12. Чельшев Ю. А. Регенерация в нервной системе. Руководство по гистологии / под ред. Р. К. Данилова. — СПб.: СпецЛит, 2011. — Т. 1. — С. 656–665.
13. Одинак М. М., Живолупов С. А., Рашидов Н. А., Самарцев И. Н. Особенности развития дегенерационно-реиннервационного процесса при травматических невропатиях и плексопатиях // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2007. — Т. 4, № 20. — С. 130–140.

14. Берснев В. П., Хамзаев Р. И., Борода Ю. И. Результаты эпинеурального шва седалищного нерва // Вест. хир. им. И. И. Грекова. — 2009. — Т. 168, № 1. — С. 61–63.
15. Чумасов Е. И., Светикова К. М., Гусихина В. И. Разработка методов соединения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1986. — Т. 102, № 9. — Р. 374–377.
16. Ноздрачев А. Д., Чумасов Е. И. Периферическая нервная система. — СПб.: Наука, 1999. — 281 с.
17. Klinge P. M., Groos S., Wewetzer K., Haastert K., Rosahl S., Vafa M. A., Hosseini H., Samii M., Brinker T. Regeneration of a transected peripheral nerve by transplantation of spinal cord encapsulated in a vein // Neuroreport. — 2001. — № 12. — Р. 1271–1275.
18. Liao I. C., Wan H., Qi S., Cui C., Patel P., Sun W., Xu H. Preclinical evaluations of acellular biological conduits for peripheral nerve regeneration // J. Tissue Eng. — 2013. — № 4. — P. 2041731413481036.
19. Чельшиев Ю. А., Богов А. А. Экспериментальное обоснование применения кондуитов нерва // Неврологический вестник. — 2008. — № 4. — С. 101–109.
20. Daly W., Yao L., Zeugolis D., Windebank A., Pandit A. A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery // J. R. Interface. — 2012. — Vol. 9, № 67. — P. 202–221.
21. Weber R. A., Breidenbach W. C., Brown R. E., Jabaley M. E., Mass D. P. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans // Plast. Reconstr. Surg. — 2000. — Vol. 106. P. 1036–1045.
22. Федяков А. Г., Древаль О. Н., Севастьянов В. И., Перова Н. В., Кузнецов А. В., Чапандзе Г. Н. Экспериментально-клиническое обоснование применения биодеградируемых имплантатов в хирургическом лечении поражений периферических нервов // Вопр. нейрохир. им. Н. Н. Бурденко. — 2010. — № 3. — С. 15–20.
23. Петрова Е. С. Применение стволовых клеток для стимуляции регенерации поврежденного периферического нерва // Цитология. — 2012. — Т. 54, № 7. — С. 525–540.
24. Петрова Е. С. Восстановление поврежденного нерва с помощью клеточной терапии (фундаментальные аспекты) // Acta naturae. — 2015. — С. 48–59.
25. Parnavelas J. G., Mione M. C., Lavidas A. The cell lineage of neuronal subtypes in the mammalian cerebral cortex // Ciba. Found. Symp. — 1995. — Vol. 193. — P. 41–58.
26. McKay R. Stem cells in the central nervous system // Science. — 1997. — Vol. 276. — P. 66–71.
27. Thomson J. A., Marshall V. S. Primate embryonic stem cells // Curr. Top. Dev. Biol. — 1998. — Vol. 38. — P. 133–165.
28. Репин В. С., Сабурин И. Н., Сухих Г. Т. Клеточная биология фетальных тканей и фундаментальная медицина // Клет. технол. в биологии и медицине. — 2007. — № 3. — С. 123–132.
29. Никольский Н. Н., Габай И. А., Сомова Н. В. Эмбриональные стволовые клетки человека. Проблемы и перспективы // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 7. — С. 529–537.
30. Попов Б. В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 252 с.
31. Mattis V. B., Svendsen C. N. Induced pluripotent stem cells: a new revolution for clinical neurology? // Lancet. Neurol. — 2011. — № 10. — С. 383–394.
32. Evans M. Discovering pluripotency: 30 years of mouse embryonic stem cells // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. — 2011. — № 12. — С. 680–686.
33. Gage F. H., Ray J., Fisher L. J. Isolation, characterization, and use of stem cells from the CNS // Annu. Rev. Neurosci. — 1995. — № 18. — С. 159–192.
34. Александрова М. А., Ревущин А. В., Подгорный О. В., Полтавцева Р. А., Марей М. В., Корочкин Л. И., Сухих Г. Т. Трансплантация культивированных нейтральных стволовых клеток плода человека в мозг крыс, подвергшихся острой гипоксии // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2004. — Т. 137, № 3. — С. 296–300.
35. Урюмов М. В., Коновалов А. Н., Гусев Е. И. Итоги и перспективы использования клеточных технологий в лечении неврологических заболеваний // Вестник РАМН. — 2004. — № 11. — С. 8–17.
36. Зинькова Н. Н., Гилерович Е. Г., Соколова И. Б., Вийде С. К., Шведова Е. В., Александров Г. В., Кругляков П. В., Кислякова Т. В., Польшцев Д. Г. Терапия ишемического инсульта головного мозга у крыс с помощью мезенхимных стволовых клеток // Цитология. — 2007. — Т. 49, № 7. — С. 566–575.
37. Анисимов С. В. Клеточная терапия болезни Паркинсона: IV. Риски и перспективы // Успехи геронтол. — 2009. — Т. 22, № 3. — С. 418–439.
38. Lindvall O., Bjorklund A. Cell therapeutics in Parkinson's disease // Neurotherapeutics. — 2011. — № 8. — С. 539–548.
39. McDonald J. W., Liu X. Z., Qu Y., Liu S., Mickey S. K., Turetsky D., Gottlieb D. I., Choi D. W. Transplanted embryonic stem cells survive, differentiate and promote recovery in injured rat spinal cord // Nat. Med. — 1999. — № 5. — С. 1410–1412.
40. Подгорный О. В., Марей М. В., Карпенко Д. О., Александрова М. А., Полтавцева Р. А., Ревущин А. В., Степанов Г. А., Сухих Г. Т. Иммуногистохимическое исследование фетальных стволовых/прогениторных клеток мозга человека, трансплантированных в травмированный спинной мозг взрослых крыс // Бюл. экспер. биол. и мед. — 2004. — Т. 137, № 3. — С. 471–474.
41. Gowing G., Svendsen C. N. Stem cell transplantation for motor neuron disease: current approaches and future perspectives // Neurotherapeutics. — 2011. — № 8. — С. 591–606.
42. Масгутова Г. А., Савченко Е. А., Викторов И. В., Масгутов Р. Ф., Чельшиев Ю. А. Реакция олигодендроглии на повреждение спинного мозга крысы и трансплантацию клеток обонятельной выстилки человека // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2010. — № 1. — С. 27–31.

43. Fu C. Y., Dai L. G., Chiu I. M., Chen J. R., Hsu S. H. Sciatic nerve regeneration by microporous nerve conduits seeded with glial cell line-derived neurotrophic factor or brain-derived neurotrophic factor gene transfected neural stem cells // *Artif. Organs.* — 2011. — № 35. — С. 363–372.
44. Cao F., Li Z., Lee A., Liu Z., Chen K., Wang H., Cai W., Chen X., Wu J. C. Noninvasive de novo imaging of human embryonic stem cell-derived teratoma formation // *Cancer. Res.* — 2009. — Vol. 69. — P. 2709–2713.
45. Кожухарова И. В., Фридлянская И.И., Земелько В.И., Ковалева Э. В., Пуговкина Н. А., Алексеев Л. Л., Харченко М. В., Аксенов Н. Д., Шатрова А. Н., Гринчук Т.М., Анисимов С. В., Никольский Н. Н. Получение дофаминовых нейронов из эмбриональных стволовых клеток человека in vitro // *Цитология.* — 2010. — Т. 52, № 10. С. 875–882.
46. Ziegler L., Grigoryan S., Yang I. H., Thakor N. V., Goldstein R. S. Efficient generation of Schwann cells from human embryonic stem cell-derived neurospheres // *Stem. Cell Rev. Rep.* — 2011. — № 7. С. 394–403.
47. Cui L., Jiang J., Wei L., Zhou X., Fraser J. L., Snider B. J., Yu S. P. Transplantation of embryonic stem cells improves nerve repair and functional recovery after severe sciatic nerve axotomy in rats // *Stem cells.* — 2009. — Vol. 26. — P. 1356–1365.
48. Murakami T., Fujimoto Y., Yasunaga Y., Ishida O., Tanaka N., Ikuta Y., Ochi M. Transplanted neuronal progenitor cells in a peripheral nerve gap promote nerve repair // *Brain Res.* — 2003. — Vol. 973. — P. 17–24.
49. Baez J. C., Gajavelli S., Thomas C. K., Grumbles R. M., Aparicio B., Byer D., Tsoulfas P. Embryonic cerebral cortex cells retain CNS phenotypes after transplantation into peripheral nerve // *Exp. Neurol.* — 2004. — Vol. 189, № 2. — С. 422–425.
50. Zhang H., Wei Y. T., Tsang K. S., Sun C. R., Li J., Huang H., Cui F. Z., An Y. H. Implantation of neural stem cells embedded in hyaluronic acid and collagen composite conduit promotes regeneration in a rabbit facial nerve injury model // *J. Transl. Med.* — 2008. — № 6. — P. 67.
51. Shi W., Yao J., Chen X., Lin W., Gu X., Wang X. The delayed repair of sciatic nerve defects with tissue-engineered nerve grafts in rats // *Art. cells, Blood Subs., Biotech.* — 2011. — Vol. 38. — P. 29–37.
52. Altman J., Das G. D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats // *J. Comp. Neurol.* — 1965. — Vol. 124. — С. 319–335
53. Altman J., Das G. D. Autoradiographic and histological studies of postnatal neurogenesis. I. A longitudinal investigation of the kinetics, migration and transformation of cells incorporating tritiated thymidine in neonate rats, with special reference to postnatal neurogenesis in some brain region // *J. Comp. Neurol.* — 1966. — Vol. 126. — P. 337–389.
54. Okano H., Sawamoto K. Neural stem cells: involvement in adult neurogenesis and CNS repair // *Phil. Trans. R. Soc. B.* — 2008. — Vol. 363. — P. 2111–2122.
55. Павлова Г. В., Охотин В. Е., Корочкин Л. И., Ревущин А. В. Геномная регуляция судьбы нейральных стволовых клеток млекопитающих // *Генетика.* — 2008. — Т. 44, № 3. — С. 293–304.
56. Коржевский Д. Э. Нейрогенез и нейральные стволовые клетки // *Мед. акад. журнал.* — 2010. — Т. 10, № 4. — С. 175–182.
57. Гомазков О. А. Нейрогенез как адаптивная функция мозга. — М.: Икар, 2013. — 136 с.
58. Гомазков О. А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. — М.: Икар, 2015. — 332 с.
59. Li M., Nishimura H., Sekiguchi H., Kamei N., Yokoyama A., Horii M., Asahara T. Concurrent vasculogenesis and neurogenesis from adult neural stem cells // *Circ. Res.* — 2009. — Vol. 105. — P. 860–868.
60. Викторов И. В., Савченко Е. А., Ухова О. В., Алексеева Н. Ю., Чехонин В. П. Мультипотентные стволовые и прогениторные клетки обонятельного эпителия // *Клет. технол. в биологии и медицине.* — 2006. — № 4. — С. 185–193.
61. Guéroul N., Duclos C., Drouot L., Abramovici O., Bon-Mardion N., Lacourme Y., Jean L., Boyer O., Marie J-P. Transplantation of olfactory ensheathing cells promotes axonal regeneration and functional recovery of peripheral nerve lesion in rats // *Muscle Nerve.* — 2011. — Vol. 43. — P. 543–551.
62. Dombrowski M. A., Sasaki M., Lankford K. L., Kocsis J. D., Radtke C. Myelination and nodal formation of regenerated peripheral nerve fibers following transplantation of acutely prepared olfactory ensheathing cells // *Brain Res.* — 2006. — Vol. 1125. — P. 1–8.
63. Radtke C., Aizer A. A., Agulian S. K., Lankford K. L., Vogt P. M., Kocsis J. D. Transplantation of olfactory ensheathing cells enhances peripheral nerve regeneration after microsurgical nerve repair // *Brain Res.* — 2009. — Vol. 1254. — P. 10–17.
64. Li B. S., Jiao S. S., Xu C., You H., Chen J. M. PLGA conduit seeded with olfactory ensheathing cells for bridging sciatic nerve defect of rats // *J. Biomed. Mater. Res. A.* — 2010. — Vol. 94, № 3. — P. 769–780.
65. Wong R. S. Mesenchymal stem cells: angels or demons? // *J. Biomed. Biotechnol.* — 2011. — № 459510. — С. 1–8.
66. Калинина Н. И., Сысоева В. Ю., Рубина К. А., Парфенова Е. В., Ткачук В. А. Мезенхимальные стволовые клетки в процессах роста и репарации тканей // *Acta Naturae.* — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 32–39.
67. Полтавцева Р. А., Никонова Ю. А., Селезнева И. И., Ярославцева А. К., Степаненко В. Н., Есипов Р. С., Павлович С. В., Климанцев И. В., Тютюник Н. В., Гребенник Т. К., Николаева А. В., Сухих Г. Т. Мезенхимные стволовые клетки из пульпы зуба человека: получение, характеристика, возможности направленной дифференцировки // *Клет. технол. в биологии и медицине.* — 2014. — № 3. — С. 190–196.
68. Fairbairn N. G., Meppelink A. M., Ng-Glazier J., Randolph M. A., Winograd J. M. Augmenting peripheral nerve regeneration using stem cells: A review of current opinion // *World J. Stem Cells.* — 2015. — Vol. 7, № 1. — P. 11–26.
69. Brohlin M., Mahay D., Novikov L. N., Terenghi G., Wiberg M., Shawcross S. G., Novikiva L. N. Characterisation of human mesenchymal stem cells following differentiation into Schwann cell-like cells // *Neurosci. Res.* — 2009. — Vol. 64. — P. 41–49.

70. Chen X., Katakowski M., Li D., Lu D., Wang L., Zhang L., Chen J., Xu Y., Gautam S., Mahmood A., Chopp M. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production // *J. Neurosci. Res.* — 2002. — Vol. 69. — P. 687–691.
71. Caplan A. I., Dennis J. E. Mesenchymal stem cells as trophic mediators // *J. Cell. Biochem.* — 2006. — Vol. 98. — P. 1076–1084.
72. Chen C. J., Ou Y. C., Liao S. L., Chen W. Y., Wu C. W., Wang C. C., Wang W. Y., Huang Y. S., Hsu S. H. Transplantation of bone marrow stromal cells for peripheral nerve repair // *Exp. Neurol.* — 2007. — Vol. 204. — P. 443–453.
73. Траптуев Д. О., Парфенова Е. В., Ткачук В. А., Марч К. А. Стромальные клетки жировой ткани — пластический тип клеток, обладающих высоким терапевтическим потенциалом // *Цитология.* — 2006. — Vol. 48, № 2. — P. 83–94.
74. Lopatina T., Kalinina N., Karagyaour M., Stambolsky D., Rubina K., Revischin A., Pavlova G., Parfyonova Y., Tcachuk V. Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo // *PLoS ONE.* — 2011. — № 6. — e17899.
75. Aggarwal S., Pittenger M. F. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses // *Blood.* — 2005. — Vol. 105. — P. 1815–1820.
76. Uccelli A., Morreta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease // *Nat. Rev. Immunol.* — 2008. — № 8. — P. 726–736.
77. Xue G., He M., Zhao J., Chen Y., Tian Y., Zhao B., Niu B. Intravenous umbilical cord mesenchymal stem cell infusion for the treatment of combined malnutrition nonunion of the humerus and radial nerve injury // *Regen. Med.* — 2011. — Vol. 6, № 6. — P. 733–737.
78. Салафутдинов И. И., Масгутов Р. Ф., Богов А. А., Ризванов А. А., Ханнанова И. Г., Муллин Р. И., Богов А. А. Терапевтический потенциал клеток стромально-васкулярной фракции жировой ткани при регенерации дефектов периферических нервов // *Стволовые клетки и регенеративная медицина / под ред. В. А. Ткачука.* — М.: Махс-пресс, 2012. — С. 70–71.
79. Li Z., Qin H., Feng Z., Liu W., Zhou Y., Yang L., Zhao W., Li Y. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-loaded amniotic membrane for the repair of radial nerve injury // *Neural. Regen. Res.* — 2013. — Vol. 8, № 36. — P. 3441–3448.
80. Gallyamov A. R., Masgutov R. F., Rizvanov A. A., Salafutdinov I. I., Ahtyamov I. F., Bogov A. A. Jr., Bogov A. A. Stromal vascular fraction in peripheral nerve regeneration // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2015. — Vol. 47, Pt. A. — P. 32.
81. Marconi S., Castiglione G., Turano E., Bissolotti G., Angiari S., Farinazzo A., Constantin G., Bedogni G., Bedogni A., Bonetti B. Human adipose-derived mesenchymal stem cells systemically injected promote peripheral nerve regeneration in the mouse model of sciatic crush // *Tissue Eng. Part A.* — 2012. — Vol. 18, № 11–12. — P. 1264–1272.
82. Gordon T. The role of neurotrophic factors in nerve regeneration // *Neurosurg. Focus.* — 2009. — Vol. 26, № 2. — E3.
83. Pfister L. A., Papalonzos M., Merkle H. R., Gander B. Nerve conduits and growth factor delivery in peripheral nerve repair // *J. Peripher. Nerv. Syst.* — 2007. — Vol. 12, № 2. — P. 65–82.
84. Wang Y., Zhao Z., Ren Z., Zhao B., Zhang L., Chen J., Xu W., Lu S., Zhao Q., Peng J. Recellularized nerve allografts with differentiated mesenchymal stem cells promote peripheral nerve regeneration // *Neurosci Lett.* — 2012. — Vol. 514, № 1. — P. 96–101.
85. Shi W., Yao J., Chen X., Lin W., Gu X., Wang X. The delayed repair of sciatic nerve defects with tissue-engineered nerve grafts in rats // *Artif. Cells Blood. Substit. Immobil. Biotechnol.* — 2010. — Vol. 38, № 1. — P. 29–37.
86. Ladak A., Olson J., Tredget E. E., Gordon T. Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model // *Exp. Neurology.* — 2011. — Vol. 228. — P. 242–252.
87. Keilhoff G., Fansa H. Mesenchymal stem cells for peripheral nerve regeneration—A real hope or just an empty promise? // *Exp. Neurology.* — 2011. — Vol. 232. — P. 110–113.
88. Lavasani M., Pollett J. B., Usas A., Thompson S.D., Pollett A. F., Huard J. The microenvironment-specific transformation of adult stem cells models malignant triton tumors // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, № 12. — e82173.
89. Regala C., Duan M., Zou J., Salminen M., Olivius P. Xenografted fetal dorsal root ganglion, embryonic stem cell and adult neural stem cell survival following implantation into the adult vestibulocochlear nerve // *Exp. Neurol.* — 2005. — Vol. 193, № 2. — P. 326–333.
90. Масгутов Р. Ф. Посттравматическая регенерация седалищного нерва крысы в условиях его тубуляции и вытяжения: автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Саранск: ГОУ ВПО Мордовский государственный университет, 2006. — 110 с.
91. Козлова Е. Н. Стратегии восстановления утраченных сенсорных связей со спинным мозгом // *Молекулярная биология.* — 2008. — Т. 42, № 5. — С. 820–829.
92. Xiong G., Ozaki N., Sugiura Y. Transplanted embryonic spinal tissue promotes severed sciatic nerve regeneration in rats // *Arch. Histol. Cytol.* — 2009. — Vol. 72. — P. 127–138.
93. Отеллин В. А., Петрова Е. С. Строение длительно живущих трансплантатов эмбриональных закладок ЦНС крыс // *Морфология.* — 1998. — Т. 113, № 2. — С. 39–44.
94. Петрова Е. С., Отеллин В. А. Дистрофические изменения и гибель клеток в длительно живущих гомо- и гетеротопических трансплантатах эмбриональных закладок неокортекса крыс // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* — 2003. — Т. 136, № 9. — С. 343–348.
95. Петрова Е. С., Исаева Е. Н., Коржевский Д. Э. Развитие диссоциированных клеток различных закладок ЦНС крысы в условиях пересадки в поврежденный нерв // *Морфология.* — 2013. — Т. 143, № 2. — С. 30–34.
96. Грачева Н. Д. Авторадиография синтеза нуклеиновых кислот и белков в нервной системе. — Л.: Наука, 1968. — 244 с.

97. Резников К. Ю. Пролiferация клеток мозга позвоночных в условиях нормального развития мозга и при его травме. — М., Наука, 1981. — 150 с.
98. Петрова Е. С., Исаева Е. Н., Коржевский Д. Э. Развитие эмбриональных закладок спинальных ганглиев крысы в поврежденном нерве // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2014. — Т. 157, № 5. — С. 659–662.
99. Чумасов Е. И., Петрова Е. С. Имплантация эмбриональных закладок неокортекса и спинного мозга в поврежденный периферический нерв взрослой крысы // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1990. — Т. 108, № 8. — С. 198–201.
100. Петрова Е. С., Чумасов Е. И. Цитодифференцировка нейральных элементов спинного мозга и неокортекса крыс в условиях имплантации в периферический нерв // Цитология. — 1993. — Т. 35, № 1. — С. 59–64.
101. Петрова Е. С. Винентин и глиальный фибриллярный кислый белок в клетках эктопических нейротрансплантатов неокортекса крыс // Морфология. — 2011. — Т. 139, № 2. — С. 22–26.
102. Петрова Е. С., Исаева Е. Н. Изучение влияния аллотрансплантатов эмбриональных закладок спинного мозга крыс на рост регенерирующих волокон нерва реципиента // Изв. РАН. Серия биол. — 2014. — № 6. — С. 549–556.
103. Сухорукова Е. Г., Кирик О. В., Зеленкова Н. М., Коржевский Д. Э. Нейрональный ядерный антиген NeuN — показатель сохранности нервной ткани и пригодности ее для иммуногистохимического исследования // Мед. академ. журнал. — 2015. — Т. 15, № 1. — С. 63–67.
104. Петрова Е. С., Исаева Е. Н., Коржевский Д. Э. Холинергические нейроны в суспензионных трансплантатах эмбрионального спинного мозга крысы, развивающихся в периферическом нерве взрослых животных // Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 4. Сборник научных трудов: «Учение о тканях. Гистогенез и регенерация» / под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. — СПб.: ДЕАН, 2015.
105. Колос Е. А., Коржевский Д. Э. Распределение холинергических и нитроксидергических нейронов в спинном мозгу у новорожденных и взрослых крыс // Морфология. — 2015. — Т. 147, № 2. — С. 32–37.
106. Сухинич К. К., Подгорный О. В., Александрова М. А. Иммуногистохимический анализ развития суспензионных и тканевых нейротрансплантатов // Изв. РАН. Серия биологическая. — 2011. — № 6. — С. 659–668.
107. Zawada W. M., Zastrow D. J., Clarkson E. D., Adams F. S., Bell K. P., Freed C. R. Growth factors improve immediate survival of embryonic dopamine neurons after transplantation into rats // Brain Res. — 1998. — Vol. 786, № 1–2. — P. 96–103.
108. Петрова Е. С., Павлова Н. В., Коржевский Д. Э. Современные морфологические подходы к изучению регенерации периферических нервных проводников // Мед. академ. журнал. — 2012. — Т. 12, № 3. — С. 15–29.
109. Мирошникова М. Е., Чумасов Е. И. Регенерация седалищного нерва крысы после его различных экспериментальных повреждений // Арх. анат. — 1988. — Т. 65, № 1. — С. 30–35.
110. Щудло Н. А., Борисова И. В., Щудло М. М. Морфометрическая оценка эффективности посттравматической регенерации периферического нерва при однократном и повторном курсах электростимуляции // Морфология. — 2012. — Т. 142, № 6. — С. 31–35.
111. Gravanis A. I., Lavdas A., Papalios A. E. et al. Effect of genetically modified Schwann cells with increased motility in end-to-side nerve grafting // Microsurgery. — 2005. — Vol. 25, № 5. — P. 423–432.
112. Heine W., Conant K., Griffin J. W., Höke A. Transplanted neural stem cells promote axonal regeneration through chronically denervated peripheral nerve // Exp. Neurology. — 2004. — Vol. 189, № 2. — P. 231–240.
113. Петрова Е. С., Исаева Е. Н. Изменение числа регенерирующих миелиновых волокон в поврежденном нерве крысы после аллотрансплантации диссоциированных клеток эмбриональных закладок центральной нервной системы // Морфология. — 2015. — Т. 148, № 4. — С. 7–12.
114. Waller A. New method for the study of the nervous system // Lond. J. Med. — 1852. — Vol. 4, № 43. — P. 609–625.
115. Grambles R. M., Almeida V. W., Thomas C. K. Embryonic neurons transplanted into the tibial nerve reinnervate muscle and reduce atrophy but NCAM expression persists // Neurol. Res. — 2008. — Vol. 30, № 2. — P. 283–289.
116. Casella G. T., Almeida V. W., Grambles R. M., Liu Y., Thomas C. K. Neurotrophic factors improve muscle reinnervation from embryonic neurons // Muscle Nerve. — 2010. — Vol. 42, № 5. — P. 788–797.
117. Пулин А. А., Сабурова И. Н., Репин В. С. Поверхностные маркеры, характеризующие мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки [ММСК] костного мозга человека // Клет. транспл. и тканевая инженерия. — 2008. — Т. 3, № 3. — С. 25–30.
118. Лосева Е. В., Подгорный О. В., Полтавцева Р. А., Марей М. В., Логинова Н. А., Курская О. В., Сухих Г. Т., Чайлахян Р. К., Александрова М. А. Эффекты нейротрансплантации культивируемых нейральных и мезенхимальных стволовых клеток человека на обучение и состояние мозга крыс после гипоксии // Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. — 2011. — Т. 97, № 2. — С. 155–168.
119. Тюрин-Кузьмин П. А., Воротников А. В., Качук В. А. Молекулярные механизмы выбора направления движения мезенхимальными клетками // Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. — 2013. — Т. 99, № 3. — С. 294–312.

Поступила в редакцию: 29.11.2015 г.

Контакт: Петрова Елена Сергеевна, (812) 234-15-74

Сведения об авторе:

Петрова Елена Сергеевна — кандидат биологических наук, с. н. с. отдела общей и частной морфологии Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. Тел. (812) 234-15-74.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 547.962

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА, МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ И ТРОМБИНА В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ И ЕГО РОЛЬ В ТЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

^{1,2,3}А. В. Соколов, ^{1,3}В. А. Костевич, ¹Е. Т. Захарова, ⁴Л. Аквасальенте, ⁴В. Де Филиппис, ^{1,2}В. Б. Васильев

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

³Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА России, Москва, Россия

⁴Отдел фармакологических наук, Падуанский Университет, Италия

INTERACTION OF CERULOPLASMIN, MYELOPEROXIDASE AND THROMBIN IN SYNOVIAL FLUID OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS AND ITS ROLE IN INFLAMMATORY PROCESS

^{1,2,3}A. V. Sokolov, ^{1,3}V. A. Kostevich, ¹E. T. Zakharova, ⁴L. Acquasaliente, ⁴V. De Filippis, ^{1,2}V. B. Vasylyev

¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

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

³Federal Scientific-Clinical Centre of Physico-Chemical Medicine of FMBA of Russia, Moscow, Russia

⁴Department of Pharmaceutical Sciences, University of Padua, Italy

© Коллектив авторов, 2015 г.

Чрезвычайная чувствительность медьсодержащей оксидазы плазмы крови церулоплазмينا (Ср, молекулярная масса около 132 кДа) к действию протеиназ приводит к получению белка, расщепленного на фрагменты, при его выделении и к постепенной деградации препарата при хранении. Фрагментированный Ср не обладает рядом антиоксидантных свойств, присущих интактному белку, например, не ингибирует активность миелопероксидазы (Мро). При анализе синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом в образцах, содержащих нефрагментированный Ср с молекулярной массой около 132 кДа, не было выявлено активности тромбина (FIIa) и Мро. Напротив, в образцах, не содержащих 132-килодальтонный Ср, выявлялась как активность FIIa, так и Мро. Учитывая, что Ср — эволюционный родственник факторов свертывания крови V и VIII, являющихся субстратами FIIa, нами была высказана гипотеза об участии FIIa в протеолитической деградации Ср. Рекомбинантные ингибиторы FIIa, гирудин 2 (HM2) и его фрагмент (1–47, S2R), полностью блокировали деградацию Ср в сыворотке крови при ее хранении в стерильных условиях. С помощью масс-спектрометрии сравнили фрагменты Ср, образующиеся при «спонтанном протеолизе» во время хранения очищенных препаратов белка, и фрагменты, на которые Ср расщепляется под действием FIIa. В обоих случаях образовывался один и тот же набор фрагментов. До сих пор не было указаний на способность FIIa гидролизовать пептидные связи в белках за остатками, отличными от аргинина. Однако образование из 132-кДа Ср фрагментов с молекулярной массой 116 кДа и 19 кДа обусловлено гидролизом FIIa неканонического сайта лизин887-валин888. Расщепление под действием FIIa неканонической пептидной связи в Ср может быть обусловлено гомологией между участком Ср 946–954 и последовательностью 62–70 в гирудине, взаимодействующей с экзосайтом I в FIIa.

Ключевые слова: церулоплазмин, тромбин, миелопероксидаза, факторы свертывания крови V и VIII, гирудин, неканонический сайт расщепления, ограниченный протеолиз.

The extreme sensitivity of the copper-containing oxidase ceruloplasmin (CP, M ~132 kDa), which is present in blood plasma, to proteinases results in CP fragmentation upon its isolation and in degradation upon storage. Fragmented ceruloplasmin lacks some antioxidant activities typical of the intact protein, e.g., it does not inhibit myeloperoxidase (MPO). Analysis of the synovial fluid of rheumatoid arthritis patients did not reveal thrombin (FIIa) and MPO activities in samples that contain non-fragmented CP. However, these activities were found in samples where no non-fragmented 132-kDa CP was present. Because CP is an evolutionary relative of blood coagulation factors V and VII, we hypothesized that FIIa is involved in CP proteolysis. Indeed, recombinant

FIIa inhibitors, hirudin 2 (HM2), and its 1–47 fragment (S2R) completely inhibited CP degradation in blood serum upon its storage under sterile conditions. Mass-spectrometric comparison of CP fragments formed upon spontaneous proteolysis during storage of purified CP and upon FIIa-mediated proteolysis of CP showed that fragmentation patterns are the same in both cases. So far, there was no evidence that FIIa can hydrolyze peptide bonds downstream of amino acids other than arginine. However, 116- and 19-kDa fragments formation from 132-kDa CP is consistent with a non-canonical site of FIIa-catalyzed cleavage between lysine-887 and valin-888. This non-canonical CP cleavage by FIIa may be a result of the homology between the 946–954 sequence in CP and 62–70 sequence in hirudin, which interacts with the exosite I of FIIa.

Key words: ceruloplasmin, thrombin, myeloperoxidase, blood coagulation factors V and VIII, non-canonical cleavage site, limited proteolysis.

Введение. Церулоплазмин (Ср, КФ 1.16.3.1) — медьсодержащий гликопротеин с молекулярной массой около 132 кДа, впервые описанный как компонент α 2-глобулиновой фракции плазмы крови человека [1–3]. Ср человека чрезвычайно легко деградирует под действием протеиназ [4, 5]. Это свойство, а также особенность строения Ср, белковая цепь которого включает в себя три гомологичные части [6], явились причиной того, что более 30 лет с момента открытия Ср в литературе дебатировался вопрос о том, состоит ли молекула Ср из одной полипептидной цепи или из гомологичных субъединиц [7–11]. При хранении препаратов Ср, выделенных различными способами без добавления ингибиторов протеиназ, целостная белковая цепь распадалась на характерные протеолитические фрагменты (см. рис. 3): 116 кДа и 19 кДа (гидролиз связи лизин887-валин889 между 5-м и 6-м доменами белка), фрагменты 72 кДа или 67 кДа и 52 кДа (гидролиз связи аргинин481-серин482 между 3-м и 4-м доменами) [4, 12–14]. Вскоре после того как стало ясно, что Ср в ходе очистки подвергается ограниченному протеолизу, появились рекомендации относительно применения ингибиторов протеиназ на всех стадиях выделения белка [14–17]. Но и тогда выделение недеградированного и стабильного Ср было весьма трудной задачей [18].

Позже появились сообщения о присутствии в препаратах Ср неидентифицированной металлопротеиназы [19], а также примеси протромбина [15, 16, 20]. Недавно при выделении Ср в его препаратах нами были идентифицированы следовые количества комплексов Ср с матриксными металлопротеиназами 2 и 12 [21]. Кроме того, Ср взаимодействует с представителями семейства серпроцидинов: эластазой, катепсином G и протеиназой 3 [22, 23].

Целостность молекулы Ср имеет большое значение для функций этого фермента. Такие его антиоксидантные свойства, как глутатион-зависимая пероксидазная активность [24], эффективная загрузка железа в ферритин [25], ингибирование хлорирующей и пероксидазной активности миелопе-

роксидазы (Mpo) [26, 27], утрачиваются после протеолитической деградации связи, соединяющей 5-й и 6-й домены белка.

Протеолиз Ср *in vitro* с применением целого ряда протеиназ, например, плазмина, эластазы, трипсина, катепсина G и др., не приводил к появлению протеолитических фрагментов, характерных для «спонтанного» протеолиза Ср, наблюдаемого при хранении [27]. Такие протеиназы, как трипсин, плазмин, эластаза, слишком часто расщепляют полипептидную цепь Ср и приводят к образованию большего числа фрагментов, отличающихся по молекулярной массе от продуктов «спонтанного» протеолиза [12, 13, 27, 28].

Следует отметить, что одним из ферментов, претендующих на роль протеиназы, приводящей к деградации Ср при хранении, является тромбин (FIIa). Во-первых, FIIa является «редкощепящей» протеиназой и мог бы привести к образованию небольшого числа фрагментов, наблюдаемых при «спонтанном» протеолизе Ср. Во-вторых, протромбин сопутствует Ср при выделении на большинстве применяемых для очистки Ср ионообменных смол (DEAE- и QAE-) и аффинных сорбентов (AE-Агароза, протамин-Сефароза) [15, 16, 29]. В-третьих, Ср гомологичен факторам свертывания крови V и VIII (как и Ср, относимых к надсемейству купредоксинов), являющимся физиологическими субстратами FIIa [30]. Однако, несмотря на это, до совсем недавнего времени в работах, посвященных исследованию структуры Ср, не было исследовано действие FIIa на Ср и, соответственно, не было показано картины ограниченного протеолиза Ср под действием FIIa. По этой причине не предпринимались и попытки предотвратить протеолитическую деградацию Ср ингибиторами FIIa. Ранее мы показали, что добавление гепарина к свежевыделенному Ср полностью предотвращало протеолитическую деградацию при хранении белка в течение месяца при 37° С, что косвенно указывало на участие факторов свертывания крови в протеолизе Ср [15]. В недавней нашей работе было изучено действие FIIa на препараты очищенного (беспримесного) Ср

и проведено сравнение получаемых протеолитических фрагментов с теми, которые образуются при хранении препаратов Ср, выделенного рутинным способом [31].

Учитывая вероятную роль FIIa в ограниченном протеолизе Ср при хранении, мы решили смоделировать возможный процесс разрушения Ср под действием этого фактора свертывания крови, а также исследовать целостность Ср в каком-либо очаге воспаления, где доказана высокая активность FIIa. Наш выбор пал на синовиальную жидкость из суставов пациентов с ревматоидным артритом [32, 33].

Цель исследования: в данной работе показана идентичность фрагментов «спонтанного» протеолиза Ср и ограниченного гидролиза Ср с помощью FIIa. Гирудин, специфический ингибитор FIIa, полностью подавлял протеолиз Ср в сыворотке крови и препаратах высокоочищенного белка. Наши результаты указывают на то, что образование фрагмента с молекулярной массой 19 кДа обусловлено гидролизом FIIa неканонического для этого фермента сайта лизин887-валин888 в Ср.

Материалы и методы исследования. В работе использовали следующие реактивы: бромциан («Fluka», Швейцария); триэтиламин ((C₂H₅)₃N), ЭДТА («Merck», Германия); Сефароза 4B, ДЕАЕ-Сефадекс А-50, Сефадекс G-200 Superfine («Pharmacia», Швеция); трипсин («Promega», США); азид натрия (NaN₃), альбумин сыворотки крови человека, глицерин, желатин, Кумасси R-250, меркаптоэтанол, персульфат аммония, тритон X-100, Tris («Serva», Германия); 2,5-дигидроксibenзойная кислота, глицин, Ds-Na, маркеры молекулярной массы, протамин кеты, реактив Фолина, фенолметилсульфонилфторид (PMSF), 4-хлор-1-нафтол («Sigma», США); акриламид, аргинин, N,N'-метиленабисакриламид, N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин («Лаборатория МЕДИГЕН», Россия), PBS (phosphate buffer saline) — 0,15 M NaCl, pH 7,4, 1,9 mM Na₂HPO₄/8,1 mM NaH₂PO₄, рекомбинантный гирудин (HM2), фрагмент гирудина (1–47, S2R).

Лечение пациентов, страдающих ревматоидным артритом, с применением гирудин-содержащего препарата. Группе из 11 пациентов был назначен Refludan™ (Лей1, Тре2)-63-десульфогирудин; Bayer Healthcare Pharmaceuticals) в виде мази. Мазь наносили на пораженные суставы в течение 14 дней. В каждой наносимой порции мази содержалось 200 мкг гирудина. Еще 13 пациентов получали мазь без препарата Refludan™, что рассматривалось как применение плацебо. У каждого пациента проводились регуляр-

ные измерения отека коленных суставов, что служило индикатором прогрессирования артрита.

Препарат Ср был выделен из плазмы крови с помощью описанной ранее аффинной хроматографии на протамин-Сефарозе [15]. Для сравнения препараты Ср были выделены также на АЕ-Агарозе [29] и многостадийным традиционным методом [14]. Выделенные препараты характеризовались $A_{610}/A_{280} > 0,049$ и содержали более 95% нефрагментированного Ср с молекулярной массой около 132 кДа. При хранении препарат Ср, выделенный традиционным способом, деградировал с образованием набора пяти фрагментов спонтанного протеолиза. Ограниченный протеолиз Ср под действием FIIa проводили при соотношении 2 мг Ср:50 НИИ FIIa в 100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl, pH 7,4. Реакцию останавливали кипячением аликвот с буфером для проб с 2-меркаптоэтанолом через 1, 2, 3, 4, 6, 8 и 20 часов от начала реакции. Определение молекулярной массы белков и протеолитических фрагментов Ср производили методом денатурирующего электрофореза (Ds-Na-PAGE) в системе с высокой молярной концентрацией Tris [34]. Вестерн-блоттинг Ср в сыворотке крови и синовиальной жидкости проводили после полусухого переноса белков, разделенных в Ds-Na-PAGE [35]. Сыворотку крови получали после 15 мин центрифугирования свернувшейся венозной крови при 500 g, в качестве бактериостатика добавляли 0,01% гентамицина. Образцы синовиальной жидкости от больных ревматоидным артритом получали в случаях, когда им производилась пункция сустава по медицинским показаниям; после забора ее центрифугировали 15 минут при 500 g и 5 минут при 15 000 g.

Пероксидазную активность Mpo измеряли по окислению хромогенного субстрата 2,2'-диазинобис(3-этилбензотриазолин-6-сульфоната) натрия (ABTS) [36]. В процессе окисления образуется стабильный радикал ABTS^{•+}, определяемый спектрофотометрически по поглощению при длине волны 414 нм. Реакционная смесь содержала аликвоту Mpo или синовиальной жидкости, 100 мкМ H₂O₂, 1 мМ ABTS в 0,1 M натрий-ацетатном буфере, pH 5,5. После добавления к смеси H₂O₂ скорость измеряли в ΔA₄₁₄/мин в режиме «Кинетика» на приборе СФ 2000–02, при температуре 37° С. Активность Mpo в синовиальной жидкости сравнивали с активностью очищенной Mpo и выражали в нг/мл. Препарат Mpo с RZ~0,85 получали из экстракта белков замороженных лейкоцитов, полученных от здоровых доноров [37].

Активность тромбина (FIIa) измеряли по скорости гидролиза хромогенного субстрата Z-Ala-Ala-

Arg-pNA·HBr [38], смесь содержала PBS, 0,1 мг/мл субстрата и аликвоту синовиальной жидкости, либо рекомбинантного FIIa. Активность FIIa в синовиальной жидкости сравнивали с активностью рекомбинантного FIIa и выражали в NIH/мл.

Масс-спектрометрический анализ проводили на масс-спектрографе MALDI-TOFF Ultraflex II BRUKER (Германия), оснащенном УФ лазером (Nd), в ФГБУН «Институт Физико-химической медицины» (г. Москва). Для приготовления образцов белки разделяли с помощью Ds-Na-PAGE и вырезали из геля (PAG) участки, содержащие белковые зоны. Триптический гидролиз белка в PAG проводили следующим образом: кусочек геля объемом 1 мм³ дважды промывали для удаления красителя путем инкубации в 100 мкл 40% раствора ацетонитрила в 0,1 М NH₄HCO₃ в течение 30 мин при 37° С. После удаления раствора для дегидратации геля добавляли по 100 мкл ацетонитрила. Удалив ацетонитрил и высушив кусочек геля, прибавляли к нему 4 мкл раствора модифицированного трипсина в 0,05 М NH₄HCO₃ с концентрацией 15 мкг/мл. Гидролиз проводили в течение 18 часов при 37° С, затем к раствору добавляли 8 мкл 0,5% трифторуксусной кислоты в 10% растворе ацетонитрила в воде и тщательно перемешивали. Раствор над гелем использовали для получения MALDI-масс-спектров. Подготовка образцов для масс-спектрометрии проводилась следующим образом: смешивали по 1 мкл раствора образца и 0,3 мкл раствора 2,5-дигидроксibenзойной кислоты (10 мг/мл в 20% ацетонитриле в воде с 0,5% трифторуксусной кислоты) и полученную смесь высушивали на воздухе. Масс-спектры получали в режиме положительных ионов с использованием рефлектрона; точность измеренных масс после докалибровки по пикам автолиза трипсина составляла 0,005%. Полученные пептидные фингерпринты белков анализировали online при помощи программы MASCOT (<http://www.matrixscience.com>). Поиск по «пептидному фингерпринту» проводился в базе данных NCBI среди белков человека с указанной точностью с учетом возможного окисления метионинов кислородом воздуха и возможной модификации цистеинов акриламидом.

N-концевую аминокислотную последовательность перенесенных на иммобилон белков определяли с помощью автоматического секвенатора Procise 491 cLC Protein Sequencing System, Applied Biosystems (США).

Результаты и их обсуждение. При анализе образцов синовиальной жидкости, полученной от 24 больных ревматоидным артритом, в 11 образцах, полученных от пациентов с применением гиру-

дин-содержащей мази, при вестерн-блоттинге выявляли Ср в виде нефрагментированного 132-килодальтонного белка (пример, рис. 1, А, дорожка 5), а в 13 образцах от пациентов, получавший плацебо, выявлены протеолитические фрагменты Ср (рис. 1, А, дорожки 1–4, 6–12). В 11 образцах синовиальной жидкости с нефрагментированным Ср активность FIIa и Mpo не выявлялась (рис. 1, В, треугольники). Напротив, в 13 образцах, содержащих деградированный Ср, была выявлена активность FIIa и Mpo (рис. 1, В, ромбы, нумерация соответствует дорожкам на панели А). Ранее мы показали, что протеолитическая деградация Ср приводит к отсутствию у него способности ингибировать Mpo [27]. Действительно, в образцах с наибольшей активностью FIIa и Mpo (рис. 1, В, ромбы 1, 2 и 6) Ср подвергся наибольшей деградации и не выявлено его фрагментов с молекулярной массой выше 50 кДа. Кроме того, в образцах синовиальной жидкости выявлена апо-форма Ср (рис. 1, С). Добавление образца синовиальной жидкости под номером 1 (содержащего 50-кДа фрагмент Ср) к нефрагментированному Ср приводило к распаду последнего до 50-кДа фрагмента (рис. 1, D). Учитывая, что набор протеолитических фрагментов в образцах синовиальной жидкости напоминал картину «спонтанного» протеолиза Ср, и что в тех же образцах выявлялся активный FIIa, мы исследовали динамику ограниченного протеолиза Ср под действием FIIa.

Хранение препаратов Ср, выделенных без ингибиторов протеолиза, приводило к протеолитической деградации нативной молекулы Ср с молекулярной массой около 132 кДа и образованию электрофоретических зон с молекулярной массой около 116, 72, 67, 52 и 19 кДа, описанным ранее как фрагменты «спонтанного» протеолиза [12, 14]. Ограниченный протеолиз Ср с помощью FIIa приводил к образованию фрагментов с такими же молекулярными массами (рис. 2).

Фрагменты, образовавшиеся при хранении препаратов Ср, и фрагменты, полученные при ограниченном протеолизе под действием FIIa, были подвергнуты масс-спектрометрическому анализу. Результаты суммированы в табл. 1. Ни в одном из сравниваемых фрагментов не было найдено отличающихся по масс-спектру пептидов, а локализация фрагментов совпадает с локализацией, описанной в литературе (рис. 3).

Известно, что FIIa относится к редкоцепящим протеиназам, причем данный фермент гидролизует пептидные связи после остатка аргинина. По данным литературы и нашим собственным исследованиям, 19-кДа фрагмент Ср образуется при гидролизе связи K887-V888, соединяющей 5-й и 6-й домены Ср.

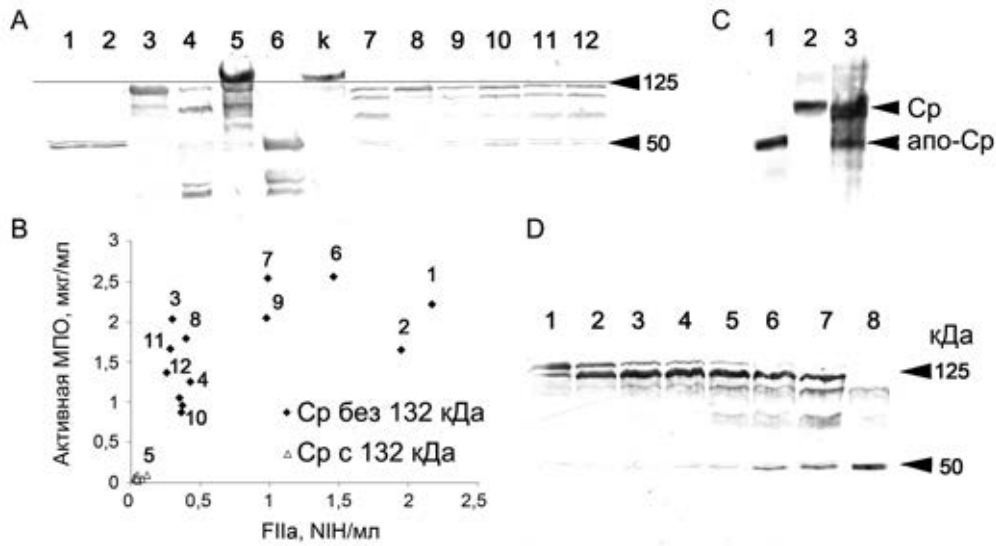


Рис. 1. А, С и D. Выявление Ср при вестерн-блоттинге синовиальной жидкости (5 мкл). Вестерн-блоттинг с аффинными антителами кролика против Ср (разведение 1:10 000, разведение пероксидазного конъюгата антител козла против антител кролика 1:5000). А. 1–4, 6–12 — образцы, содержавшие фрагментированный Ср, 5 — пример образца содержащего 132-кДа Ср, к — плазма крови (2 мкл). Горизонтальная линия на уровне 125 кДа. В. Активность Мро и FIIa в образцах синовиальной жидкости (треугольники — выявлен 132 кДа Ср, ромбы — не выявлено 132 кДа Ср, номера соответствуют дорожкам на панели А). С. 1 — апо-Ср (1 мкг), 2 — Ср (1 мкг), 3 — образец 1 (панель А). D. 1 — Ср (5 мкг), 2–8 — 1+0,5 мкл образца 1 через 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240 минут соответственно.

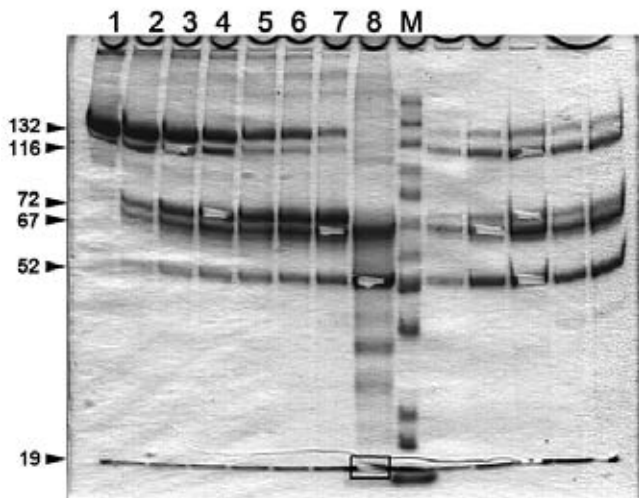


Рис. 2. Разделение фрагментов Ср, полученных при ограниченном гидролизе FIIa, и фрагментов «спонтанного» протеолиза, образовавшихся при хранении препаратов Ср. 1 — исходный препарат Ср, 2–8 — ограниченный протеолиз Ср тромбином в течение 5, 10, 15, 30, 45, 60 и 120 минут, М — маркеры молекулярной массы, справа — препараты Ср после спонтанного протеолиза.

Это заставило предположить, что FIIa гидролизует полипептидную цепь Ср, расщепляя связь за остатком лизина. Действительно, определение N-концевой аминокислотной последовательности 19-кДа фрагмента Ср, образующегося при гидролизе FIIa (выделена прямоугольником на рис. 2), однозначно показало последовательность VFNPRRKLEF, идентичную последовательности этого фрагмента, образующегося

Таблица 1

Сравнение пептидных фингерпринтов фрагментов Ср, полученных при «спонтанном» и ограниченном протеолизе FIIa

Последовательности Ср, обнаруженные при спонтанном протеолизе	Последовательности Ср, обнаруженные при гидролизе FIIa	Количество пептидов вне предсказанной последовательности
1	2	3

116-кДа фрагмент (в фрагменте спонтанного протеолиза остатка 1–887)

4–23	4–23	0/0
24–43	24–43	
50–62	50–62	
63–79	63–79	
80–91	80–91	
92–109	92–109	
126–158	126–158	
159–168	159–168	
227–239	264–288	
404–417	404–417	
408–417	408–417	
419–443	419–443	
444–449	444–449	
450–462	450–462	
463–481	463–481	
466–481	482–504	
482–504	505–518	
505–518	519–539	
519–539	544–551	
558–579	558–579	

Продолжение таблицы 1

1	2	3
580–600	580–600	0/0
591–619	591–619	
701–713	701–713	
714–730	714–730	
714–734	767–774	
767–774	767–779	
767–779	780–800	
780–800	781–802	
781–802	869–887	
807–841		
72-кДа фрагмент (в фрагменте спонтанного протеолиза остатки 482–1046)		
482–504	482–504	0/0
505–518	505–518	
519–528	519–539	
519–539	558–579	
558–579	580–600	
580–600	591–619	
591–619	701–713	
601–619	714–730	
692–700	714–734	
694–700	767–774	
701–713	767–779	
714–730	780–800	
767–774	781–802	
767–779	807–841	
780–800	869–887	
781–800	926–938	
781–802	988–1012	
807–841	990–1012	
846–868		
926–938		
939–945		
990–1012		
67-кДа фрагмент (в фрагменте спонтанного протеолиза остатки 1–481)		
4–23	4–23	0/0
24–43	24–43	
25–43	50–62	
50–62	63–79	
51–62	80–91	
63–79	92–109	
80–91	126–158	
92–109	159–168	
126–158	169–182	
159–168	240–263	
169–182	264–288	
240–261	341–348	
240–263	404–417	
264–288	419–443	
341–348	421–443	
404–417	444–449	
408–417	444–462	
419–443	450–462	

Окончание таблицы 1

1	2	3
421–443	466–481	0/0
444–449		
444–462		
450–462		
463–481		
466–481		
52-кДа фрагмент (в фрагменте спонтанного протеолиза остатки 482–887)		
482–504	482–504	0/0
505–518	505–518	
519–528	519–528	
519–539	519–539	
554–579	543–551	
558–579	554–579	
580–600	558–579	
591–619	580–600	
601–619	591–619	
620–649	601–619	
692–700	692–700	
694–700	701–713	
701–713	714–730	
714–730	714–734	
714–734	767–774	
767–774	767–779	
780–800	780–800	
781–802	807–841	
807–841	846–868	
846–868		
19-кДа фрагмент (в фрагменте спонтанного протеолиза остатки 889–1046)		
926–938	926–938	0/0
939–945	939–945	
988–1012	988–1012	
990–1012	990–1012	
	1013–1044	
	1013–1046	

при спонтанном протеолизе Ср [12]. Таким образом, можно с уверенностью говорить о присутствии в Ср «неканонического» для FIIa сайта гидролиза в последовательности аминокислот K887-V888 [5].

Известно, что факторы свертывания крови FV и FVIII содержат гомологичные Ср купредоксиновые домены. Структурная гомология выражается также в том, что FV и FVIII содержат по 1 иону меди на молекулу. Было показано, что в FVIII ион Cu относится к I типу и способствует ассоциации полипептидных цепей и поддержанию трехмерной структуры этого фактора [39–41]. Сходную роль в стабилизации структуры белковой глобулы в Ср играет каталитический центр, куда входит и ион меди I типа [42].

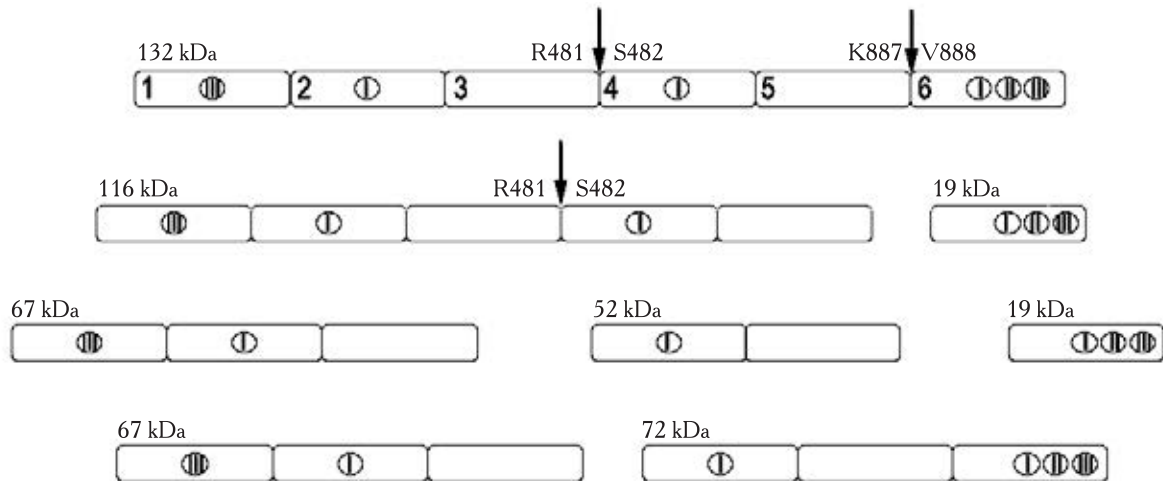


Рис. 3. Схема «спонтанного» протеолиза Сr (Ryden, 1971; Kingston et al., 1977; Kingston et al., 1979; Moshkov et al., 1979; Prozorovski et al., 1982).

Известно, что FV и FVIII содержат последовательности, гомологичные последовательности гирудина, взаимодействующей с экзосайтом I для фибриногена в FIIa [43]. Проведенный нами сравнительный анализ первичной структуры Сr, FV, FVIII и гирудина, показал, что Сr также содержит последовательности, гомологичные гирудину (табл. 2). Важно отметить, что в Сr сайт расщепления

полностью блокировали фрагментацию препарата Сr в присутствии FIIa (данные не приводятся), но и препятствовали деградации Сr в сыворотке крови при ее хранении в стерильных условиях (рис. 4). До сих пор ни один из традиционных ингибиторов протеиназ (ЭДТА, PMSF, 6-аминокапроновая кислота), кроме гепарина, не ингибировал «спонтанный» протеолиз свежевыделенного Сr.

Таблица 2

Сравнение первичной последовательности гирудинов, Сr, FV и FVIII

Белок	Сайт	Последовательность	Гомология, %
Гирудин 1	55–63	DGDFEEIPE	
Гирудин 2	62–70	NGDFEEIPE	
Церулоплазмин	247–255	DKDNEDFQE	67
	608–616	DKEDEDFQE	56
Фактор V	946–954	NKDDEEFIE	67
	689–677	DEDSYEIFE	56
	961–969	IQDTDEDTA	44
Фактор VIII	1535–1543	EDDYAEIDY	67
	358–366	NEEAEDYDD	77
	738–746	YEDSYEDIS	56

887–888 расположен ближе к N-концу, чем сайт 946–954, гомологичный последовательности гирудина, взаимодействующей с экзосайтом I в FIIa. С осторожностью можно предположить, что взаимодействие Сr с FIIa, обеспечиваемое присутствием гомологичной гирудину последовательности, приводит к расщеплению вышележащего неканонического сайта, который, в отличие от N-концевого кода гирудина, не ингибирует FIIa.

Рекомбинантные ингибиторы FIIa — гирудин 2 (HM2) и его фрагмент (1–47, S2R) — не только

Полученные результаты указывают на непосредственное участие FIIa в протеолитической деградации Сr в его препаратах, синовиальной жидкости, а также в цельной сыворотке крови. Гипотеза о том, что FIIa участвует в протеолизе Сr, была высказана группой под руководством Calabrese, которая показала, что в препаратах Сr присутствует протромбин (FII) [29]. Его можно отделить от Сr, применив хроматографию на аргинин-Сефарозе, сорбирующей FII и практически не связывающей Сr [15]. Тот факт, что добавление PMSF в плазму крови при

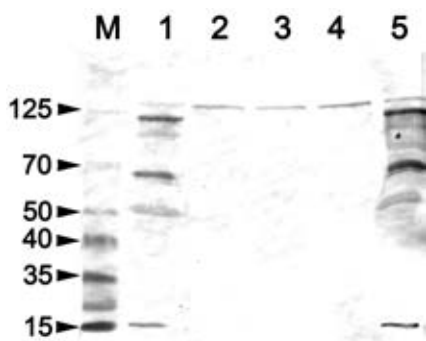


Рис. 4. Влияние гирудина (HM2) и его фрагмента (1–47, S2R) на протеолитическую деградацию С₃ в сыворотке крови (2 мкл) хранившейся 2 недели в стерильных условиях. Вестерн-блоттинг с аффинными антителами кролика против С₃ (разведение 1:10 000, разведение пероксидазного конъюгата антител козла против антител кролика 1:5000): 1 — сыворотка крови; 2 — 1+HM2; 3 — 1+1–47, S2R; 4 — свежая сыворотка (2 мкл); 5 — С₃, фрагментированный при хранении (0,2 мкг). М — маркеры молекулярной массы.

выделении С₃ не обеспечивает получение нефрагментированного белка, можно объяснить тем, что добавляемый в начале выделения PMSF действует только на активные сериновые протеиназы и довольно быстро инактивируется в водной среде. По этой причине причиной фрагментации С₃ вполне может быть присутствие в препаратах С₃ следов FII, являющихся источником FIIa.

Присутствие в С₃ аминокислотной последовательности, гомологичной кластеру аминокислот в гирудине, взаимодействующему с экзосайтом I в FIIa, объясняется эволюционным родством С₃ с FV и FVIII. Именно связывание FIIa (пусть и непрочное) с последовательностью 946–954 в целостной молекуле С₃ обеспечивает расщепление протеиназой неканонического сайта K887-V888 [5]. Возможно, неверие в способность данной протеиназы разрезать С₃ в нетипичном месте отложило на многие годы понимание того, что FIIa способен привести к образованию 19-килодальтонного фрагмента С₃, образующегося при хранении препаратов С₃.

Учитывая, что протеолитическая деградация С₃ в синовиальной жидкости коррелировала с наличием активных FIIa и Mpo, можно предположить, что интактный С₃ является одним из противовоспалительных и антиоксидантных факторов синовиальной жидкости. Действительно, внутрисуставное введение препарата С₃ кроликам с экспериментальным артритом снижало выраженность воспаления, о которой судили по количеству лейкоцитов, макрофагов, фагоцитов и концентрации малонового диальдегида [44]. Одним из возможных механизмов защитного действия в этом случае могло быть связывание С₃ матриксных металлопротеиназ [21], разрушающих внутрисуставной коллаген.

Известно, что одним из патологических факторов развития ревматоидного артрита является FIIa, содержание комплексов которого с антитромбином III повышено у людей, страдающих этим заболеванием. Применение гирудина при терапии ревматоидного артрита существенно облегчает течение заболевания. Учитывая, что, по нашим данным, только интактный С₃ обладает способностью ингибировать провоспалительный фермент лейкоцитов — Mpo, можно предположить, что именно FIIa снижает антиоксидантные свойства С₃ путем его протеолитической деградации.

Первые указания на присутствие протеолизованного С₃ в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом были представлены в нашей недавней работе [31]. Особое внимание привлекает обнаружение фрагмента с молекулярной массой около 50 кДа у двух пациентов с наиболее высокой активностью FIIa в синовиальной жидкости (см. рис. 2). Появление фрагментированного С₃ с молекулярной массой около 50 кДа было отмечено и при исследовании С₃ в сыворотке крови пациентов с болезнью Альцгеймера [45], но тогда в образцах обнаруживался и нефрагментированный С₃, и фрагмент с молекулярной массой 116 кДа, что говорит лишь о начальных стадиях разрушения молекулы. Обычно фрагмент с молекулярной массой около 50 кДа остается в одиночестве лишь на конечной стадии ограниченного протеолиза С₃ тромбином (см. рис. 2 и 3).

Как известно, в синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом обнаруживаются низкомолекулярные комплексы меди [46], которая, вероятно, выходит из молекулы С₃ при его протеолитической фрагментации. То, что протеолитическая фрагментация С₃ сопряжена с образованием пула «свободной» меди, было подтверждено в работе [45], где исследовалась сыворотка крови пациентов с болезнью Альцгеймера. В дополнение к протеолизу, повреждение С₃ в очагах воспаления может усиливаться в присутствии пероксида водорода [47], выбрасываемого активированными лейкоцитами, мигрирующими в полость сустава [48], в частности, в ответ на образование фибрина и продуктов его распада [49]. Образование гидроксильных радикалов при действии пероксида водорода на С₃ было изучено в модельных экспериментах *in vitro* [50]. Еще раньше продукты свободнорадикальных реакций были обнаружены в суставах больных с ревматоидным артритом, причем особенно большие их количества отмечались на стадии острого воспаления [51]. Способствовать протеканию свободнорадикальных реакций в синовиальной жидкости могут ионы меди, высвобождаемые из С₃ при его ограниченном протеолизе или окислении [47]. Это подтверждается

успехом применения пеницилламина — хелатора ионов меди — при ревматоидном артрите [48]. Не исключено, что при ревматоидном артрите в воспаленном суставе формируется «порочный круг», по меньшей мере, из двух типов патологических реакций. Во-первых, FIIa, сформированный из протромбина под влиянием активированных лейкоцитов, интенсивно протеолизует Cr, который более не препятствует участию Mpo в реакциях окислительного и галогенирующего стресса [52]. Во-вторых, выход меди из фрагментированного Cr усиливает

продукцию активных форм кислорода, и это, в свою очередь, усугубляет разрушение молекул Cr в очаге воспаления [47]. Такой механизм хорошо объясняет благотворное действие гирудина, ингибирующего FIIa, в том числе применение пиявок, при лечении ревматоидного артрита.

* * *

Исследование выполнено при поддержке грантов РФФИ №№ 13-04-01186, 13-04-01191, 15-04-03620, МК-6062.2014.4 и Программой «Протеом человека».

Литература

1. Holmberg C. G. On the presence of a laccase-like enzyme in serum and its relation to the copper in serum // *Acta Physiol. Scand.*— 1944.— Vol. 8.— P. 227–229.
2. Holmberg C. G., Laurell C. B. Investigations in serum copper. II // *Acta Chem. Scand.*— 1948.— Vol. 2.— P. 550–556.
3. Holmberg C. G., Laurell C. B. Investigations in serum copper. III // *Acta Chem. Scand.*— 1951.— Vol. 5.— P. 476–480.
4. Ryden L. Evidence for proteolytic fragments in commercial samples of human ceruloplasmin // *FEBS Lett.*— 1971.— Vol. 18.— P. 321–325.
5. Соколов А. В., Костевич В. А. Протеолитическая деградация церулоплазмينا тромбином — пример неканонического гидролиза связи K887-V888 // *Мед. акад. журн.*— 2010.— Т. 10.— С. 63–64
6. Самыгина В. Р., Соколов А. В., Пулина М. О., Бартуник Г., Васильев В. Б. Рентгеноструктурный анализ высокоочищенного церулоплазмينا человека // *Кристаллография.*— 2008.— Т. 53.— С. 690–698.
7. Poulik M. D. Heterogeneity and structure of human ceruloplasmin // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*— 1968.— Vol. 151.— P. 476–501.
8. Simons K., Bearn A. G. Isolation and partial characterization of the polypeptide chains of human ceruloplasmin // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1969.— Vol. 175.— P. 260–270.
9. Ryden L. Single-chain structure of human ceruloplasmin // *Eur. J. Biochem.*— 1972.— Vol. 26.— P. 380–386.
10. McCombs M. L., Bowman B. H. Biochemical studies of ceruloplasmin // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1976.— Vol. 434.— P. 452–461.
11. Takahashi N., Bauman R. A., Ortel T. L., Dwulet F. E., Wang C.-C., Putnam F. W. Internal triplication in the structure of human ceruloplasmin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1983.— Vol. 80.— P. 115–119.
12. Kingston I. B., Kingston B. L., Putnam F. W. Chemical evidence that proteolytic cleavage causes the heterogeneity present in human ceruloplasmin preparations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1977.— Vol. 74.— P. 5377–5381.
13. Kingston I. B., Kingston B. L., Putnam F. W. Complete amino acid sequence of a histidine-rich proteolytic fragment of human ceruloplasmin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol. 76.— P. 1668–1672.
14. Prozorovskii V. N., Rashkovetski L. G., Vasiliev V. B., Shavlovskii M. M., Neifakh S. A. Evidence that human ceruloplasmin molecule consists of homologous parts // *Int. J. Pept. Prot. Res.*— 1982.— Vol. 19.— P. 40–53.
15. Соколов А. В., Захарова Е. Т., Шавловский М. М., Васильев В. Б. Получение стабильного церулоплазмينا человека и его взаимодействие с протамином кеты // *Биоорганическая химия.*— 2005.— Т. 31.— С. 1–11.
16. Соколов А. В., Костевич В. А., Романико Д. Н., Захарова Е. Т., Васильев В. Б. Двухстадийный метод получения церулоплазмينا на основе его взаимодействия с неомицином // *Биохимия.*— 2012.— Т. 77.— С. 775–784.
17. Соколов А. В., Захарова Е. Т., Костевич В. А., Васильев В. Б. Способ получения особо чистого препарат ферроксидазы церулоплазмينا и/или фактора свертывания крови протромбина. Аффинный сорбент для их получения. Патент на изобретение RUS 2488403 15.12.2011
18. Noyer M., Dwulet F. E., Hao Y. L., Putnam F. W. Purification and characterization of undegraded human ceruloplasmin // *Anal. Biochem.*— 1980.— Vol. 102.— P. 450–458.
19. Ehrenwald E., Fox P. L. Isolation of nonlabile human ceruloplasmin by chromatographic removal of a plasma metalloproteinase // *Arch. Biochem. Biophys.*— 1994.— Vol. 309.— P. 392–395.
20. Bianchini A., Musci G., Calabrese L. Inhibition of endothelial nitric-oxide synthase by ceruloplasmin // *J. Biol. Chem.*— 1999.— Vol. 274.— P. 20265–20270.
21. Соколов А. В., Пулина М. О., Агеева К. В., Черкалина О. С., Захарова Е. Т., Васильев В. Б. Идентификация комплексов церулоплазмينا с матриксными металлопротеиназами 2 и 12 // *Биохимия.*— 2009.— Т. 74.— С. 1703–1708.
22. Соколов А. В., Пулина М. О., Агеева К. В., Рунова О. Л., Захарова Е. Т., Васильев В. Б. Идентификация катионных белков лейкоцитов, взаимодействующих с церулоплазмином // *Биохимия.*— 2007.— Т. 72.— С. 1072–1077.

23. Соколов А. В., Агеева К. В., Костевич В. А., Берлов М. Н., Рунова О. Л., Захарова Е. Т., Васильев В. Б. Исследование взаимодействия церулоплазмينا с серпроцидинами // Биохимия. — 2010. — Т. 75. — С. 1544–1552.
24. Kim I. G., Park S. Y. Requirement of intact human ceruloplasmin for the glutathione-linked peroxidase activity // FEBS Letters. — 1998. — Vol. 437. — P. 293–296.
25. Van Eden M. E., Aust S. D. Intact human ceruloplasmin is required for the incorporation of iron into human ferritin // Arch. Biochem. Biophys. — 2000. — Vol. 381. — P. 119–126.
26. Панасенко О. М., Чеканов А. В., Власова И. И., Соколов А. В., Агеева К. В., Пулина М. О., Черкалина О. С., Васильев В. Б. Влияние церулоплазмينا и лактоферрина на хлорирующую активность лейкоцитарной миелопероксидазы. Изучение методом хемилюминесценции // Биофизика. — 2008. — Т. 53. — С. 573–581.
27. Sokolov A. V., Ageeva K. V., Pulina M. O., Tcherkalina O. S., Samygina V. R., Vlasova I. I., Panasenko O. M., Zakharova E. T., Vasilyev V. B. Ceruloplasmin and myeloperoxidase in complex affect the enzymatic properties of each other // Free Rad. Res. — 2008. — Vol. 42. — P. 989–998.
28. Sang Q. A. Specific proteolysis of ceruloplasmin by leukocyte elastase // Biochem. Mol. Biol. Int. — 1995. — Vol. 37. — P. 573–581.
29. Musci G., Bonaccorsi di Patti M. C., Petruzzelli R., Giartosio A., Calabrese L. Divalent cation binding to ceruloplasmin // Biometals. — 1996. — Vol. 9. — P. 66–72.
30. Church W. R., Jernigan R. L., Toole J., Hewick R. M., Knopf J., Knutson G. J., Nesheim M. E., Mann K. G., Fass D. N. Coagulation factors V and VIII and ceruloplasmin constitute a family of structurally related proteins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1984. — Vol. 81. — P. 6934–6937.
31. Sokolov A. V., Acquasaliente L., Kostevich V. A., Frasson R., Zakharova E. T., Pontarollo G., Vasilyev V. B., De Filippis V. Thrombin Inhibits the Anti-Myeloperoxidase and Ferroxidase Functions of Ceruloplasmin: Relevance in Rheumatoid Arthritis // Free Rad. Biol. Med. — 2015. — Vol. 86. — P. 279–294.
32. Varisco P. A., Péclat V., van Ness K., Bischof-Delaloye A., So A., Busso N. Effect of thrombin inhibition on synovial inflammation in antigen induced arthritis // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — Vol. 59. — P. 781–787.
33. Marty I., Péclat V., Kirdaite G., Salvi R., So A., Busso N. Amelioration of collagen-induced arthritis by thrombin inhibition // J. Clin. Invest. — 2001. — Vol. 107. — P. 631–340.
34. Fling S. P., Gregerson D. S. Peptide and protein molecular weight determination by electrophoresis using a high-molarity tris buffer system without urea // Anal. Biochem. — 1986. — Vol. 155. — P. 83–88.
35. Anderson N. L., Nance S. L., Pearson T. W., Anderson N. G. Specific antiserum staining of two-dimensional electrophoretic patterns of human plasma proteins immobilized on nitrocellulose // Electrophoresis. — 1982. — Vol. 3. — P. 135–142.
36. Соколов А. В. Структурно-функциональная характеристика комплексов церулоплазмينا с белками лейкоцитов и их роль при воспалительных процессах: дисс. д-ра биол. наук ФГБНУ «ИЭМ». — СПб., 2015.
37. Соколов А. В., Пулина М. О., Агеева К. В., Айрапетов М. И., Волгин Г. Н., Берлов М. Н., Марков А. Г., Яблонский П. К., Колодкин Н. И., Захарова Е. Т., Васильев В. Б. Взаимодействие церулоплазмينا, лактоферрина и миелопероксидазы // Биохимия. — 2007. — Т. 72. — С. 506–514.
38. Макаров В. А., Момот А. П., Баркаган Э. С., Мамаев А. Н., Воюшина Т. Л., Шилова А. Н., Зяблицкая Н. К., Неведрова О. А. Новый метод определения антитромбина III и его диагностическое значение // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — Т. 7. — С. 18–21.
39. Mann K. G., Lawler C. M., Veihar G. A., Church W. R. Coagulation Factor V contains copper ion // J. Biol. Chem. — 1984. — Vol. 259. — P. 12949–12951.
40. Tagliavacca L., Moon N., Dunham W. R., Kaufman R. J. Identification and functional requirement of Cu(I) and its ligands within coagulation factor VIII // J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272. — P. 27428–27434.
41. Wakabayashi H., Koszelak M. E., Mastro M., Fay P. J. Metal ion-independent association of factor VIII subunits and the roles of calcium and copper ions for cofactor activity and inter-subunit affinity // Biochemistry. — 2001. — Vol. 40. — P. 10293–10300.
42. De Filippis V., Vassiliev V. B., Beltrami M., Fontana A., Salvato B., Gaitskhoki V. S. Evidence for the molten globule state of human apo-ceruloplasmin // Biochim. Biophys. Acta. — 1996. — Vol. 1297. — P. 119–123.
43. Ofosu F. A. Modulation of the enzymatic activity of alpha-thrombin by polyanions: consequences on intrinsic activation of factor V and factor VIII // Haemostasis. — 1991. — Vol. 21. — P. 240–247.
44. Белова С. В., Корякина Е. В. Состояние окислительного гомеостаза и возможность его коррекции в условиях экспериментального ревматоидного артрита // Росс. физиол. журн. — 2008. — Т. 94. — С. 962–968.
45. Squitti R., Quattrocchi C. C., Salustri C., Rossini P. M. Ceruloplasmin fragmentation is implicated in 'free' copper deregulation of Alzheimer's disease // Prion. — 2008. — Vol. 2. — P. 23–27.
46. Naughton D. P., Knappitt J., Fairburn K., Gaffney K., Blake D. R., Grootveld M. Detection and investigation of the molecular nature of low-molecular-mass copper ions in isolated rheumatoid knee-joint synovial fluid // FEBS Lett. — 1995. — Vol. 361. — P. 167–172.

47. Sokolov A. V., Solovyov K. V., Kostevich V. A., Pulina M. O., Zakharova E. T., Shavlovski M. M., Vasilyev V. B., Chekanov A. V., Panasenko O. M. Protection of ceruloplasmin by lactoferrin against hydroxyl radicals is pH dependent // *Biochem. Cell Biol.*— Vol. 90.— P. 397–404.
48. Aaseth J., Haugen M., Førre O. Rheumatoid arthritis and metal compounds — perspectives on the role of oxygen radical detoxification // *Analyst.*— 1998.— Vol. 123.— P. 3–6.
49. So A. K., Varisco P. A., Kemkes-Matthes B., Herkenne-Morard C., Chobaz-Péclat V., Gerster J. C., Busso N. Arthritis is linked to local and systemic activation of coagulation and fibrinolysis pathways // *J. Thromb. Haemost.*— 2003.— Vol. 1.— P. 2510–2515.
50. Islam K. N., Takahashi M., Higashiyama S., Myint T., Uozumi N. Fragmentation of ceruloplasmin following non-enzymatic glycation reaction // *J. Biochem.*— 1995.— Vol. 118.— P. 1054–1060.
51. Lunec J., Halloran S. P., White A. G., Dormandy T. L. Free-radical oxidation (peroxidation) products in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.*— 1981.— Vol. 8.— P. 233–245.
52. Панасенко О. М., Горудко И. В., Соколов А. В. Хлорноватистая кислота как источник свободных радикалов // *Успехи биологической химии.*— 2013.— Т. 53.— С. 195–244.

Поступила в редакцию: 17.12.2015 г.

Контакт: Соколов Алексей Викторович, biochemsokolov@gmail.com

Сведения об авторах:

Соколов Алексей Викторович — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимической генетики Отдела молекулярной генетики ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12,
e-mail: biochemsokolov@gmail.com;

Костевич Валерия Александровна — аспирант, научный сотрудник Отдела молекулярной генетики ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;

Захарова Елена Тихоновна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Отдела молекулярной генетики ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;

Аквасальенте Лаура — кандидат биологических наук, сотрудник Отдела фармакологических наук, Падуанский Университет, Италия, Падуя, ул. Марзоло, д. 5;

Винченцо Де Филиппис — профессор, доктор биологических наук, заведующий Отделом фармакологических наук, Падуанский Университет, Италия, Падуя, ул. Марзоло, д. 5;

Васильев Вадим Борисович — профессор, доктор биологических наук, заведующий Отделом молекулярной генетики ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616-097-022-074/078

ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ И РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ

^{1,4}Т. Н. Трофимова, ⁴Е. Г. Бакулина, ^{1,2,3}В. В. Рассохин, ^{1,3}академик РАН Н. А. Беляков

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

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

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

⁴Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

BRAIN LESIONS IN HIV PATIENTS: CLINICAL, LABORATORY, AND RADIOLOGICAL COMPARISONS

^{1,4}T. N. Trofimova, ⁴E. G. Bakulina, ^{1,2,3}V. V. Rassokhin, ^{1,3}Academic RAS N. A. Belyakov

¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

²Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia

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

⁴Institute of Human Brain Bekhtereva Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Широкое внедрение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) существенно изменяет структуру вторичных изменений при ВИЧ-инфекции, в том числе оказывая влияние на течение нейрокогнитивных нарушений и оппортунистических инфекций, приводящих к поражению головного мозга. *Цель исследования.* Изучить лучевую семиотику поражений головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов с различным иммунологическим статусом и вирусной активностью на фоне ВААРТ. *Материалы и методы исследования.* В группу исследования вошли 70 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Диагноз был подтвержден с применением стандартных лабораторных методик. У всех обследуемых определялся уровень CD4-лимфоцитов и вирусной активности ВИЧ, выполнялась МРТ головного мозга. Все пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от приема ВААРТ, выраженности иммуносупрессии, а также от выявленных оппортунистических поражений головного мозга. Анализ полученных данных проводился с использованием программного пакета «Microsoft Excel». *Результаты.* У преобладающего большинства были выявлены изменения со стороны головного мозга, визуализируемые на МР-томограммах и соответствующие ВИЧ-энцефалопатии, а также вторичному инфекционному поражению головного мозга. Среднее содержание CD4-лимфоцитов в крови в этой группе пациентов составило 237 кл/мкл. Высокой оказалась встречаемость таких оппортунистических инфекций с поражением головного мозга, как токсоплазмоз и криптококкоз. Наиболее часто в патологический процесс вовлекались субкортикальные и субэпендимальные отделы головного мозга, а также базальные ганглии. В группе пациентов, не получавших ВААРТ, поражение головного мозга выявлялось в 78% случаев, а средний уровень CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в этой группе составили 245 кл/мкл и 154 548 копий/мл соответственно. При отсутствии ВААРТ формировались более тяжелые поражения головного мозга (зоны глиоза и демиелинизации). *Заключение.* Таким образом, структурные изменения головного мозга, визуализируемые с применением МРТ, представляют собой частые проявления оппортунистических инфекций при ВИЧ-инфекции. Характер протекания, локализация и тяжесть выявленных изменений зависели от выраженности иммуносупрессии и вирусной активности ВИЧ. Клинико-лучевые сопоставления у ВИЧ-инфицированных пациентов свидетельствуют, что МРТ является обязательным компонентом клинико-диагностического алгоритма обследования.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВААРТ, головной мозг, МРТ.

The wide use of highly active antiretroviral therapy (HAART) significantly alters the structure of secondary manifestations of HIV infection, including neurocognitive impairments and opportunistic infections resulting in brain lesions. *Study objective:* To characterize the radiological semiotics of brain lesions of HIV patients having different immunological conditions and HIV activities upon HAART. *Material and methods:* Study group comprised 70 HIV patients. HIV infection was confirmed with standard laboratory tests. All patients were tested for CD4 cell counts and viral loads and subjected to brain MRI. Subgroups were defined according to HAART regimens, immunosuppression levels, and opportunistic infection-caused brain lesions. The results were treated using statistical procedures available in MS Excel. *Results:* Most patients were found to have MRI-visualized brain lesions corres-

ponding to HIV-associated encephalopathy and secondary infectious brain lesions. The mean blood CD4 cell counts in these patients was 237 mL^{-1} , and the prevalence of such opportunistic infections as toxoplasmosis and cryptococcosis was high. Subcortical and subependymal brain structures and basal ganglia were most involved in brain pathology. Among patients who did not receive HAART, brain lesions were found in 74% of cases, and the mean blood CD4 cell count and viral load were 245 mL^{-1} and 154 548 RNA copies per 1 mL, respectively. No HAART was associated with more severe brain lesions, including gliosis and demyelination. *Conclusions:* Structural changes in the brain visualized with MRI are frequent manifestations of opportunistic infections in HIV patients. The course, localization and severity of the changes depend on immunosuppression and viral load. Clinical and radiological comparisons of HIV patients suggest that MRI is indispensable for clinic-diagnostic examination of HIV patients. **Key words:** HIV infection, HAART, brain, MRI.

Введение. Способность вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) различными путями проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и взаимодействовать с CD4-клетками определяет первичные ВИЧ-обусловленные поражения головного мозга, а развитие иммунодефицита — вторичные, вследствие возникновения оппортунистических инфекций [1–3]. В развитии эпидемии ВИЧ-инфекции отмечают несколько важных моментов — рост числа больных, их старение, развитие органических и системных нарушений, в том числе поражений ЦНС [4–8].

Широкое применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) может менять патофизиологические механизмы поражения ЦНС, течение и тяжесть нейрокогнитивных расстройств и оппортунистических инфекций головного мозга. Изменяется и лучевая картина этих изменений, появляются новые нетипичные формы поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов, что существенно усложняет дифференциальную диагностику [5, 7].

Методом выбора при обследовании головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов является магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастированием. Однако «многочисленность» лучевых проявлений поражений головного мозга у этой категории пациентов вызывает затруднения даже у опытных нейрорадиологов [7, 9]. Ранее проведенные исследования в нашей стране и за рубежом свидетельствуют, что комплексные клиничко-лабораторные и лучевые обследования ВИЧ-инфицированных пациентов в определенной мере позволяют адекватно оценивать полученные результаты [7, 10].

Наши наблюдения за состоянием ЦНС при ВИЧ-инфекции были начаты в период до применения ВААРТ [9, 11, 12] и продолжены на фоне устойчивых показателей иммунитета в начальной стадии заболевания, а далее при иммуносупрессии или антиретровирусной терапии [5, 10]. В какой мере системное использование ВААРТ у этой категории пациентов повлияло на характер и тяжесть

поражения головного мозга? Этому вопросу посвящено настоящее исследование.

Цель исследования: изучить лучевую семиотику поражений головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов с различным иммунологическим статусом и вирусной нагрузкой на фоне ВААРТ.

Материалы и методы исследования. На данном этапе исследования были проанализированы клиничко-лабораторные данные 70 пациентов с ВИЧ-инфекцией, которым выполнялась МРТ головного мозга на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Методика МР-сканирования у всех пациентов была одинаковой с выполнением внутривенного контрастного усиления. МР-исследования головного мозга у обследуемой группы пациентов были выполнены в период с 2012 по 2015 г., у большей части больных (80%) МРТ выполнялась однократно (56 пациентов). Все 70 пациентов находились на лечении и обследовании в СПб Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Всем обследуемым проводились лабораторные исследования, включающие определение уровня CD4-лимфоцитов и вирусной нагрузки [3]. Диагноз был подтвержден иммуноферментным анализом и иммуноблоттингом, стадирование заболевания осуществлялось на основании клинических проявлений, степени иммуносупрессии и вирусемии [3].

Антиретровирусные препараты получали 53 пациента с различной приверженностью к терапии. При возникновении нежелательных побочных реакций, лабораторных отклонений, явлений непереносимости по возможности подбирались препараты внутри класса. Каждому пациенту индивидуально подбирались схема ВААРТ, использовались схемы первого и последующего рядов, альтернативные, приемлемые схемы.

Дизайн исследования включал разделение общей группы на подгруппы в зависимости от приема ВААРТ, выраженности иммуносупрессии, а также от выявленных оппортунистических поражений головного мозга.

Анализ полученных данных проводился с использованием программного пакета «Microsoft Excel». При статистической обработке вариационных рядов вычислялось среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение и стандартная ошибка. Достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст пациентов составил 35 ± 15 лет, что подтверждает данные о смещении эпидемии ВИЧ в Санкт-Петербурге в более старшие возрастные группы [6]. В общей группе было 37 мужчин и 33 женщины. В группу вошли как больные с недавно выявленной ВИЧ-инфекцией, так и больные с длительным стажем инфицирования. Средняя длительность течения ВИЧ-инфекции составила 7 лет. Большинство больных ВИЧ, направленных на МРТ головного мозга, находились в стадии 4В по Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции — 49 человек (70%). У 45 ВИЧ-инфицированных пациентов (64%) анамнез был отягощен приемом инъекционных наркотиков. Высокий уровень распространенности ВИЧ среди наркопотребителей свидетельствует о сохраняющемся резервуаре ВИЧ-инфекции в этой группе [6].

было выявлено достоверное различие среднего значения CD4-лимфоцитов в группе с регулярным приемом ВААРТ (390 кл/мкл) по сравнению с группой, где прием препаратов происходил нерегулярно, только начинался или вообще отсутствовал (212 кл/мкл, $p < 0,05$). Идеальная приверженность приводит к лучшим результатам лечения. Уровни приверженности выше 95% связаны с лучшим вирусологическим и иммунологическим ответом. В России в результате низкой приверженности и позднего начала лечения стадия СПИДа наступает рано, а течение инфекции крайне тяжелое [13].

Клинико-лабораторными методами удалось выявить широкий спектр вторичных и сопутствующих инфекций в общей группе. Среди ВИЧ-инфицированных пациентов оказалась высока встречаемость герпесвирусных инфекций. Так, инфицированность цитомегаловирусом (ЦМВ) составила 44% (31 пациент), вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ) — 57% (40 человек), вирусом простого герпеса (ПГ) — 24% (17 человек). Коинфекция ВИЧ/вирусный гепатит С выявлена у 50 пациентов, ВИЧ/вирусный гепатит В — у 17. Кандидоз диагностирован

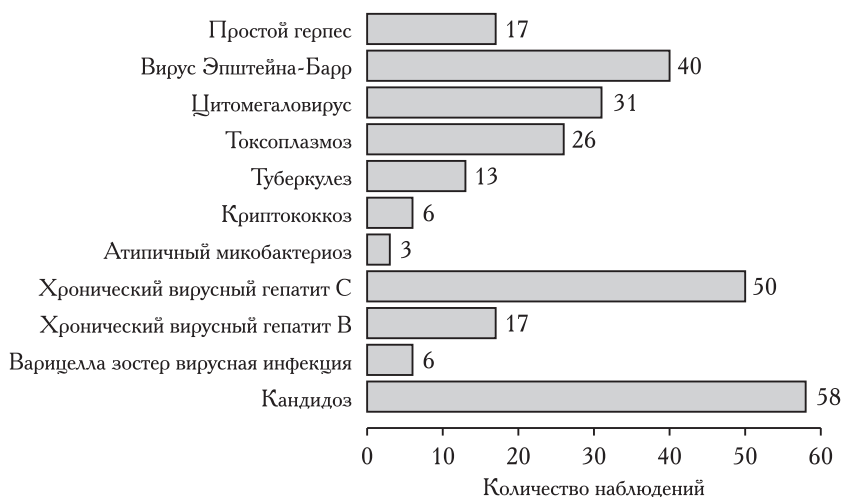


Рис. 1. Оппортунистические и коинфекции (количество наблюдений), выявленные клинико-лабораторными методами в группе исследования (n=70).

Среднее значение уровня CD4-лимфоцитов у обследованных ВИЧ-инфицированных составило 275 кл/мкл крови и 17% — относительное количество субпопуляции лимфоцитов. Среднее значение вирусной нагрузки было 167 065 копий/мл, медиана вирусной нагрузки — 1820 копий/мл.

На момент МР-исследования головного мозга 14 пациентов (20%) никогда не получали ВААРТ, 7 (10%) — прервали прием, 20 человек (29%) принимали препараты менее 6 мес, 26 пациентов (37%) сообщили о регулярном приеме антиретровирусной терапии. При первичной статистической обработке

у 58 человек. У трети ВИЧ-инфицированных пациентов выявлен токсоплазмоз — 26 человек (37%). Туберкулез диагностирован у 13 пациентов (19%), криптококкоз — у 5 человек (7%).

По данным литературы первичные поражения головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов обычно представлены ВИЧ-энцефалопатией (30% наблюдений). В большинстве случаев очаговые изменения при МРТ не определяются, а у половины больных единственным признаком является диффузная атрофия вещества головного мозга, отражающая нейродегенеративные изменения [14].

По результатам МРТ головного мозга признаки ВИЧ-энцефалопатии были выявлены у 41 пациента (58%), что, вероятно, связано с обращением пациентов на поздних стадиях инфекции. У 32 больных ВИЧ-энцефалопатия проявлялась не только расширением наружных и внутренних ликворных пространств, но и вовлечением белого вещества в патологический процесс.

В. А. Цинзерлинг [4] отмечает, что наиболее выраженные морфологические изменения, связанные с ВИЧ, локализуются в белом веществе, в том числе перивентрикулярно и в оболочках мозга. Также он сообщает об увеличении степени неспецифических изменений (отек оболочек мозга, коры, эпандимы желудочков, губчатая трансформация белого и серого вещества; сателлиоз, нейронофагия).

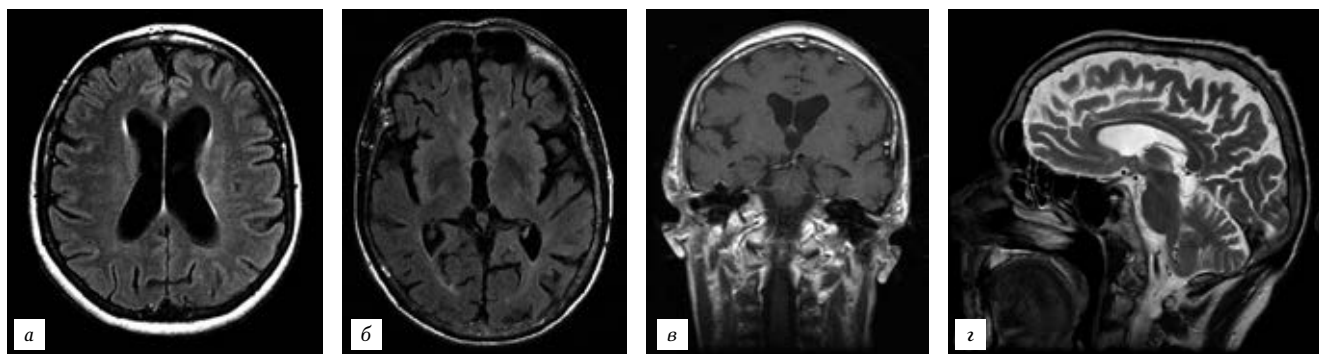


Рис. 2. ВИЧ-энцефалопатия. МРТ: а, б — T2 FLAIR; в — T1-ВИ после внутривенного контрастирования; г — T2-ВИ.

МР-признаки вторичного инфекционного поражения головного мозга наблюдались у 34 пациентов. Патологические изменения в веществе головного мозга встретились у 51 пациента (72%), из них в 18 случаях отмечалось патологическое накопление контрастного вещества в этих зонах. Постконтрастное усиление твердой мозговой оболочки произошло у 13 пациентов, а в 11 случаях сочеталось с постконтрастным усилением других интракраниальных структур. У одного пациента накопление контрастного вещества

По нашим наблюдениям вовлечение белого вещества головного мозга в патологический процесс происходило наиболее часто в субкортикальных (у 42 пациентов — 82% всех случаев поражения вещества головного мозга) и перивентрикулярных его отделах (у 32 пациентов — 63%), несколько чаще других структур белого вещества были поражены скорлупа и бледный шар (у 16 пациентов — 31%) и внутренняя и наружная капсулы (у 14 пациентов — 27%). Также встречалось поражение головок хвостатых ядер,

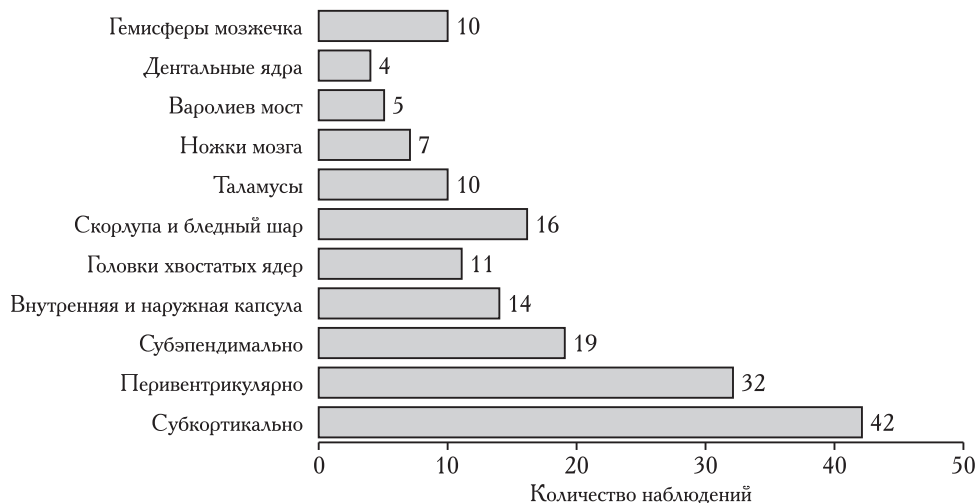


Рис. 3. Локализация поражений головного мозга у ВИЧ-инфицированных пациентов (n=70).

в оболочках мозга произошло по лептоменингеальному типу. По результатам комплексного клиничко-лучевого анализа в 17 случаях причина изменений в веществе головного мозга оставалась невыясненной.

субэпендимальных отделов, таламусов, гемисфер мозжечка, ножек мозга, варолиева моста (рис. 3).

Достоверно отличался уровень CD4-лимфоцитов в группе с наличием инфицированности ВЭБ

(186 кл/мкл), по сравнению с не инфицированными ВЭБ (289 кл/мкл, $p < 0,05$). Отмечалось достоверное различие количества CD4-лимфоцитов в крови у пациентов с поражением вещества и оболочек головного мозга (237 кл/мкл) по сравнению с группой, где такие изменения отсутствовали (350 кл/мкл, $p < 0,05$). Среди факторов, оказывающих влияние на степень иммуносупрессии, достоверные различия получены в группах с гендерными различиями. У женщин средний уровень CD4-лимфоцитов в крови составил 314 кл/мкл, у мужчин — 218 кл/мкл ($p < 0,05$).

В структуре вторичных инфекций, поражающих центральную нервную систему, первое место отводится цитомегаловирусной инфекции, второе — туберкулезу, третье — токсоплазмозу. Вместе с другими поражениями (лимфома и сосудистые осложнения) они составляют от 80 до 90% неврологических

человек (3%), варицелла зостер вирусной инфекцией (ВЗВ) — у одного пациента (1%). У 3 ВИЧ-инфицированных пациентов (4%) встречались проявления прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). Атипичное микобактериальное поражение ЦНС выявлено у одного пациента (1%). Отдельную группу из 10 человек (14%) составили поражения головного мозга неясной этиологии.

Отдельно выделена группа инфицированных токсоплазмозом, а в ней пациенты были разделены на две подгруппы: с МР-признаками токсоплазмоза головного мозга и с МР-признаками другой патологии головного мозга, где получено достоверное различие количества CD4-лимфоцитов (126 кл/мкл против 310 кл/мкл, $p < 0,01$). Также достоверно было различие уровня CD4-лимфоцитов в группе с токсоплазмозом головного мозга (126 кл/мкл),

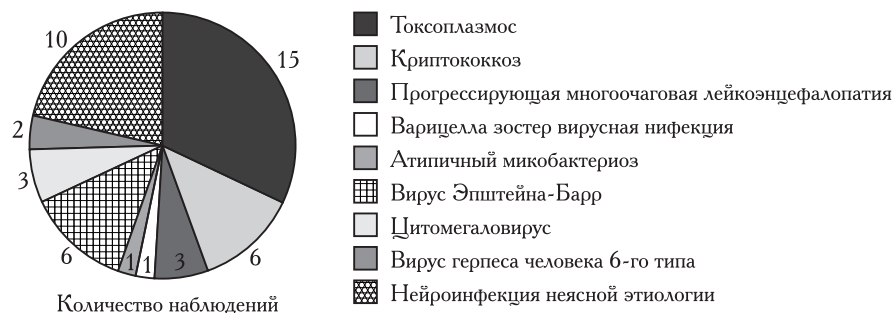


Рис. 4. Оппортунистические инфекции с поражением головного мозга, выявленные инструментальными методами в группе исследования ($n=70$).

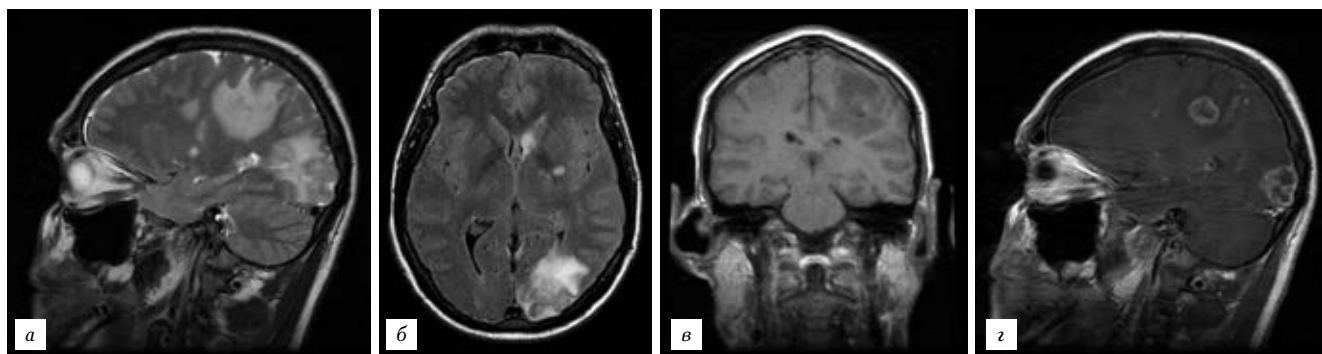


Рис. 5. Токсоплазмоз головного мозга. МРТ: а — T2-ВИ; б — T2 FLAIR; в — T1-ВИ; г — постконтрастные T1-ВИ.

синдромов при ВИЧ-инфекции [3]. Нами на основании МР-сканирования головного мозга, а также исследования цереброспинальной жидкости были диагностированы оппортунистические инфекции с поражением головного мозга (рис. 4). Наиболее часто встречался нейротоксоплазмоз — у 15 пациентов (21%), поражение головного мозга криптококком наблюдалось у 6 пациентов (9%), ВЭБ — у 6 больных (9%), ЦМВ — у 3 пациентов (4%), вирусом герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) — у 2

по сравнению с группой без инфицированности токсоплазмозом (319 кл/мкл, $p < 0,01$).

Установить истинную частоту манифестных форм ЦМВ-инфекции непросто ввиду неспецифичной клинической картины и частого ее сочетания с другими нозологическими формами. Инфицированность ЦМВ в нашем исследовании выявлена у 31 пациента. В отличие от данных литературы, нами не была установлена высокая частота поражений ЦНС, вызванных этим вирусом, вероятно, это обусловлено

трудностями диагностики данного заболевания. Из всех инфицированных цитомегаловирусом только у одного удалось определить ДНК ЦМВ в ликворе (люмбальная пункция была выполнена 20 пациентам). Также у этого ВИЧ-инфицированного больного помимо ДНК ЦМВ были обнаружены ДНК ВЭБ, ВГЧ-6 и ВИЧ. Количество CD4-лимфоцитов в крови у него составило 40 кл/мкл (10%), вирусная нагрузка — 5152 копий/мл.

Поражения головного мозга в группе инфицированности ЦМВ выявлены у 24 пациентов, менингеальное постконтрастное усиление происходило у 9 больных. У 8 пациентов в этой группе были лучевые признаки токсоплазмоза головного мозга, у 4 больных — МР-признаки криптококкоза.

Всего с криптококковым поражением головного мозга было 6 пациентов (0,09%), что отличается от средних показателей встречаемости данной инфекции в России (1,85%). По данным организационно-методического отдела инфекционной службы в Санкт-

Петербурге выявлений криптококковой инфекции головного мозга выявлено не было, в то время как у пациентов с регулярным приемом антиретровирусной терапии наблюдалась лучевая картина криптококкового поражения головного мозга.

Проведена сравнительная характеристика групп пациентов с различным статусом лечения: с регулярным приемом ВААРТ (27 человек), без приема ВААРТ (13 человек). Следует отметить, что в группе без ВААРТ в два раза чаще наблюдались поражения головного мозга — в 78% случаев (у 10 пациентов), в то время как в группе с регулярным приемом ВААРТ — только в 37% (10 пациентов). Накопление контрастного препарата в веществе и оболочках головного мозга в группе с регулярным приемом ВААРТ наблюдалось в 22% случаев (6 пациентов), в группе без ВААРТ — в 15% случаев (2 пациента). Существенно различался в группе без ВААРТ средний уровень CD4-лимфоцитов — 245 кл/мкл против 390 кл/мкл в группе с регуляр-

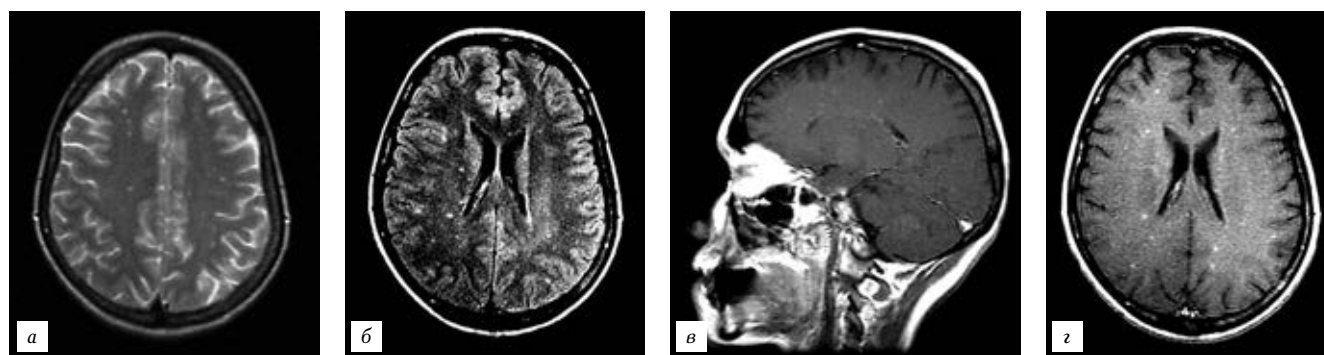


Рис. 6. Криптококкоз головного мозга. МРТ: а — T2-ВИ; б — T2 FLAIR; в, з — постконтрастные T1-ВИ.

Петербурге с 2004 по 2007 г. криптококкоз явился основной причиной смерти в 5,1% случаев. Следует отметить, что по результатам патологоанатомических исследований в структуре органного поражения при данной инфекции преобладает нейрокриптококкоз (20 из 23 случаев по данным В. А. Константиновой и соавт.), а макроскопические изменения в большинстве других органов не определяются [13]. В наших наблюдениях у всех больных криптококкозом возбудитель был выявлен в цереброспинальной жидкости. По уровню CD4-лимфоцитов пациенты с криптококкозом головного мозга разделились на две подгруппы: 43 кл/мкл и меньше (длительность ВИЧ в этой подгруппе составила 0–3 года); 200 кл/мкл и больше (длительность ВИЧ в этой подгруппе составила 7–14 лет). Средний уровень вирусной нагрузки в группе был равен 264 222 копий/мл. Следует отметить, что у пациента с регулярным приемом ВААРТ и уровнем CD4-лимфоцитов >200 кл/мкл, несмотря на длительность ВИЧ-инфекции (14 лет), МР-про-

граммным приемом ВААРТ, а также средний уровень вирусной нагрузки в группе без ВААРТ по сравнению с группой, где прием терапии был регулярным (154 548 и 6126 копий/мл соответственно).

Различий в локализации поражений и вовлечении различных структур головного мозга, а также в спектре оппортунистических инфекций с поражением головного мозга в обеих группах выявлено не было. Однако в группе без приема антиретровирусной терапии несколько чаще встречались такие морфологические изменения, как участки демиелинизации (38%) по сравнению со второй группой (22%), зоны глиоза (23% против 11% в группе с регулярным приемом ВААРТ), а также псевдокисты или расширенные периваскулярные пространства Вирхова–Робина (15%), которые в группе с приемом терапии не наблюдались. В целом выявленные закономерности регистрировались нами ранее как до начала эпохи ВААРТ в нашей стране, так и в период после 2006 г., когда эта терапия была начата [1, 2, 5].

В чем причина повторяемости этой картины как по характеру пораженности головного мозга, так и по их зависимости от количества CD4-лимфоцитов и РНК ВИЧ в крови? Можно высказать несколько точек зрения по этому вопросу:

- позднее назначение ВААРТ;
- низкая приверженность больных к лечению;
- назначение препаратов, трудно проходящих через гематоэнцефалический барьер;
- сочетание этих и иных причин.

Действительно, многие авторы отмечают, что в нашей стране имеет место позднее выявление ВИЧ-инфекции и, следовательно, позднее назначение ВААРТ [4, 6, 8]. О низкой приверженности к лечению пишут многие клиницисты, что, по их и нашему мнению, приводит к серьезным органным и системным нарушениям и высокой летальности [4, 5].

В свое время S. L. Letendre на основании клинических наблюдений систематизировал способность антиретровирусных препаратов проникать в ЦНС. Однако до настоящего времени этот момент в профилактике поражений головного мозга практически не учитывается [10, 13].

Сочетание нескольких причин является наиболее реальным, так как каждая из них потенцирует проявление других.

В то же время ранее нами было обнаружено, что процесс ВИЧ-обусловленных поражений клеток головного мозга, скорее всего, начинается уже в острой фазе воспаления и может развиваться по различным сценариям, которые зависят от состояния иммунной защиты головного мозга, соответствующей патологии, приема психоактивных и наркотических средств [4, 5, 10, 15, 16].

Заключение. Среди обследованных пациентов с ВИЧ-инфекцией у преобладающего большинства были выявлены поражения головного мозга, соответствующие ВИЧ-энцефалопатии и вторичному инфекционному поражению головного мозга. Степень поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции зависела от выраженности иммуносупрессии и вирусной активности. В группе пациентов, не получавших ВААРТ, поражение головного мозга выявлялось в 78% случаев. Раннее начало ВААРТ может способствовать профилактике поражения головного мозга. При отсутствии ВААРТ формировались более тяжелые поражения головного мозга (формирование зон глиоза и демиелинизации). Клинико-лучевые сопоставления у ВИЧ-инфицированных пациентов свидетельствуют, что МРТ является обязательным диагностическим компонентом алгоритма обследования.

Литература

1. Беляков Н. А., Трофимова Т. Н., Рассохин В. В. Диагностика и механизмы поражения центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции // Медицинский академический журнал. — 2012. — Т. 12, № 2. — С. 56–67.
2. Беляков Н. А., Медведев С. В., Трофимова Т. Н., Рассохин В. В., Дементьева Н. Е., Шеломов С. А. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2012. — № 9. — С. 4–12.
3. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
4. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания / под ред. Н. А. Белякова, В. В. Рассохина, Е. В. Степановой // Тематический архив. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2014. — 368 с.
5. ВИЧ-инфекция и центральная нервная система / под ред. Н. А. Белякова, В. В. Розенталя, В. В. Рассохина, Т. Н. Виноградовой // Медицинский тематический архив. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. — 368 с.
6. Вопросы эпидемиологии и моделирования ВИЧ-инфекции / под ред. Н. А. Белякова, Т. Н. Трофимовой, В. В. Рассохина // Медицинский тематический архив. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. — 122 с.
7. Гурская О. Е., Трофимова А. В., Рассохин В. В., Спиринов А. Л., Катаева Г. В., Трофимова Т. Н., Коротков А. Д., Гайсина А. В., Медведев С. В., Беляков Н. А. Особенности изменений функционального состояния головного мозга при ВИЧ-ассоциированной энцефалопатии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 82–87.
8. Дмитриенко Е. В., Корнева Е. А. Иммунная система мозга и вирусные инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 7–17.
9. Трофимова Т. Н., Беляков Н. А., Трофимова А. В., Щербук Ю. А. Общие особенности лучевой диагностики ВИЧ-ассоциированных поражений головного мозга // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 51–60.
10. Рассохин В. В., Сизова Т. Д., Дементьева Н. Е., Громова Е. А., Трофимова Т. Н., Гурская О. Е., Беляков Н. А. Выбор методов нейropsychологической, клинической и инструментальной диагностики ВИЧ-обусловленных нейрокогнитивных расстройств // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 42–54.
11. Трофимова Т. Н., Софронов Г. А., Беляков Н. А., Медведев С. В. Лучевая диагностика токсических поражений головного мозга // Лучевая диагностика и терапия. — 2011. — Т. 2, № 1. — С. 82–87.

12. Лекарственные средства для лечения ВИЧ-инфекции. Каталог руководство для врачей: ВИЧ/СПИД — информационно-аналитический бюллетень / под ред. Н. А. Белякова. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2015. — 90 с.
13. Нейронауки и ВИЧ-инфекция: Медицинский тематический архив / под ред. Н. А. Белякова, Т. Н. Трофимовой и В. В. Рассохина. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2013. — 306 с.
14. Трофимова Т. Н., Беляков Н. А. Многоликая нейрорадиология ВИЧ-инфекции // Лучевая диагностика и терапия. — 2010. — Т. 1, № 3. — С. 3–12.
15. Letendre S. L., Ellis R. J., Ances B. M., McCutcha J. A. Neurologic complications of HIV disease and their treatment // Top. HIV Med. — 2010. — Vol. 18, № 2. — P. 45–55.
16. Беляков Н. А., Розенталь В. В., Дементьева Н. Е., Виноградова Т. Н., Сизова Н. В. Моделирование и общие закономерности циркуляции субтипов и рекомбинантных форм ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 7–18.
17. Леонова О. Р., Степанова Е. В., Фоменкова Н. В., Смирнова Н. Л., Чикова Р. С., Шеломов А. С. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 62–69.

Поступила в редакцию: 07.09.2015 г.

Контакт: Бакулина Екатерина Геннадьевна, bakulina26region@gmail.com

Сведения об авторах:

Трофимова Татьяна Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук; в. н. с. отдела экологической физиологии Института экспериментальной медицины, 197376 Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, тел.: (812) 234-68-68;

Бакулина Екатерина Геннадьевна — аспирант Института мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук по специальности «Лучевая диагностика. Лучевая терапия», e-mail: bakulina26region@gmail.com;

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; заместитель руководителя Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, тел.: (812) 251-08-53;

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; главный научный сотрудник Института экспериментальной медицины, 197376 Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12, тел.: (812) 234-68-68.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616-053.3:616.831-005.4+[616.008.64:612.22]

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПО ФОНОВЫМ И РЕАКТИВНЫМ ПАТТЕРНАМ ЭЭГ

И. А. Святогор, Н. Л. Гусева, академик РАН Г. А. Софронов, А. Е. Аланичев, Е. М. Боярская, Н. Г. Зуева, С. В. Ефимов

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия
Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

ASSESSING CNS CONDITIONS IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS BY BACKGROUND AND REACTIVE EEG PATTERNS

I. A. Svyatogor, N. L. Guseva, Academic RAS G. A. Sofronov, A. E. Alanichev, E. M. Boyarskaya, N. G. Zueva, S. V. Efimov

Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia
Institute for Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia
S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Исследования функционального состояния центральной нервной системы пациентов с постоянной и пароксизмальной формами фибрилляции предсердий (ФП) по фоновым и реактивным паттернам биоэлектрической активности мозга показали, что недостаточность кровообращения, наблюдающаяся при этом заболевании, у подавляющего большинства пациентов сопровождается снижением возбудимости и лабильности корковых нейронов, причем у лиц с постоянной формой ФП это выражено в большей степени, чем у лиц с пароксизмальной формой ФП. Такие изменения могут быть следствием гипоксии мозга в результате недостаточного кровоснабжения. А поскольку у лиц с постоянной формой ФП эти изменения выражены значительно, то и риску возникновения инсульта они подвержены в большей степени.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, ЭЭГ, фибрилляция предсердий, центральная нервная система, сердечно-сосудистые заболевания.

CNS condition in patients suffering from regular or paroxysmal atrial fibrillations (AF) was assessed by background and reactive patterns of encephalic bioelectric activity. The findings suggest that inadequate brain blood supply in such patients is accompanied in most of them by compromised excitability and lability of cortical neurons, more pronounced in regular compared with paroxysmal AF cases. Such changes may be a consequence of brain hypoxia resulting from insufficient blood supply. Therefore, the patients who have regular AF are at a higher risk of stroke.

Key words: electroencephalogram, EEG, atrial fibrillation, central nervous system, cardiovascular diseases.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания остаются самыми распространенными в мире уже второе столетие. По мере развития и совершенствования научных изысканий и новых средств диагностики обнаруживаются и новые формы сердечно-сосудистой патологии. Особое значение приобретают заболевания, связанные с нарушением сердечного ритма. К одному из них относится мерцательная аритмия, или фибрилляция предсердий (I48 по МКБ-10) [1]. Развитие такого рода патологии приводит к нарушению кровообращения, повышенному риску тромбообразования и, как следствие, ишемическому инсульту. Известно, что каждый шестой инсульт происходит

у больного с фибрилляцией предсердий [2–5] и смертность среди таких больных в 2 раза выше, чем у сверстников с синусовым ритмом сердца [6].

В соответствии с клиническими проявлениями выделяют две формы фибрилляции предсердий (ФП): постоянную и пароксизмальную. При пароксизмальной форме ФП нарушение сердечного ритма продолжается не более 7 суток и заканчивается самостоятельно. В отличие от этого при постоянной форме ФП нормальный сердечный ритм не восстанавливается даже после применения фармакотерапии.

По существующим наблюдениям лица, страдающие ФП, становятся физически менее активными,

снижаются их общие интеллектуальные возможности, утрачиваются профессиональные навыки [7–9], т. е. происходят определенные негативные изменения в деятельности центральной нервной системы (ЦНС). При этом большинство исследователей указывают на достаточно четкую зависимость степени деградации высших функций ЦНС от времени существования данного нарушения ритма, т. е. пароксизмальной или постоянной форм фибрилляции предсердий [9].

Целью настоящей работы было выявить особенности функционального состояния центральной нервной системы больных с пароксизмальной и постоянной формами фибрилляции предсердий по параметрам электрической активности головного мозга.

Материалы и методы исследования. Обследованы 49 мужчин с основным диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС) с фибрилляцией предсердий. Все больные находились на стационарном лечении и в клинике, из них 29 человек имели постоянную форму ФП (группа I) и 20 — пароксизмальную форму (группа II). В группе I обследовались пациенты в возрасте от 56 до 85 лет (в среднем 61,8 года) с давностью заболевания в среднем 11 лет, группу II составили пациенты в возрасте от 50 до 83 лет (в среднем 66,6 года) с давностью заболевания в среднем 6 лет.

Запись биоэлектрической активности (БЭА) мозга осуществлялась на 21-канальном энцефалографе фирмы «Мицар» (Россия, Санкт-Петербург) в состоянии покоя и при воздействии функциональных нагрузок: ритмической фотостимуляции (РФС) и двухминутной гипервентиляции. Активные электроды располагались по стандартной схеме 10×20 (Джаспер, 1947). В качестве индифферентного использовался усредненный электрод (Ав). Вспышки длительностью 50 мкс и энергией 0,3 Дж подавались дискретно от 2 до 24 Гц с шагом в 2 Гц сериями по 4–6 с.

Оценка электрической активности проводилась визуально по классификации И. А. Святогор [10] и с помощью математической обработки, которая заключалась в оценке спектров мощности отрезков ЭЭГ по 8–10 с и результатов топографического картирования с усреднением стационарных участков длительностью по 2 с. При визуальном анализе в фоновых паттернах ЭЭГ у обследованных пациентов оценивались следующие показатели: частота, амплитуда и индекс альфа-ритма (время присутствия данной составляющей, выраженное в процентах по отношению ко всей записи фона), а также образ (веретенообразный, машинообразный, пароксизмальный), распределение по конвексимальной поверхности и степень

искаженности другими составляющими ЭЭГ — дельта-, тета- и бета-диапазонов. Общеизвестно, что именно альфа-ритм отражает оптимальные корково-подкорковые взаимоотношения и наиболее характерен для здоровых лиц. По выраженности остальных дельта-, тета- и бета-составляющих, «разрушающих» альфа-ритм, определялась степень неустойчивости нейродинамических процессов, что, в свою очередь, свидетельствовало об отклонении от нормальных значений ЭЭГ, связанных с патологическими проявлениями разной степени.

При воздействии РФС принимался во внимание характер перестройки фоновой активности, а по отчетливости реакции усвоения определялся баланс процессов возбуждения и торможения.

Результаты и их обсуждение. У обследованных пациентов визуально выделено три основных типа фоновых паттернов ЭЭГ (I, II, III), три степени неустойчивости нейродинамических процессов (легкая, умеренная и средней выраженности), свидетельствующих о нарушении функционального состояния центральной нервной системы разной степени, и три типа реакции перестройки на РФС: отсутствие реакции или неотчетливое усвоение отдельных частот (0–1); достаточно отчетливое усвоение РФС (2) и выраженная реакция перестройки БЭА на РФС (3).

Первый тип БЭА характеризовался доминированием альфа-ритма частотой 9–11 Гц с индексом 70%, веретенообразным, правильно распределенным и не искаженным другими составляющими, что соответствовало легкой степени неустойчивости нейродинамических процессов. Такой тип свидетельствовал о нормальных корково-подкорковых взаимоотношениях (рис. 1) и регистрировался у 8 пациентов из всех обследованных: у 2 (7%) пациентов из группы I и у 6 (30%) — из группы II (таблица), что достоверно ($p < 0,05$) отличало эти группы друг от друга.

Для второго типа БЭА (тип II) был характерен доминирующий альфа-ритм, сниженный по частоте (8 Гц) и переходящий в тета-ритм (7–6 Гц) с индексом 60%, без зональных различий с субдоминированием низкоамплитудной полиморфной медленной активности (НПМА) дельта- и тета-диапазонов, что соответствовало неустойчивости нейродинамических процессов средней степени выраженности (рис. 2). Такой тип ЭЭГ регистрировался у 11 человек, из них у 8 (27%) пациентов группы I и у 3 (15%) — группы II (см. таблицу), что также достоверно ($p < 0,05$) отличало эти две группы друг от друга.

Третий тип БЭА характеризовался значительным снижением индекса альфа-ритма вплоть до полного

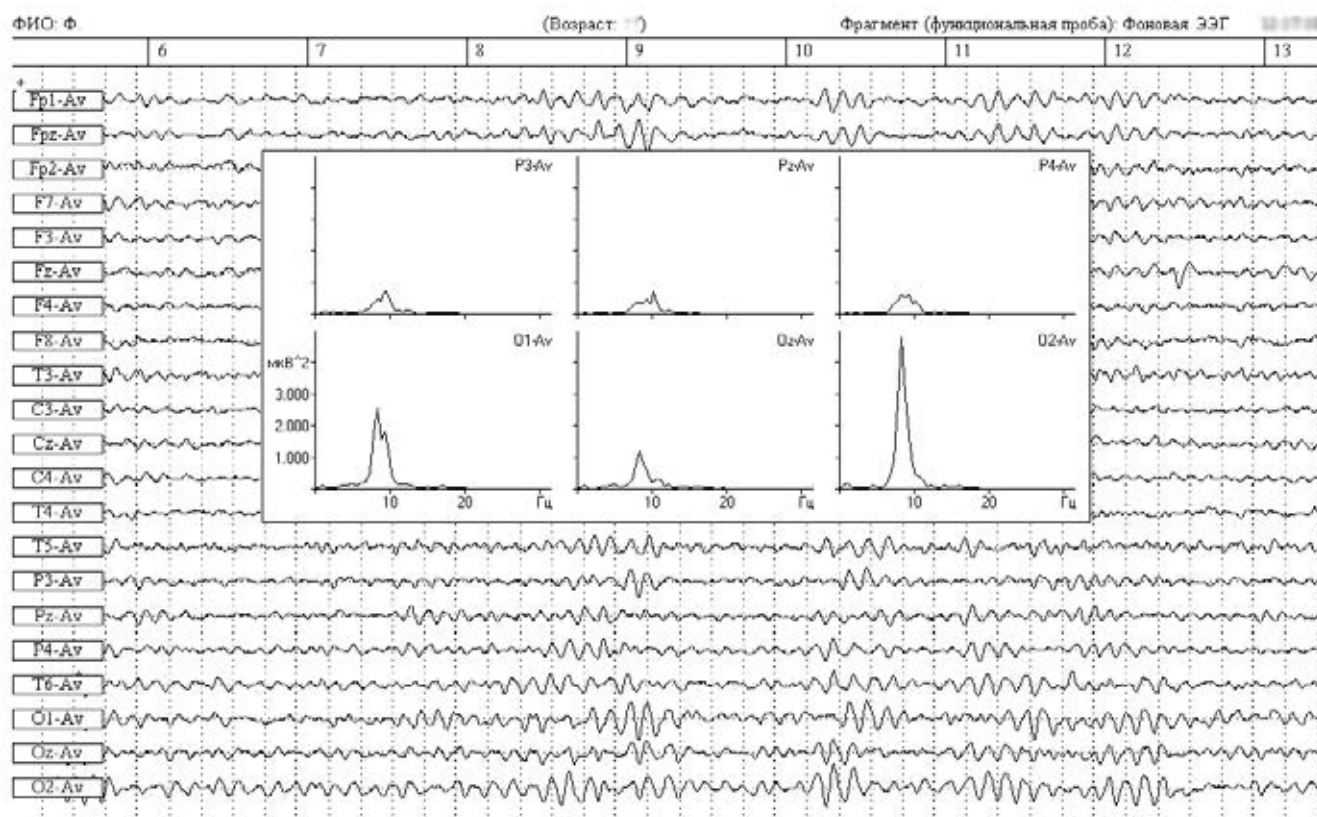


Рис. 1. Фрагмент ЭЭГ типа I с доминированием альфа-ритма (частотой 9 Гц, индексом 70%) и его спектры пациента 57 лет с фибрилляцией предсердий пароксизмального типа.

Таблица

Распределение пациентов с постоянной и пароксизмальной формами ФП по типам ЭЭГ, степени неустойчивости нейродинамических процессов и отчетливости реакции усвоения РФС

Форма ФП	Кол-во чел.	Параметры ЭЭГ								
		Типы ЭЭГ			Неустойчивость нейродинамических процессов			Степень отчетливости РУР		
		I	II	III	легкая	умеренная	средней выраженности	0-1	2	3
Постоянная	29 (100%)	2 (7%)	8 (27%)	19 (66%)	2 (7%)	3 (10%)	24 (83%)	26 (91%)	2 (6%)	1 (3%)
Пароксизмальная	20 (100%)	6 (30%)	3 (15%)	11 (55%)	7 (14%)	1 (2%)	12 (84%)	12 (60%)	1 (5%)	7 (35%)
Всего	49	8	11	30	9	4	36	38	3	8
Достоверность		$p < 0,05$	$p < 0,05$	—	$p < 0,05$	—	—	—	—	$p < 0,05$

его отсутствия (30–0%), доминированием НПМА, субдоминированием низкоамплитудной бета-активности (рис. 3). Такой тип ЭЭГ регистрировался у 30 человек: у 19 (66%) пациентов группы I и у 11 (55%) — группы II. Неустойчивость нейродинамических процессов была достаточно высокой, т. е. средней степени выраженности, у подавляющего большинства обследованных лиц как в группе I (83%), так и в группе II (84%).

Характер перестройки БЭА при ритмической фотостимуляции оказался следующим. Отсутствие реакции перестройки или неотчетливое усвоение отдельных частот (0–1) выявлено у 38 (91%) пациентов, из них у 26 группы I и у 12 (60%) — группы II (см. таблицу). Достаточно отчетливое усвоение (2) регистрировалось у 2 (7%) пациентов группы I и у 1 (5%) — группы II, а выраженное усвоение ритмов фотостимуляции (3) отмечалось у 1 (3%) пациента

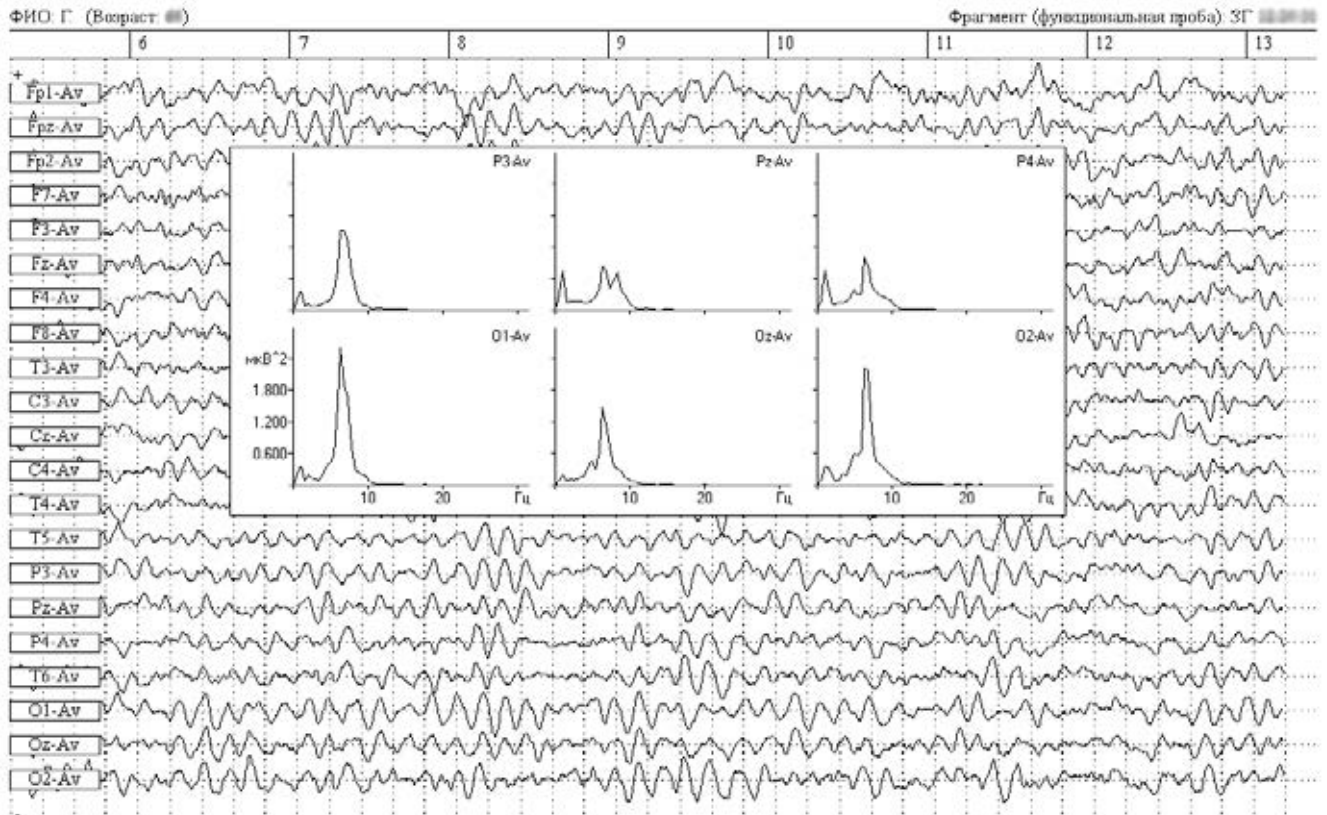


Рис. 2. Фрагмент ЭЭГ типа II с доминированием тета-ритма (частотой 6 Гц, индексом 60%) и его спектры пациента 64 лет с фибрилляцией предсердий постоянного типа.

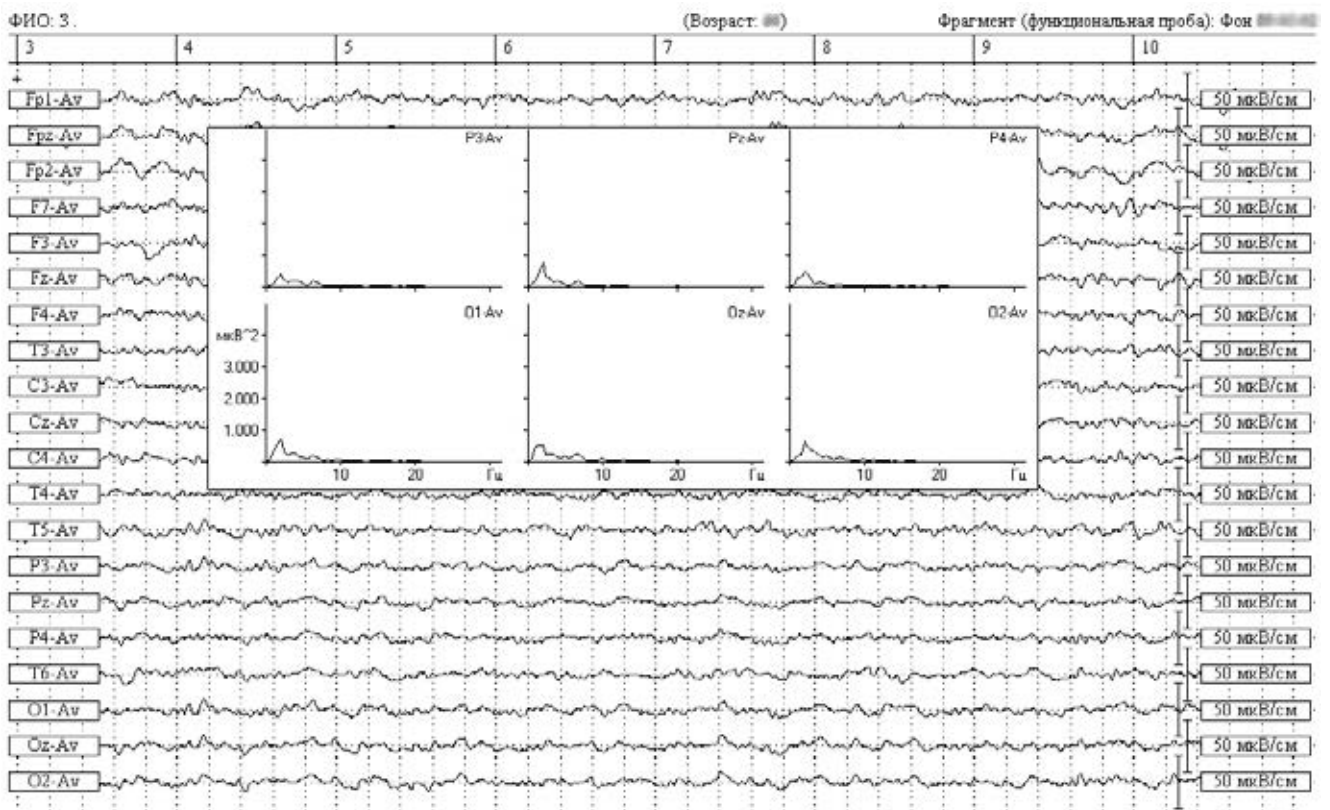


Рис. 3. Фрагмент ЭЭГ типа III с отсутствием альфа-ритма и доминированием низкоамплитудной полиморфной медленной активности и его спектры пациента 64 лет с фибрилляцией предсердий пароксизмального типа.

группы I и у 7 (35%) — группы II (рис. 4), что достоверно отличало эти две группы ($p < 0,05$).

Таким образом, в группе I выявлено достоверно ($p < 0,05$) меньшее число пациентов с нормальными корково-подкорковыми взаимоотношениями, чем

тета- и бета-диапазонов, «разрушающих» альфа-ритм, отражает неустойчивость нейродинамических процессов, что, в свою очередь, свидетельствует об отклонении от нормальных значений ЭЭГ, связанных с патологическими проявлениями разной степени

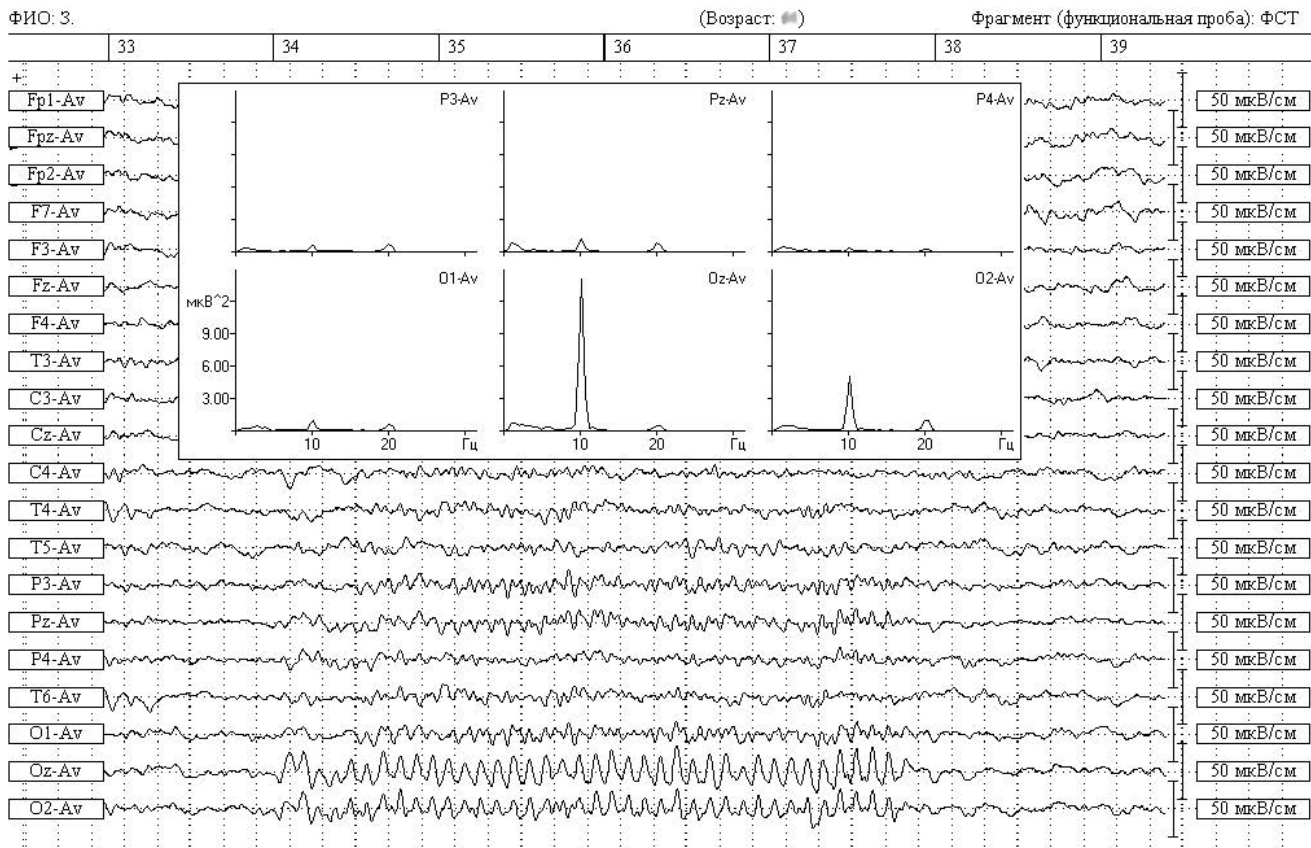


Рис. 4. Фрагмент ЭЭГ и его спектры с выраженной реакцией усвоения РФС на частоте 10 Гц пациента 64 лет с фибрилляцией предсердий пароксизмального типа.

в группе II (7% и 30% соответственно) и достоверно большее число с патологическими признаками ЭЭГ: 27% типа II в группе I и 15% в группе II. Неустойчивость нейродинамических процессов была высокой в обеих группах. Кроме этого, у подавляющего большинства обследованных пациентов — у 38 человек (80%) — отмечалось либо полное отсутствие реакции усвоения на подаваемые стимулы, либо неотчетливое усвоение. Но достоверно большее число таких пациентов наблюдалось в группе I по сравнению с группой II (26 и 12 человек соответственно). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что в группе I регистрируются более выраженные изменения БЭА мозга, чем у пациентов группы II.

Как показали наши исследования, проведенные ранее [10–12], фоновые паттерны ЭЭГ отражают либо оптимальные корково-подкорковые взаимоотношения, либо их нарушения с преимущественным вовлечением в процесс того или иного уровня ЦНС. Появление регулярных и групповых волн дельта-

выраженности. Характер перестройки биоэлектрической активности в ответ на ритмическую фотостимуляцию свидетельствует о состоянии баланса между процессами возбуждения и торможения [10, 12, 13].

Так, ЭЭГ с хорошо выраженным альфа-ритмом, доминирующим с индексом 70–80%, частотой 9–11 Гц, в фоновых паттернах, практически неискаженным другими составляющими и достаточно отчетливым усвоением РФС, характерным для здоровых лиц, может свидетельствовать о наиболее оптимальных корково-подкорковых взаимоотношениях. У обследованных нами лиц такой характер БЭА мозга был зарегистрирован только у 2 пациентов с постоянной формой ФП и у 6 — в группе с пароксизмальной формой ФП.

ЭЭГ с доминированием альфа-ритма с индексом 60–80%, частотой до 8–7–6 Гц и с отсутствием реакции усвоения РФС, как показали наши исследования пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией II степени или церебральным атеросклерозом,

была характерна при гипоксии мозга и выраженном снижении возбудимости и лабильности корковых нейронов [11, 13]. Подобный характер БЭА зарегистрирован нами у 8 (27%) лиц с постоянной формой ФП и у 3 (15%) — с пароксизмальной, что достоверно отличало эти две группы друг от друга. Такой характер БЭА мозга у пациентов с ФП также может отражать преимущественное снижение функционального состояния корковых нейронов вследствие выраженной гипоксии, что, скорее всего, у больных с ФП обусловлено сердечно-сосудистой недостаточностью.

ЭЭГ со сниженным индексом альфа-ритма (30–0%) и с отсутствием реакции усвоения РФС была характерна для лиц с выраженным снижением возбудимости и лабильности корковых нейронов [13], что также, скорее всего, могло быть следствием гипоксии мозга. В наших исследованиях подобный тип ЭЭГ был зарегистрирован у 30 человек, из которых 19 (66%) пациентов были с постоянной формой ФП и 11 (55%) — с пароксизмальной.

В отличие от этого, сочетание сниженного индекса альфа-ритма или полного его отсутствия с выраженной реакцией усвоения ритмов фотостимуляции, свидетельствующее о выраженном повышении процессов возбуждения (см. рис. 4), было характерно для лиц с преимущественным раздражением оральных отделов ствола головного мозга (мезопонтийный уровень) в результате остеохондроза позвоночника

[13]. Такой тип ЭЭГ в наших исследованиях встречался только у одного (3%) пациента с постоянной формой ФП и у 7 (35%) — с пароксизмальной формой, что также достоверно ($p < 0,05$) отличало эти две группы.

Проведенные исследования электрической активности мозга пациентов с нарушением сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий показали, что недостаточность кровообращения, наблюдающаяся при этом заболевании, у подавляющего большинства пациентов сопровождается снижением возбудимости и лабильности корковых нейронов, причем у лиц с постоянной формой ФП это выражено в большей степени, чем у лиц с пароксизмальной формой ФП. Мы предполагаем, что такие изменения могут быть следствием гипоксии мозга вследствие недостаточного кровоснабжения. А поскольку у лиц с постоянной формой ФП эти изменения выражены значительно, то и риску возникновения инсульта они подвержены в большей степени.

Таким образом, полученные данные показали важность оценки функционального состояния не только сердечно-сосудистой системы, но и оценки функционального состояния центральной нервной системы по показателям биоэлектрической активности головного мозга. Своевременно предпринятый анализ будет способствовать выявлению лиц с повышенным риском возникновения инсульта с целью его предупреждения.

Литература

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10. — М.: Медицина, 2003. — 2432 с.
2. Подлесов А. М., Бойцов С. А., Егоров Д. Ф. и др. Мерцательная аритмия. — СПб.: ЭЛБИ, 2001. — 335 с.
3. Егоров Д. Ф., Лещинский Л. А., Недоступ А. В., Тюлькина Е. Е. Мерцательная аритмия: стратегия и тактика на пороге XXI века. — М.: Алфавит, 1998. — 412 с.
4. Кушаковский М. С. Аритмии сердца. Руководство для врачей. — СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. — 640 с.
5. Hart R. G., Halperin J. L. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — Vol. 131. — P. 688–695.
6. Krahn A. D., Manfreda J., Tate R. B., Mathewson F. A., Cuddy T. E. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study // *Am. J. Med.* — 1995. — Vol. 98. — P. 476–484.
7. Kilander L., Andren B., Nyman H. et al. Atrial fibrillation is an independent determinant of low cognitive function. A cross-sectional study in elderly men // *Stroke.* — 1998. — Vol. 29 (9). — P. 1816–1820.
8. Heidbuchel H., Panhuyzen-Goedkoop N., Corrado D. et al. Recommendations for participation in leisure-time physical activity and competitive sports of patients with arrhythmias and potentially arrhythmogenic conditions. Part 1: Supraventricular arrhythmias and pacemakers // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* — 2006. — № 13. — P. 475–484.
9. Деревнина Е. С., Персаивили Д. Г., Шварц Ю. Г. Когнитивные расстройства у пациентов с фибрилляцией предсердий. Фундаментальные исследования (ч. 2). — 2012. — С. 281–285.
10. Святогор И. А. Классификация ЭЭГ-паттернов и их нейрофизиологическая интерпретация при дезадапционных расстройствах // Биологическая обратная связь. — 2000. — Т. II, № 3. — С. 10–19.
11. Святогор И. А., Моховикова И. А., Бекшаев С. С., Ноздрачев А. Д. Оценка нейрофизиологических механизмов дезадапционных расстройств по паттернам ЭЭГ // *Журнал ВНД.* — 2005. — Т. 55, № 2. — С. 164–174.

12. Гусева Н. Л., Святогор И. А., Софронов Г. А., Одинак М. М. Сравнительный анализ электроэнцефалограмм при черепно-мозговой травме острого и отдаленного периодов // Вестник Российской Военно-медицинской академии.— 2008.— № 1/(21).— С. 28–35.
13. Святогор И. А., Гусева Н. Л. ЭЭГ-реакция усвоения ритма в норме и при нарушениях функционального состояния центральной нервной системы // Вестник клинической нейрофизиологии.— 2014.— № 1.— С. 13–21.

Поступила в редакцию: 10.11.2015 г.

Контакт: Гусева Надежда Леонидовна, guseva_nad@mail.ru

Сведения об авторах:

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

e-mail: svyatogor372@yandex.ru;

Гусева Надежда Леонидовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, д. 12. Тел. 234-09-25.

e-mail: guseva_nad@mail.ru;

Софронов Генрих Александрович — академик, директор ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, д. 12;

Аланичев Андрей Евгеньевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6;

Боярская Елена Мамиевна — заведующая лабораторией кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6;

Зуева Надежда Георгиевна — младший научный сотрудник отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, д. 12;

Ефимов Семен Валерьевич — адъюнкт кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616.28-089

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ СЛУХОВОЙ СТОЛОМОЗГОВОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В РОССИИ

¹Ю. К. Янов, ⁴И. В. Яковенко, ³R. Behr, ^{1,2}И. В. Королева, ¹С. В. Левин, ⁴Д. А. Гуляев, ¹В. Е. Кузовков,
¹Е. А. Левина, ⁴С. А. Кондратьев, ¹С. Б. Сугарова, ¹А. С. Лиленко

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

²Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург, Россия

³Клиника Fulda, Германия

⁴Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

THE FIRST EXPERIENCE OF AUDITORY BRAINSTEM IMPLANTATION IN RUSSIA

¹J. K. Janov, ⁴I. V. Jakovenko, ³R. Behr, ^{1,2}I. V. Koroleva, ¹S. V. Levin, ⁴D. A. Gulaev, ¹V. E. Kuzovkov,
¹E. A. Levina, ⁴S. A. Kondratyev, ¹S. B. Sugarova, ¹A. S. Lilenko

¹St. Petersburg ENT and Speech Research Institute, St. Petersburg, Russia

²Herzen's State Pedagogical University, St. Petersburg, Russia

³Klinik Fulda, Germany

⁴RNSI professor A. L. Polenov, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Пациентам, у которых глухота является следствием повреждения слуховых нервов, полной облитерации и врожденной аномалии улитки, невозможно проведение кохлеарной имплантации. Для таких пациентов разработаны стволомозговые слуховые имплантаты (СИ), передающие звуки посредством электрической стимуляции кохлеарных ядер. В России первые операции стволомозговой слуховой имплантации состоялись в декабре 2014 года при сотрудничестве СПб НИИ ЛОР, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, нейрохирургической клиники Fulda (Германия). *Материалы и методы:* операция стволомозговой имплантации была проведена двум взрослым пациентам с нейрофиброматозом 2 типа и 1 ребенку в возрасте 2 лет с двусторонней аплазией улиток. *Результаты:* у пациентов удалось активировать от 6 до 9 электродов, пороги слуха с СИ в диапазоне 500–6000 Гц составляли 45–55 дБ. Через 8–10 дней использования СИ взрослые пациенты воспринимали разные звуки, различали слова с опорой на длительность и слоговую структуру. В течение 5 месяцев использования СИ и регулярных занятий по развитию слухового восприятия у пациентов наблюдалась положительная динамика развития этих навыков. У ребенка появляются реакции на звуки, предречевые и речевые вокализации. *Выводы:* метод слуховой стволомозговой имплантации является способом реабилитации пациентов с глухотой, которым невозможно или нецелесообразно проведение кохлеарной имплантации. Пациенты с помощью СИ различают слова и предложения в ситуации закрытого выбора, у них улучшилось слухо-зрительное восприятие речи. У ребенка с врожденной глухотой использование СИ способствовало развитию собственной устной речи. Взрослые пациенты, члены семей пациентов отмечают улучшение качества жизни.

Ключевые слова: глухота, кохлеарная имплантация, стволомозговая имплантация, слухоречевая реабилитация глухих.

It is impossible to carry out cochlear implantation for patients with bilateral deafness because of damage auditory nerve, congenital aplasia of cochlea or auditory nerve, obliteration of cochlea. For these patients it was developed auditory brainstem implant (ABI). It delivers sounds to brain by means stimulation of the cochlear nucleus. In Russia the first 3 operations auditory brainstem implantation in December 2014 owing cooperation of St. Petersburg's Research Institute of ENT and speech, Polenov's neurosurgical institute, neurosurgical clinic Fulda. *Materials and methods:* two adult patients with neurofibromatosis type 2 and 1 child (2 years old) with bilateral cochlea aplasia got the surgery of auditory brainstem implantation. *Results:* 6–9 electrodes were activated in patients. The thresholds at warble tones in the range 500–6000 Hz were 45–55 dB. Adult patients detected different surrounding sounds, differed words and sentences with variable duration and rhythmic structure after 8–10 days of sound processor activation. The progress in auditory perception was revealed during 5 months of ABI using and auditory training. The child demonstrated the development of listening and vocal activity. *Conclusions:* auditory brainstem implantation is possible method of auditory rehabilitation of deaf patients who have contradictions for cochlear implantation. The patients with ABI differ and identi-

fy words and sentences in close set, improve speech perception by lip-reading. It was observed the progress in auditory, preverbal and verbal vocal skills in child with congenital deafness after implantation. The quality of life of patients and their family members increased.

Key words: deafness, cochlear implantation, auditory brainstem implantation, auditory-speech rehabilitation of deaf people.

Введение. В настоящее время самым эффективным методом реабилитации глухих пациентов является кохлеарная имплантация [1–6]. Этот высокотехнологичный метод позволяет восстановить восприятие акустических сигналов, включая речевые, у пациентов с тяжелыми поражениями периферического отдела слухового анализатора. Однако в ряде случаев проведение кохлеарной имплантации глухому пациенту либо невозможно, либо нецелесообразно. В частности, у пациентов с поврежденными слуховыми нервами, а также с их аплазией, проведение кохлеарной имплантации не целесообразно, так как электроды кохлеарного имплантата, вводимые в улитку, заменяют волосковые клетки и передают акустическую информацию посредством стимуляции слухового нерва (точнее, дендритов нейронов спирального ганглия). Соответственно, при повреждении слухового нерва эти стимулы не будут передаваться далее в слуховые центры мозга. Другая группа пациентов, у которых невозможно провести операцию кохлеарной имплантации, — пациенты со значительной облитерацией улитки

Стволомозговой слуховой имплантат состоит из двух частей — внутренней (носитель электродов/электродная решетка с приемником) и внешней (звуковой процессор с микрофоном, передатчиком и батарейным отсеком) (рис. 1). В целом, он имеет такое же устройство и принцип действия, как и кохлеарный имплантат, отличаясь только формой носителя электродов.

Важной частью метода СМСИ является послеоперационная слухоречевая реабилитация, включающая настройку процессора имплантата и обучение пациента восприятию звуков и речи с помощью этого устройства.

Показаниями к операции СМСИ являются, в первую очередь, двусторонняя нейросенсорная глухота, вызванная ретрокохлеарной патологией, либо прогнозируемая глухота после нейрохирургической операции. Наиболее частые причины двустороннего поражения слуховых нервов при ретрокохлеарной патологии — нейрофиброматоз 2 типа и травматическое повреждение волокон слухового нерва, обуслов-

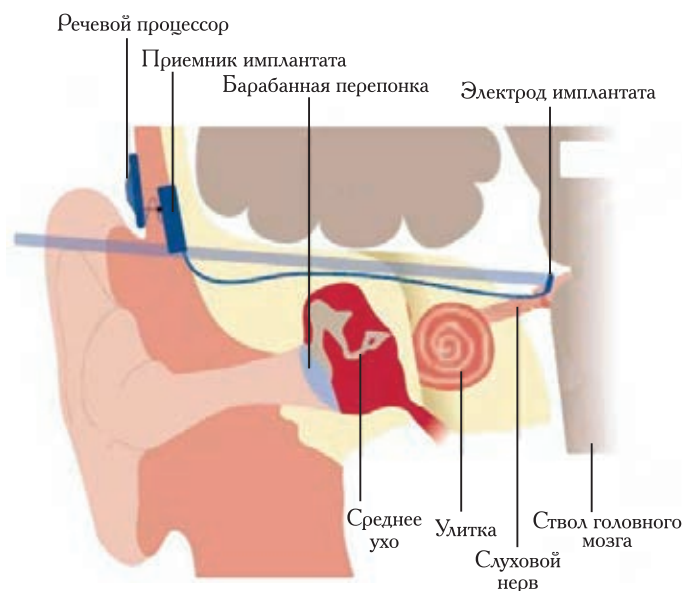


Рис. 1. Стволомозговой слуховой имплантат.

(последствие перенесенного менингоэнцефалита) или врожденной аплазией улитки. Для компенсации глухоты подобной этиологии разработан метод слуховой стволомозговой имплантации (СМСИ). При СМСИ имплант вживляется в кохлеарные ядра ствола мозга (выше слухового нерва) [5–9, 16].

ленное переломом основания черепа. Нейрофиброматоз 2 типа — это наследственное заболевание, вызывающее развитие множественных опухолей, чаще доброкачественных. Одно из возможных проявлений заболевания — развитие невринома слухового нерва, растущих из шванновских оболочек слу-

хового нерва. Рост этих опухолей приводит к сдавлению 8-й пары черепно-мозговых нервов и соседних структур, что требует хирургического удаления опухоли, в процессе которого нередко повреждаются слуховые нервы. Полная облитерация или аплазия улиток височных костей с двух сторон также служит показанием к операции СМСИ [8, 10, 11].

Первая операция СМСИ с экспериментальным устройством была проведена в 1992 г. в House Ear Institute (США) пациенту, у которого слуховые нервы были удалены с двух сторон при хирургическом лечении вестибулярных шванном. В 1994 г. операции серийно производимыми моделями стволомозговых слуховых имплантатов стали проводиться взрослым с нейрофиброматозом 2 типа в нескольких нейрохирургических клиниках Европы. Длительное время эти операции проводились только взрослым пациентам с нейрофиброматозом 2 типа. В последние годы эти операции проводятся и детям, причем не только после повреждения слуховых нервов в процессе хирургического лечения вестибулярных шванном, но и детям с врожденной аномалией улитки и слуховых нервов [10, 11]. Количество пользователей стволомозговых имплантатов (СИ) значительно меньше, чем пользователей кохлеарных имплантатов — к 2014 году в мире было зарегистрировано около 1600 человек. Это обусловлено тем, что повреждение слухового нерва как причина глухоты встречается значительно реже, а также тем, что стволомозговая имплантация — операция, значительно более сложная и тяжелая по своим последствиям для пациента. Кроме того, результаты использования СИ уступают кохлеарной имплантации, так как малые размеры кохлеарных ядер по сравнению с улиткой затрудняют избирательную стимуляцию отдельных частотно-специфичных зон ядер. Ожидаемый результат СМСИ — у пациента появится возможность воспринимать окружающие звуки, улучшится восприятие речи посредством чтения с губ, повысится качество жизни. В последние годы появились сообщения о возможности достичь у пациентов с СИ восприятия речи только на слух в ситуации открытого выбора (когда пациент не знает, что будут говорить) [11–13].

В декабре 2014 года первые операции СМСИ были выполнены в Российской Федерации благодаря тесному сотрудничеству Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, Российского нейрохирургического НИИ им. проф. А. Л. Поленова и клиники Fulda (Германия). Огромный опыт Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи в области кохлеарной имплантации и послеоперационной слухоречевой реабилитации пациентов со

слуховыми имплантатами (около 4000 операций кохлеарной имплантации глухим пациентам, начиная с возраста 6 мес, включая пациентов с аномалиями среднего и внутреннего уха), позволил осуществить внедрение этой уникальной медицинской технологии в нашей стране [1–3, 14].

Материалы и методы исследования. Для проведения операций стволомозговой слуховой имплантации были отобраны 3 пациента: два взрослых пациента 24 и 25 лет с нейрофиброматозом 2 типа, после хирургического удаления невриномы 8 нерва с двух сторон, 1 ребенок в возрасте 2 лет с двусторонней аплазией улиток. Все пациенты прошли комплексное диагностическое обследование по программе кохлеарной имплантации, в результате которого у них были диагностированы двусторонняя нейросенсорная глухота, выявлены противопоказания к проведению операции кохлеарной имплантации и определены показания для проведения операции СМСИ.

Впервые в России пациентам была выполнена операция стволомозговой слуховой имплантации. У всех пациентов операция проводилась с правой стороны, т.к. по данным магниторезонансной томографии у них было более удобное расположение правой доли мозжечка. На первом этапе выполнялся S-образный разрез кожи в заушной области. Затем в височной кости было подготовлено ложе для приемника слухового имплантата. Следующий этап включал трепанацию и подход к боковой стенке IV желудочка головного мозга с использованием ретросигмовидного доступа. Во время операции использовался слуховой стволомозговой имплантат Mi1000 CONCERTO ABI System (Медел, Австрия). В ходе операции у одного пациента была обнаружена невринома слухового нерва, которая была успешно удалена.

Необходимым этапом и условием успешности операции СМСИ является контроль расположения решетки электродов имплантата на кохлеарных ядрах. Хирург использует соседние анатомические структуры, прежде всего foramen Lushka, для ее позиционирования. Но для точного расположения электродов применяется электрофизиологическое тестирование — с этой целью во время операции регистрируют слуховые стволомозговые вызванные потенциалы на электрическую стимуляцию (ЭСВП). Для локализации кохлеарного ядра использовался специальный тестовый электрод, на который через стимулятор подавался биполярный стимул. Слуховые вызванные потенциалы регистрировались с помощью игольчатых электродов с поверхности кожи головы. ЭСВП четко визуализировались только у одного взрослого пациента с нейрофиброматозом 2 типа (рис. 2). У второго пациента с нейрофиброматозом

2 типа и ребенка с аплазией улитки ЭСВП не визуализировались.

После установки электродной решетки на кохлеарных ядрах она фиксировалась на мозговой ткани с помощью материала TachoComp. Приемник импланта фиксировался в ложе не рассасывающимся шовным материалом. Затем закрывалась твердая

проблема в момент активации системы стволомозговой слуховой имплантации. При стимуляции неправильно расположенных электродов возможно угнетение или стимуляция сердечно-сосудистой, дыхательной систем, вестибулярных ядер.

Подключение процессора имплантата ребенку и 1 взрослому пациенту проводилось через 1,5 месяца

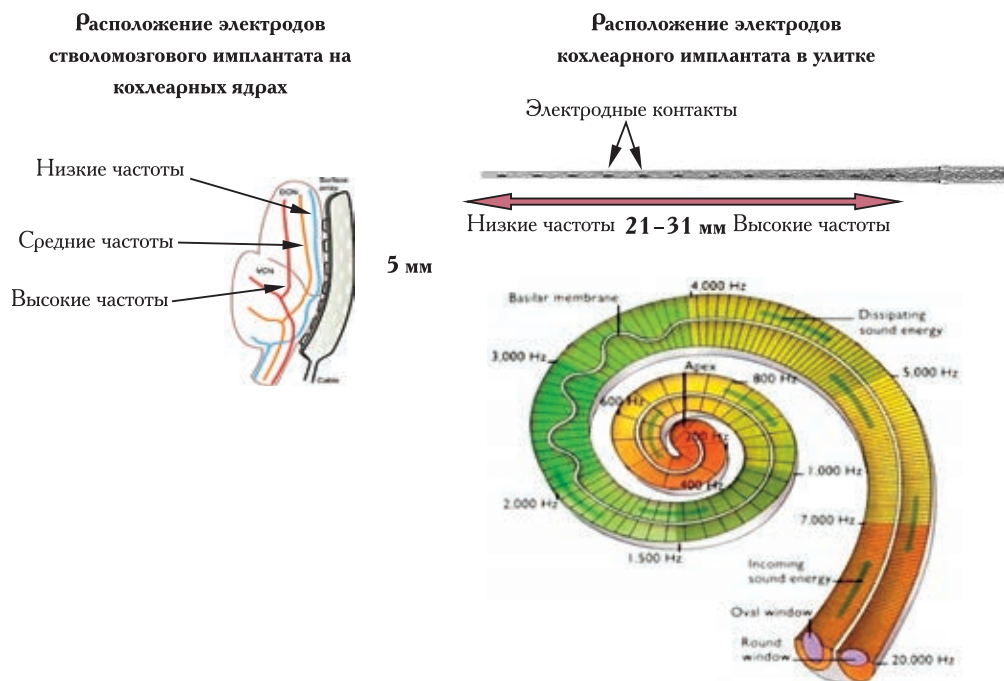


Рис. 2. Тонотопическая организация улитки и кохлеарных ядер и расположение электродов.

мозговая оболочка и отверстие в черепе, зашивались мягкие ткани. Длительность операции составляла 5–7 часов. После операции пациент переводился в нейрохирургическую реанимацию.

Восстановительный период длился 1 месяц. После этого начался второй наиболее длительный этап СМСИ — реабилитация пациентов, включающая активацию и настройку процессора слухового имплантата, адаптацию пациента к новым ощущениям, обучение его восприятию звуков и речи с помощью имплантата. Проведение реабилитации таких пациентов требует большого опыта специалистов в настройке подобных систем с использованием электрофизиологических методов диагностики, а также опыта проведения слуховой тренировки у пациентов со слуховыми имплантатами. Основная опасность первой настройки процессора имплантата связана с расположением электродов в стволе головного мозга, где находятся жизненно важные центры. Кроме того, в послеоперационном периоде возможно смещение электродной решетки. В этом случае электрод может переместиться к ядрам блуждающего нерва, другим центрам ствола головного мозга. Это осложнение может создать значительные

трудности после операции. Пациенту, у которого во время установки имплантата, было проведено удаление опухоли, подключение процессора проводилось через 2,5 месяца. Динамика развития слуховых реакций оценивалась с помощью анкеты «Оценка слухового поведения ребенка раннего возраста» (LitlEARS, MEDEL), русскоязычная версия которой адаптирована и валидизирована в СПб НИИ ЛОР [2]. Динамика развития предречевой и речевой вокальной активности осуществлялась с помощью анкеты «Оценка раннего речевого развития» (LE ESPQ), русскоязычная версия которой также была адаптирована в СПб НИИ ЛОР.

Результаты и их обсуждение. У взрослых пациентов настройка параметров электрической стимуляции процессора имплантата проводилась по субъективным ощущениям, а также с учетом реакций пациента на звуки и наблюдений сурдопедагога. У ребенка первое подключение процессора проводилось в реанимации под контролем мониторов пациента и анестезиологов, с использованием метода регистрации ЭСВП, так как ребенок не мог дать отчет о своих ощущениях и в связи с возможностью различных осложнений.

В связи с особенностью локализации носителя электродов имплантата у всех пациентов были не только слуховые, но и неслуховые ощущения. Поэтому при определении порогов комфортных уровней электрической стимуляции на каждом электроде у пациента оценивались как слуховые, так и неслуховые ощущения с использованием шкалы интенсивности этих ощущений. Неслуховые ощущения, наблюдаемые у пациентов, включали: головокружение, нистагм, ощущения покалывания или толчков на лице, руке, ноге со стороны имплантата (side effect). В процессе ежедневных настроечных сессий у пациентов были определены электроды, стимуляция которых вызывала слуховые ощущения, и электроды, дающие побочные эффекты на электрическую и звуковую стимуляцию. В частности, у ребенка во время стимуляции электродов № 7, 10 возникали тактильные ощущения в правой руке — в момент стимуляции ребенок трогал, гладил руку. При подаче импульсов на электроды № 7, 9, 10, 11, 12 у него проявлялись признаки стимуляции вестибулярных ядер — нистагм, головокружение.

В процессе настройки процессора имплантата, которая, прежде всего, была направлена на постепенное увеличение уровня электрических стимулов, электроды, вызывающие преимущественно не слуховую стимуляцию отключались (табл. 1).

Поскольку процессор СИ позволяет перераспределять частотные фильтры на электродах в процессе тестирования была определена последовательность электродов, стимуляция которых вызывала у пациента ощущение повышения воспринимаемой частоты тонов [16]. Соответственно этому были перераспределены каналы речевого процессора, на которые подавались частоты определенного диапазона. В результате такой настройки пациенты отмечали лучшее различение звуков по частоте. У ребенка определение восприятия частоты не проводилось, так как он не мог дать отчет о своих ощущениях из-за возраста и отсутствия слухового опыта.

Ощущения пациента в процессе настройки и адаптации к новым слуховым ощущениям менялись — повышались комфортные уровни стимуляции на разных электродах, менялось ощущение воспринимаемой частоты при стимуляции определенного электрода. В соответствии с ними проводилась коррекция параметров настройки речевого процессора. В результате серии последовательных настроек параметров процессора, продолжавшейся 2 недели, из 12 электродов СИ у пациента В. были окончательно активированы 9 электродов, у пациента К. — 6 электродов, и у пациента Г. — 7 электродов. Пороги слуха с СИ в диапазоне 500–6000 Гц составляли 45–55 дБ.

Таблица 1

Динамика изменения стимулируемых электродов в соответствии со слуховыми и неслуховыми ощущениями пациента

Первое включение, динамика настройки	Номера включенных электродов и порядок распределения частот входного сигнала (от низких к высоким) на электродах	Характер реакции при стимуляции электрода и причина отключения электрода
1-й день	1–2–3–4–5–6–7–8–9–10–11–12	Стимуляция всех электродов
4-й день	1–2–3–4–5–6–7–8–9–10–11–12	Стимуляция всех электродов
5-й день	8–12–7–9–10–11–4–5–1–2	Отключены 3, 6 электроды — нет звуковых ощущений (ощущение давления и головокружения)
6-й день	8–10–7–9–5–1–4–2	Отключены 11, 12 электроды — головокружение, болевые ощущения, высокие уровни
8-й день	7–8–10–9–5–1–4–2	Отключен 8 электрод — дискомфорт: болевые ощущения, головокружение
8-й день, визит 2	7–10–9–5–1–4–2	
10-й день	7–10–9–5–4–2	Отключен 1 электрод — дискомфорт: болевые ощущения

Важным этапом настройки процессора для взрослых пациентов было определение субъективного восприятия частоты стимулов на каждом электроде. У взрослых пациентов этот тест был обязательным, так как тонотопическая организация кохлеарных ядер очень отличается от тонотопики улитки (см. рис. 2) [15].

В целом, при настройке процессора СИ уровни максимальной комфортной громкости у пациентов были выше, чем при настройке процессоров у пациентов с кохлеарными имплантатами. Для них характерны более медленный темп повышения уровней стимуляции, необходимость отключения части электродов из-за возникновения неслуховых ощущений при их

стимуляции, что требует тесного взаимодействия аудиолога и сурдопедагога в процессе настройки.

Слухоречевая реабилитация пациентов с СИ включала также занятия с сурдопедагогом по развитию слухового восприятия неречевых и речевых звуков с СИ, помощь пациенту в адаптации к новым слуховым ощущениям, тренировку слухо-зрительного восприятия речи, психологическую поддержку пациента и его близких. У ребенка эти занятия были

Повторные курсы реабилитации пациенты в НИИ ЛОР проходили через 3 и 5 мес после первого включения процессора СИ. В перерывах между стационарным лечением проводилась дистанционная поддержка пациентов по интернету.

Результаты оценки восстановления слуховых ощущений с помощью СИ у взрослых пациентов на разных этапах использования СИ представлены в табл. 2. Уже на первой реабилитации пациенты

Таблица 2

Результаты оценки восстановления слуховых ощущений с помощью СИ у взрослых пациентов на разных этапах использования СИ

Интервал наблюдения после подключения процессора СИ	Характеристика слухового восприятия и субъективных ощущений пациента и его близких	
	Пациент К.	Пациент Г.
8–10 дней	Обнаруживает начало и окончание звучания звуков, определяет количество звучаний, различает звуки по длительности, различает слова по длительности звучания. Узнает слова с опорой на слоговую структуру при выборе из 6 слов. Улучшилось восприятие речи слухо-зрительно. Узнает на слух свое имя при закрытом выборе.	Обнаруживает начало и окончание звучания звуков, определяет количество звучаний, различает звуки по длительности, различает слова по длительности звучания. Узнает слова с опорой на слоговую структуру при выборе из 3 слов. Улучшилось восприятие речи слухо-зрительно.
3 мес.	Узнает некоторые неречевые окружающие звуки, узнает слова с опорой на слоговую структуру при выборе из 6 слов. Улучшилось восприятие речи слухо-зрительно.	Реагирует на все неречевые звуки. Узнает до 10 бытовых звуков, узнает свое имя на расстоянии более 5 м. Узнает слова и предложения с опорой на слоговую и интонационно-ритмическую структуру при выборе 6–8. Значительно облегчилось восприятие речи слухо-зрительно. Близкие отмечают облегчение коммуникации с пациенткой, улучшение ее психологического состояния.
5–6 мес.	Узнает до 10 окружающих звуков, узнает слова с опорой на слоговую структуру при выборе из 6 слов. Улучшилось восприятие речи слухо-зрительно. Близкие отмечают улучшение коммуникации с пациентом.	Реагирует на все неречевые звуки. Узнает до 20 бытовых звуков. Узнает слова и предложения с опорой на слоговую и интонационно-ритмическую структуру при выборе 12–15. Значительно облегчилось восприятие речи слухо-зрительно. В контексте ситуации есть возможность узнавания слов и понимания часто используемых предложений при открытом выборе. Пациентка чувствует себя более независимой, самостоятельно посещала курсы по повышению квалификации. По мнению близких значительно повысилось качество жизни.

также направлены на активизацию голосовых вокализаций, развитию подражания произнесения простых слов на слухо-зрительной основе, вызывания интереса к звукам. После 10-дневного курса реабилитации в клинике Санкт-Петербургского НИИ ЛОР пациенты получили рекомендации для самостоятельных занятий по адаптации и развитию слухового восприятия с СИ по месту жительства.

узнавали некоторые звуки на слух. Слышали голоса людей и узнавали собственное имя. Следует отметить, что все пациенты и их близкие отмечали улучшение качества жизни, взрослые пациенты стали увереннее себя чувствовать.

У пациента К. отмечались лучшие результаты на первом курсе реабилитации, однако в дальнейшем динамика развития слухового восприятия была более

медленной. Это объяснялось тем, что дома он не постоянно носил СИ и мало занимался развитием слухового восприятия из-за высокой утомляемости.

Результаты тестирования ребенка с двусторонней аплазией улиток и слуховых нервов в разные интервалы использования СИ представлены на рис. 3. Видно, что за 5 месяцев ношения речевого процессора у ребенка наблюдалась значительная динамика слухового и речевого развития.

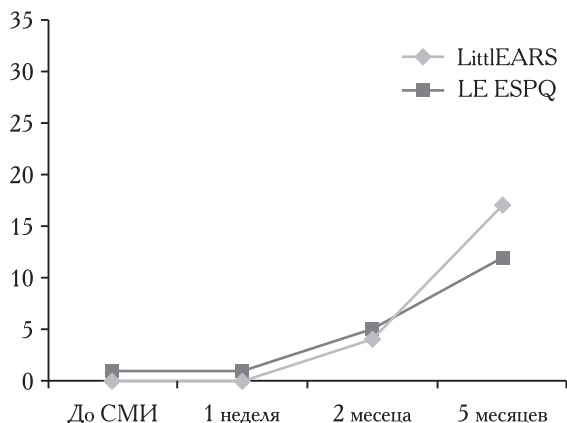


Рис. 3. Динамика слухоречевого развития ребенка в разные интервалы использования СИ.

Линия с ромбами характеризует прогресс развития слуховых реакций на неречевые и речевые звуки по данным LittlEARS. Линия с квадратами характеризует прогресс развития голосовой и звукопроизводительной активности ребенка по данным LE ESPQ.

В целом следует отметить, что для пациентов с СИ требуется более продолжительная реабилитация, чем при кохлеарной имплантации.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что метод слуховой стволомозговой имплантации является решением для реабилитации пациентов

с глухотой, которым невозможно или нецелесообразно проведение кохлеарной имплантации — при повреждении слуховых нервов вследствие опухолевых процессов внутреннего слухового прохода и мостомозжечкового угла, черепно-мозговых травм, аплазии и гипоплазии слухового нерва и улитки, полной облитерации улитки после перенесенного менингита. Как показывает мировой и наш собственный опыт, у этих пациентов удается достичь не только появления слуховых ощущений с помощью СИ, но также различения речи в ситуации закрытого выбора, улучшение слухозрительного восприятия речи. А в некоторых случаях при правильно организованной реабилитации может быть достигнуто понимание речи в ситуации открытого выбора. У ребенка с врожденной глухотой использование СИ способствовало развитию собственной устной речи. У всех наших пациентов отмечалось улучшение качества жизни самого пациента и членов его семьи. Таким образом, результаты СМСИ как комплексной технологии зависят от:

- правильности предоперационного отбора пациентов (наличие показаний к операции, отсутствие патологии вышележащих структур слуховой системы, адекватные ожидания у пациентов и его близких, готовность к длительной реабилитации);
- тщательности проведения операции, точного позиционирования электродной решетки на кохлеарных ядрах ствола мозга и отсутствия осложнений;
- качества настройки параметров звукового процессора СИ;
- системы слухоречевой реабилитации с учетом особенностей работы СИ и этой категории пациентов;
- возможностей конкретного пациента, использующего СИ;
- поддержки пациента членами его семьи, включая проведение с ним самостоятельных занятий по развитию слухового восприятия с СИ.

Литература

1. Янов Ю. К., Ситников В. П., Королева И. В., Пудов В. И. Диагностическое обследование пациентов-кандидатов на кохлеарную имплантацию // Рос. оториноларингол. — 2005. — № 6. — С. 61–68.
2. Королева И. В. Кохлеарная имплантация глухих детей и взрослых (электродное протезирование слуха). — СПб.: КАРО, 2009. — 752 с.
3. Королева И. В. Научно-методологические основы реабилитации ранооглохших детей после кохлеарной имплантации. Часть 1. Слуховой метод // Рос. оториноларингол. — 2011. — № 2. — С. 88–98.
4. Королева И. В., Шапорова А. В., Кузовков В. Е. Разработка критериев и методов оценки эффективности кохлеарной имплантации у детей // Рос. оториноларингол. — 2013. — № 6. — С. 37–45.
5. Левин С. В., Кузовков В. Е., Астащенко С. В., Левина Е. А., Вахрушев С. Г., Жарский А. В. Развитие телекоммуникационных технологий в кохлеарной имплантации: особенности и перспективы // Рос. оториноларингол. — 2012. — № 4. — С. 154–159.
6. Левин С. В., Сугарова С. Б., Левина Е. А., Лиленко А. С. Удаленное интраоперационное тестирование при проведении кохлеарной имплантации // Рос. оториноларингол. — 2013. — № 1 (62). — С. 138–141.
7. Edgerton B. J. Hearing by cochlear nucleus stimulation in humans // Ann. Otol. Rhinol. — 1982. — Vol. 91. — P. 117–124.

8. Behr R. The High Rate CIS Auditory Brainstem Implant for Restoration of Hearing in NF-2 Patients // Skull Base.— 2007.— Vol. 17.— № 2.— P. 91–107.
9. Evans D. G., Huson S. M., Donnai D. et al. A clinical study of type 2 neurofibromatosis // Q. J. Med.— 1992.— Vol. 84.— P. 603–618.
10. Colletti V., Fiorino F. G., Carner M. et al. Auditory brainstem implant as a salvage treatment after unsuccessful cochlear implantation // Otolology and Neurotology.— 2004.— Vol. 25, № 4.— P. 485–496.
11. Colletti V. et al. Outcomes in nontumor adults fitted with the auditory brainstem implant: 10 years' experience // Otolology and Neurotology.— 2009.— Vol. 30, № 5.— P. 614–618.
12. Matthies C. et al. Auditory brainstem implants in neurofibromatosis Type 2: is open speech perception feasible? // J. Neurosurg.— 2013.— Vol. 120, № 2.— P. 546–548.
13. Skarzynski H. et al. First Auditory brainstem implant in Poland: Auditory perception results over 12 months // J. Laryngol Otol., Suppl.— 2000.— Vol. 27.— P. 44–45.
14. Кузовков В. Е., Янов Ю. К., Левин С. В. Аномалии развития внутреннего уха и кохлеарная имплантация // Рос. оториноларингол.— 2013.— С. 24.
15. Физиология сенсорных систем.— Ч. 2.— Л.: Наука, 1972.— 703 с.
16. Левина Е. А., Левин С. В., Королева И. В., Кузовков В. Е. Слуховая стволовая имплантация — новые возможности реабилитации глухоты // Справочник поликлинического врача.— 2015.— № 2.— С. 35–37.

Поступила в редакцию: 19.11.2015 г.

Контакт: Левин Сергей Владимирович, (812) 495-36-71

Сведения об авторах:

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

Яковенко Игорь Васильевич — доктор медицинских наук, профессор директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 128, т. (812) 272-81-35;

Behr Robert — Prof., Dr. med., Direktor der Klinik, Klinikum Fulda gAG, Pacelliallee 4, 36043 Fulda, Telefon: (0661) 84-0, Telefax: (0661) 84-50-13;

Королева И. В. — доктор педагогических наук, профессор, главный научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., 9, тел.: (812) 495-36-71, профессор РГПУ им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург;

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

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

Гуляев Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, руководитель 2-го нейрохирургического отделения РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 128, тел.: (812) 272-81-35;

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

Кондратьев Сергей Анатольевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения электрофизиологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 128, тел.: (812) 272-81-35;

Сугарова Серафима Борисовна — кандидат медицинских наук, ст. научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел.: (812) 495-36-71;

Лиленко Андрей Сергеевич — кандидат медицинских наук, ст. научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи: 190013, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9, тел.: (812) 495-36-71.

УДК 616:577.15

РОЛЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 1 ТИПА В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ЧЕЛОВЕКА

П. В. Пигаревский, С. В. Мальцева, В. А. Снегова, Н. Г. Давыдова, О. Г. Яковлева, Р. А. Ворожбит
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

THE ROLE OF TYPE 1 MATRIX METALLOPROTEINASE IN DESTABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUES IN HUMANS

P. V. Pigarevsky, S. V. Maltseva, V. A. Snegova, N. G. Davydova, O. G. Yakovleva, R. A. Vorozhbit
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Комплексное сравнительное гистологическое и иммуногистохимическое исследование атеросклеротических поражений в аорте человека позволило установить, что один из механизмов повреждения фиброзной покрышки нестабильной бляшки связан с активной продукцией макрофагами матриксной металлопротеиназы 1 типа, которая является мощным протеолитическим ферментом, вызывающим деградацию внеклеточного матрикса (эластических и коллагеновых волокон) и снижающим численность гладкомышечных клеток в стенке аорты человека.

Ключевые слова: атеросклероз, макрофаги, матриксная металлопротеиназа 1 типа.

A combined comparative histological and immunohistochemical study of atherosclerotic lesions in human aorta suggests that one of the mechanisms of damage to the fibrous envelope of unstable plaques involves type 1 matrix metalloproteinase, a potent proteolytic enzyme, which degrades elastin and collagen fibers of extracellular matrix and decreases the number of smooth muscle cells in human aortic wall.

Key words: atherosclerosis, macrophages, matrix metalloproteinase type 1.

Введение. В настоящее время имеются данные, свидетельствующие, что морфологической основой острого коронарного синдрома (ОКС) являются нестабильные, легкоранимые атеросклеротические бляшки артерий, склонные к изъязвлению, разрыву и последующему тромбозу [1–3]. Единый патогенез всех форм заболевания ОКС возможно связан с единым морфологическим субстратом — нестабильной атеросклеротической бляшкой. Однако механизмы развития нестабильных атеросклеротических бляшек, причины их разрыва, а также возможное участие в этом процессе матриксных металлопротеиназ (ММП) остается недостаточно изученным.

Предполагается, что поверхностной эрозии бляшки с последующим ее разрывом и образованием тромба способствуют макрофаги, вызывая деградацию внеклеточного матрикса с помощью сильных протеолитических ферментов — матриксных металлопротеиназ [3, 4]. В настоящее время в нестабильных бляшках определено несколько различных вариантов матриксных металлопротеиназ: 1, 2, 7, 9, 12, экспрессируемых макрофагами [5–7]. Часть исследователей полагает, что макрофаги представляют

собой наиболее мощный воспалительный компонент при атеросклерозе, и что синтез и секреция матриксных металлопротеиназ, в первую очередь 1 и 9 типа, происходит в качестве ответа на модифицированные (прежде всего перекисно-модифицированные) формы липопротеинов низкой плотности [8, 9]. Матриксные металлопротеиназы удалось определить в циркулирующей крови у пациентов, страдающих различными вариантами острого коронарного синдрома [6]. Не исключено, что разрушение белков внеклеточного матрикса матриксными металлопротеиназами способно приводить к нестабильности атеросклеротической бляшки, ее разрыву с появлением таких клинических симптомов, как нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда и инсульт [10].

Вместе с тем, в литературе отсутствуют работы, в которых проводился бы комплексный сравнительный морфологический и иммуногистохимический анализ содержания ММП в различных зонах нестабильных и стабильных атеросклеротических бляшек у человека, с одновременным анализом содержания в этих атеросклеротических поражениях макрофагов, гладкомышечных клеток, а также с изучением состояния их эластико-коллагенового каркаса.

Цель исследования: определение в нестабильных и стабильных атеросклеротических поражениях у человека наличия матриксной металлопротеиназы 1 типа, макрофагов, гладкомышечных клеток, эластических и коллагеновых волокон.

Материалы и методы исследования. Материалом исследования послужили 12 аутопсий, полученных от мужчин в возрасте 61 ± 7 лет, умерших от острой сердечно-сосудистой недостаточности атеросклеротической этиологии. Обязательным условием для отбора материала являлось отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, способных оказывать воздействие на иммунологическую реактивность.

Исследовали сегменты аорты (из района дуги, грудного и брюшного отделов) — всего 54 образца ткани.

Иссеченные кусочки фиксировали в 4% забуференном параформальдегиде. Иммуноморфологическое и микроскопическое исследование проводили на парафиновых и криостатных срезах толщиной 4–6 мкм.

Для верификации типов атеросклеротических поражений, с целью отбора нестабильных, обладающих признаками прогрессирующего роста бляшек, проводили окрашивание препаратов на выявление липидов красителем Oil Red O («Dako»).

С целью выявления особенностей эластико-коллагенового каркаса в различных типах атеросклеротических поражений сосудистой стенки проводили селективное окрашивание образцов ткани резорцином, основным фуксином в присутствии хлорида железа, по Вейгерту–Ван-Гизону (экспресс-метод «Bio Optica»). Специфичность метода позволяла дифференцировать различные тканевые структуры: коллагеновые волокна (различные оттенки красного), эластические волокна (от фиолетового до коричневого), ядра (окрашены почти черным), эритроциты, матрикс (желтые).

Для определения металлопротеиназы 1 типа в клеточных и внеклеточных структурах нестабильных и стабильных атеросклеротических поражений было осуществлено иммуногистохимическое исследование высокочувствительным двухступенчатым стрептавидин-биотиновым методом. С этой целью использовали моноклональные антитела к металлопротеиназе-1 (MMP-1, клон 36665, в концентрации 50 мкг/мл, «R&D Systems»), макрофагам (CD68, клон KP1, 50 мкг/мл, «Dako») и гладкомышечным клеткам (ready to use SMA/HRP, клон 1A4, «Dako»). Продукт реакции выявляли с помощью готового набора реагентов «R&D Systems» (Cell & Tissue Staining Kit, HRP-DAB System). Докрашивание ядер осуществляли метиловым зеленым (готовый раствор Methyl Green «Dako»).

Полученные препараты исследовали в световом микроскопе «Leica» DM 2500. Микрофотографии получали с использованием цифровой фотокамеры «Leica» DFC 420 и компьютерной программы «Leica Application Suit Version 3.4.0».

Результаты и их обсуждение. Иммуногистохимический анализ различных видов атеросклеротических поражений в аорте человека показал, что отличительной особенностью как интимы, так и поврежденной фиброзной покрышки нестабильной бляшки является наличие в них большого количества макрофагов (рис. 1, а). В настоящее время считается, что именно этот тип клеток отвечает за синтез и секрецию матриксных металлопротеиназ [2]. В неповрежденной соединительнотканной фиброзной покрышке стабильной атеросклеротической бляшки, напротив, либо выявлялись единичные макрофаги, либо они отсутствовали совсем (рис. 1, б).

Одновременно в покрышке нестабильной атеросклеротической бляшки в зоне разрушения соединительнотканного матрикса были обнаружены многочисленные макрофаги, экспрессирующие MMP-1 (рис. 2, а). Важно, что макрофагальные клетки с выраженной экспрессией MMP-1 выявлялись также непосредственно в районе разрыва покрышки нестабильной бляшки (рис. 2, б). Источником этих клеток, возможно, являются мононуклеары, экспрессирующие MMP-1 и проникающие в интиму аорты на начальных этапах формирования нестабильной атеросклеротической бляшки (рис. 2, в, г).

Параллельное исследование гладкомышечных клеток в тех же атеросклеротических поражениях показало резкое снижение их численности в покрышке нестабильной бляшки (рис. 3, а), в то время как покрышка стабильной атеросклеротической бляшки была представлена многочисленными гладкомышечными клетками (рис. 3, б). Хорошо известно, что в сосудистой стенке именно гладкомышечные клетки, наряду с фибробластами, отвечают за синтез эластических и коллагеновых волокон [11, 12]. Последние составляют каркас покрышки атеросклеротической бляшки и определяют ее прочность.

Одновременный гистологический анализ этих же поражений позволил выявить резкие деструктивные изменения эластических и коллагеновых волокон в покрышке нестабильной бляшки, проявляющиеся их истончением и атрофией (рис. 3, в). Данные изменения нарушают прочность фиброзной покрышки, приводят к ее истончению и разрыву (рис. 3, г). В стабильных атеросклеротических поражениях подобные деструктивные изменения эластико-коллагенового каркаса покрышки бляшки либо были выражены минимально, либо отсутствовали совсем.

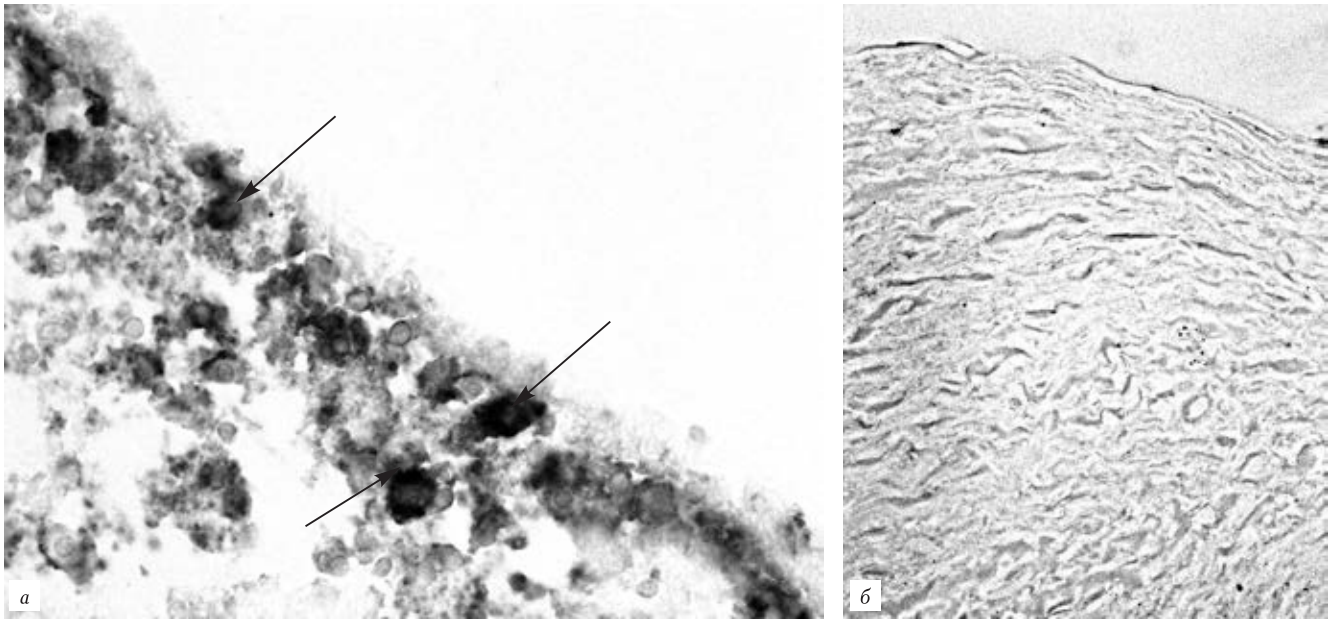


Рис. 1. Многочисленные макрофаги (стрелки) в субэндотелиальном слое интимы нестабильной атеросклеротической бляшки в аорте человека (а); отсутствие макрофагов в интиме стабильной атеросклеротической бляшки (б). Иммуногистохимическая реакция на выявление CD68 с подкраской ядер метиловым зеленым. Увеличение $\times 750$.

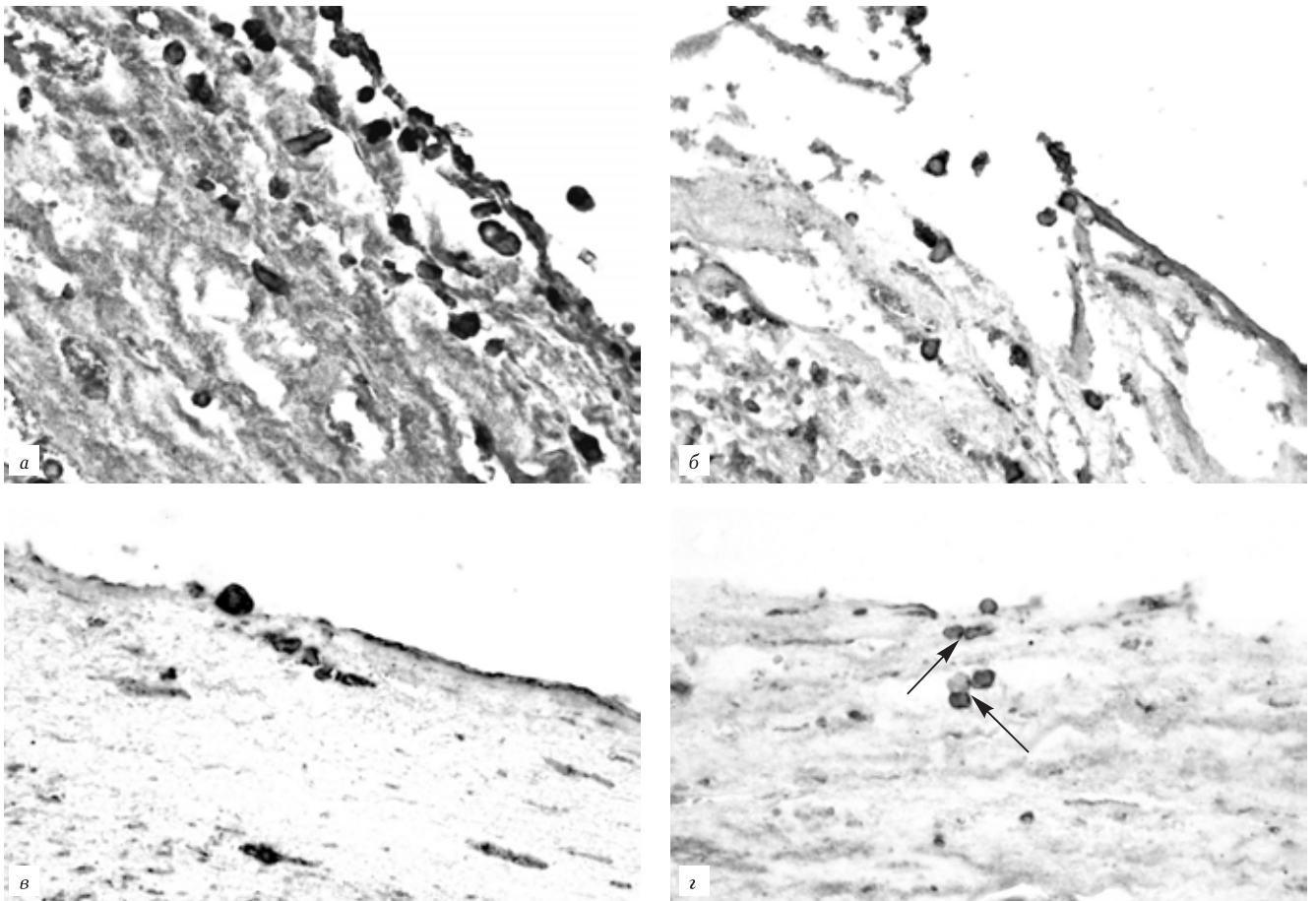


Рис. 2. Макрофаги, экспрессирующие матриксную металлопротеиназу 1 типа в интиме и в покрышке нестабильной атеросклеротической бляшки в аорте человека: а — в зоне разрушения соединительнотканного матрикса фиброзной покрышки бляшки; б — в районе разрыва фиброзной покрышки; в — макрофаг с ММР-1 на эндотелиальной поверхности интимы; z — макрофаги с ММР-1 в субэндотелиальном слое интимы (стрелки). Иммуногистохимическая реакция на выявление ММР-1 с подкраской ядер метиловым зеленым. Увеличение $\times 600$.

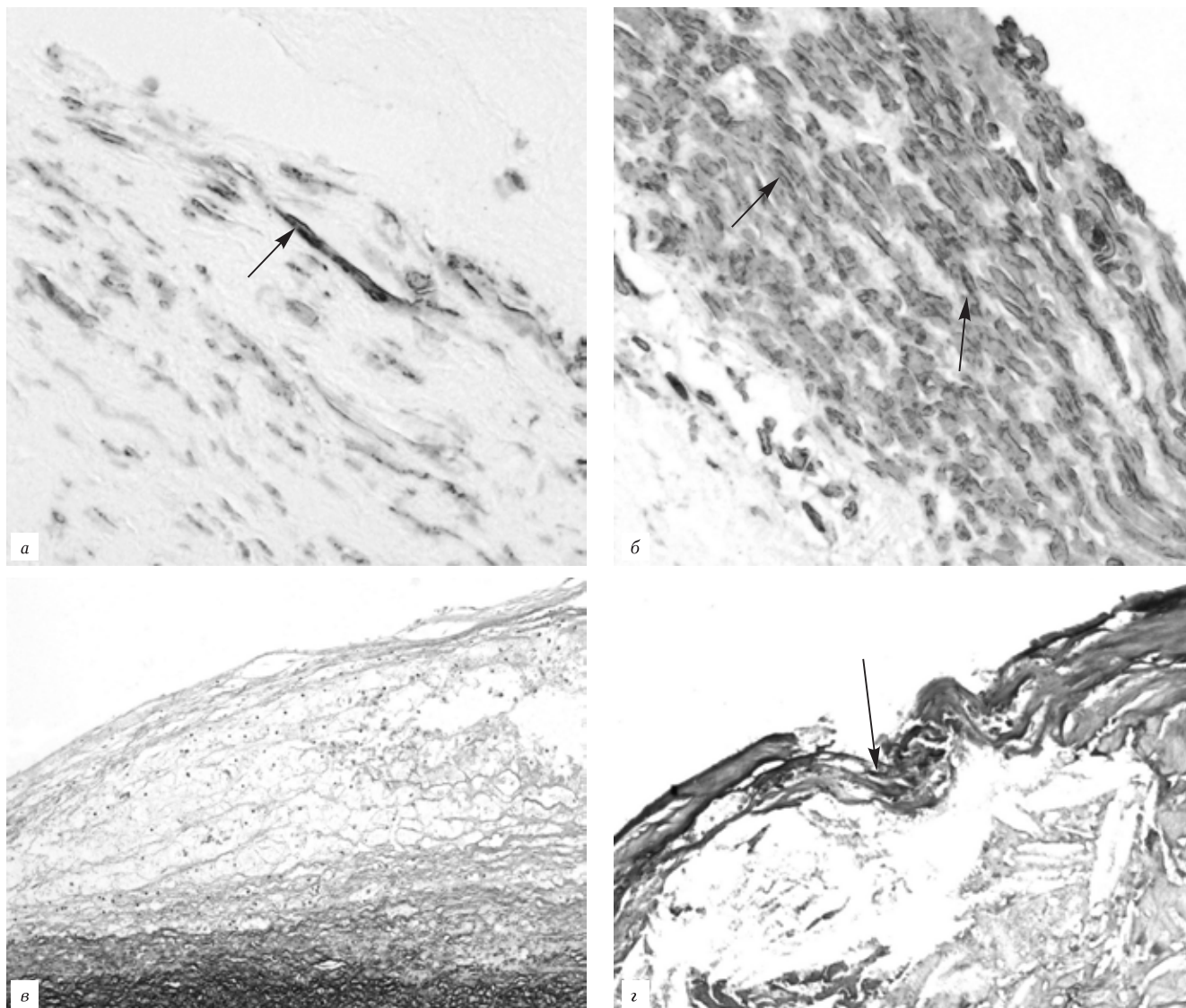


Рис. 3. Единичные гладкомышечные клетки (стрелка) в покрышке нестабильной бляшки (а); покрышка стабильной атеросклеротической бляшки заполнена многочисленными гладкомышечными клетками (стрелки) (б); деструкция и атрофия эластических и коллагеновых волокон (в) и разрыв фиброзной покрышки (стрелка) (г) в нестабильной атеросклеротической бляшке: а, б — иммуногистохимическая реакция на выявление ГМК с подкраской ядер метиловым зеленым; в, г — гистологическая окраска по Вейгерту–Ван-Гизону. Увеличение $\times 600$.

Таким образом, удалось установить, что для интимы и фиброзной покрышки нестабильной атеросклеротической бляшки в аорте человека характерно повышенное содержание макрофагов, активно экспрессирующих металлопротеиназу 1 типа. Возможно, часть этих клеток проникает в интиму через эндотелиальный барьер из тока крови на начальных этапах формирования нестабильной бляшки. Экспрессия ММР-1 макрофагами сопровождается резким снижением числа гладкомышечных клеток в покрышке нестабильной бляшки, а также выраженными дегенеративными изменениями ее эластико-коллагенового каркаса. В конечном итоге комплекс таких изменений приводит к истончению и разрыву фиброзной покрышки нестабильной атеросклеротической бляш-

ки. В стабильных атеросклеротических поражениях рассмотренные морфофункциональные перестройки либо выражены в минимальной степени, либо полностью отсутствуют.

Заключение. Комплексное сравнительное гистологическое и иммуногистохимическое исследование атеросклеротических поражений в аорте человека позволило установить, что один из механизмов повреждения фиброзной покрышки нестабильной бляшки может быть связан с активной продукцией макрофагами матриксной металлопротеиназы 1 типа, которая является мощным протеолитическим ферментом, вызывающим деградацию внеклеточного матрикса и снижающим численность гладкомышечных клеток в стенке аорты человека.

Литература

1. Кактурский Л. В. Клиническая морфология острого коронарного синдрома // *Арх. патол.* — 2007. — Т. 69, № 4. — С. 16–19.
2. Пигаревский П. В., Мальцева С. В., Снегова В. А. Прогрессирующие атеросклеротические поражения у человека. Морфологические и иммуновоспалительные аспекты // *Цитокины и воспаление.* — 2013. — Т. 12, № 1–2. — С. 5–12.
3. Shah P. K., Wang L., Sharifi B. New insights into molecular mechanisms of plaque instability // *Atherosclerosis.* — 2006. — Vol. 7 (3). — P. 156–157.
4. Shah P. K. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. S15–S22.
5. Рагино Ю. И., Чернявский А. М., Полонская Я. В., Волкова А. М., Каптанова Е. В. Содержание провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов и деструктивных металлопротеиназ в разных типах нестабильных атеросклеротических бляшек // *Атеросклероз и дислипидемии.* — 2011. — № 1. — С. 21–25.
6. Севергина Л. О. Морфогенез нестабильной атеросклеротической бляшки и ее роль в развитии острого коронарного синдрома // *Арх. патол.* — 2005. — Т. 67, № 3. — С. 51–54.
7. Чумаченко П. В., Жданов В. С., Белоконь Е. В., Шлычкова Т. П., Акчурин Р. С. Противовоспалительные свойства статинов на примере изучения эндартерэктомированных атеросклеротических бляшек коронарных артерий // *Арх. патол.* — 2009. — Т. 71, № 4. — С. 23–26.
8. Хи Х. Р., Meisel S. R., Ong J. M., Kaul S., Cercek B., Rajavashisth T. B., Sharifi B., Shah P. K. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages // *Circulation.* — 1999. — Vol. 99. — P. 993–998.
9. Lijnen H. R. Extracellular proteolysis in the development and progression of atherosclerosis // *Biochem. Soc. Trans.* — 2002. — Vol. 30. — P. 163–167.
10. George S. J. Therapeutic potential of matrix metalloproteinase inhibitors in atherosclerosis // *Expert Opin. Investig. Drugs.* — 2000. — Vol. 9, № 5. — P. 993–1007.
11. Нагорнев В., Анестиади В., Зота Е. Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты). — СПб. — Кишинев, 2008. — 318 с.
12. Пигаревский П. В. Морфометрическое исследование клеток иммунорегуляторного и эффекторного звеньев иммунитета в аорте и парааортальных лимфатических узлах при атерогенезе у человека // *Цитокины и воспаление.* — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 21–26.

Поступила в редакцию: 3.12.2015 г.

Контакт: Пигаревский Петр Валерьевич, pigarevsky@mail.ru

Сведения об авторах:

Пигаревский Петр Валерьевич — доктор биологических наук, зав. отделом общей и частной морфологии ФГБНУ ИЭМ, Санкт-Петербург, Россия. pigarevsky@mail.ru, тел.: (812) 234-57-66;

Мальцева Светлана Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия, тел.: (812) 234-15-74;

Снегова Влада Андреевна — научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия, тел.: (812) 234-15-74;

Давыдова Наталья Геннадьевна — старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия, тел.: (812) 234-15-74;

Яковлева Ольга Геннадьевна — научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия, тел.: (812) 234-15-74;

Ворожбит Роман Анатольевич — лаборант-исследователь отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия, тел.: (812) 234-15-74.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ИНФЕКЦИИ

УДК 616-097:616.993.192.1+616.9-097:576.8

ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

^{1,2}Академик РАН Н. А. Беляков, ^{1,2}Д. А. Лиознов, ¹Н. В. Коновалова, ¹С. В. Огурцова, ¹Ю. С. Светличная, ³О. В. Пантелеева, ³А. Ю. Ковеленов, ³Т. Н. Мельникова, ³Н. А. Холина, ³М. Р. Асадуллаев, ³С. С. Поган, ³Н. Н. Черкес, ³Е. С. Попова, ³Т. А. Сорокина, ³С. Ю. Семикова, ³Н. Д. Салиева, ³И. Л. Сивачева, ³А. В. Дедов, ³В. Н. Носов

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

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

³Центры по профилактике и борьбе со СПИД Северо-Западного федерального округа, Россия

TRENDS IN HIV EPIDEMIC DEVELOPMENT IN THE NORTHWEST OF THE RUSSIAN FEDERATION

^{1,2}Academic RAS N. A. Belyakov, ^{1,2}D. A. Lioznov, ¹N. V. Konovalova, ¹S. V. Ogurtsova, ¹Y. S. Svetlichnaya, ³O. V. Panteleeva, ³A. Y. Kovelenov, ³T. N. Melnikova, ³N. A. Holina, ³M. R. Asadullayev, ³S. S. Pogan, ³N. N. Cherkes, ³E. S. Popova, ³T. A. Sorokina, ³S. Y. Semikova, ³N. D. Salieva, ³I. L. Sivacheva, ³A. V. Dedov, ³V. N. Nosov

¹Institute of Epidemiology and Microbiology. Pasteur, North-West District Centre for the Prevention and Control of AIDS, St. Petersburg, Russia

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

³Centers for Prevention and Control of AIDS of the North-West Federal District, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Северо-Запад России раньше других регионов вошел в эпидемию ВИЧ-инфекции и вышел в лидеры по пораженности населения. Этот показатель и сегодня остается на высоком уровне, но вместе с тем наметились определенные позитивные тенденции, которые будут изложены и обсуждены в настоящей статье. *Цель:* охарактеризовать эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Северо-Западном федеральном округе РФ (СЗФО) в текущий период с выявлением основных путей передачи и дестабилизирующих факторов. *Материалы и методы исследования:* обобщены результаты эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в СЗФО в 2014 г. на всех 11 административных территориях. *Результаты:* основное количество людей с ВИЧ-инфекцией проживают в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. Основным путем передачи ВИЧ-инфекции в течение последних 15 лет остается инъекционный, с которым в последнее время конкурирует половой путь передачи ВИЧ, характерный для вновь выявленных пациентов. Вызывает крайнюю настороженность увеличение числа мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ) с ВИЧ-инфекцией, что может свидетельствовать об эпидемии в этой субпопуляции. Дестабилизирующим фактором остается внутривенное применение наркотиков в ряде областей. Перинатальный путь передачи ВИЧ имеет тенденцию к снижению и составляет по региону 3,7%. Наиболее низкий коэффициент перинатальной передачи — по Санкт-Петербургу — 1,1%, а наиболее высокий — в Республике Коми — 6,8%. Отмечается старение людей, живущих с ВИЧ, с возрастным пиком в 35 лет и уменьшением доли молодых людей до тридцатилетнего возраста. Около 40% пациентов в округе получали противовирусную терапию, что выше в сравнении со среднероссийскими показателями. Для увеличения числа пациентов, получающих ВААРТ, требуется дополнительное финансирование и кадровое усиление службы. Эпидемия ВИЧ в СЗФО стабилизировалась на достаточно высоком уровне абсолютных показателей и кумулятивного числа больных, живущих с ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ, эпидемия, пути передачи, Северо-Запад РФ.

The northwest of the Russian Federation became involved in HIV epidemic earlier than other region did and is currently a leader in HIV prevalence, which, while being still high, shows some positive trends discussed in the present paper. *Objective:* To characterize the current state of HIV epidemic in the Northwest Federal Region (NWFR) of the Russian Federation and to delineate the main routes of HIV transmission and the factors that destabilize the epidemic situation. *Materials and methods:* HIV epidemio-

logical surveillance data related to all of 11 administrative units of NWFR in the year 2014 are reviewed. *Results:* Most of HIV patients are residents of Saint-Petersburg and Leningrad Oblast. The main routes of HIV spread during the last 15 years are intravenous drug use, which recently has been matched by the sexual transmission, which is characteristic of the newly found cases. Increasing HIV prevalence among MSM raises much concern as evidencing HIV accumulation in this subpopulation. In some administrative units, injection drug use remains to be a destabilizing factor. The perinatal HIV spread tends to decrease and is now responsible to 3,7% on average, being the lowest in Saint-Petersburg (1,1%) and the highest in Komi Republic (6,6%). People living with HIV are becoming older, the peak of HIV prevalence having shifted to 35 years, and the proportion of HIV patients younger than 30 years having decreased. About 40% of HIV patients in NWFR received ART, which is higher than in Russia on average. To increase the number of HIV patients involved in HAART, additional funding and personnel are required. HIV epidemic in NWFR is stabilized at high levels of epidemiological parameters and a high number of people living with HIV.

Key words: HIV, epidemic, modes of transmission, the North-West of Russia.

Введение. ВОЗ и ООН высказывают опасения о развитии эпидемии ВИЧ-инфекции в Восточной Европе и Центральной Азии. Опасения обоснованы тем, что, в отличие от многих регионов мира, на указанных территориях отмечается рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией, который по интенсивности поражения населения соответствует первой волне эпидемии в начале века [1].

Оценить развитие эпидемии по анализу официальной статистики можно с учетом трех важных подходов [2]:

- временной динамики процесса;
- абсолютного количества пациентов с ВИЧ-инфекцией;
- сравнения регионов между собой.

Первый подход позволяет предположить появление или исчезновение внешних факторов, влияющих на передачу ВИЧ в популяции, и определить основные тенденции развития эпидемии.

Второй подход весьма важен, поскольку он дает представление о масштабе процесса и необходимости привлечения материальных и профессиональных ресурсов для профилактической и лечебной деятельности.

Сравнительный анализ дает возможность выявить наиболее неблагополучные территории и определить географические масштабы развития эпидемии, а также оценить пути и объемы распространения эпидемии за счет миграционных процессов.

Эпидемия в РФ характеризуется в последние годы неоднородностью по заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции по регионам [1]. Второй пик эпидемии в РФ за последние годы реализовался в большей мере за счет Приволжского, Сибирского и Уральского округов [1, 2]. К более благоприятным регионам можно отнести Северо-Кавказский, Дальневосточный и Южный федеральные округа.

Северо-Запад (СЗФО) России раньше других регионов вошел в эпидемию ВИЧ-инфекции и вышел в лидеры по пораженности населения. Этот

показатель остается и ныне на высоком уровне, но вместе с тем наметились определенные позитивные тенденции, которые изложены и обсуждены в настоящей статье [2, 3].

Цель исследования: охарактеризовать эпидемиологическую ситуацию по ВИЧ-инфекции в Северо-Западном федеральном округе РФ в текущий период с выявлением основных путей передачи и дестабилизирующих факторов.

Материалы и методы исследования. В статье обобщены результаты эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией в СЗФО в 2014 г. в сравнении с предыдущими годами на всех 11 административных территориях. В основу анализа эпидемиологического процесса положены данные о случаях ВИЧ-инфекции, выявленных в процессе серологического скрининга и зарегистрированных в отчетных формах федерального государственного статистического наблюдения:

— форма № 4 «Ежемесячный отчет территорий СЗФО о всех проведенных обследованиях», утверждена постановлением Госкомстата от 05.05.1999 г. № 30;

— форма № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», утверждена постановлением Росстата от 11.11.2005 г.;

— форма № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам», утверждена постановлением Госкомстата России от 29.06.1999 г. № 49;

— форма № 266у-88 «Оперативное донесение о случае ВИЧ-инфекции».

Для анализа были также использованы результаты эпидемиологических расследований случаев ВИЧ-инфекции, представляемых территориальными Центрами по профилактике и борьбе со СПИД и некоторые дополнительные материалы, поступившие в Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД по запросам.

Обработка данных проводилась на основании классической базы данных с использованием Microsoft Access.

Результаты и их обсуждение. Северо-Западный федеральный округ как административно-территориальная единица включает в свой состав 11 субъектов Российской Федерации с населением 13,8 млн человек (9,5% населения России) и общей площадью 1,7 млн кв. км.

Численность населения СЗФО в 2014 г. по сравнению с 2013 г. увеличилась на 43 тыс. человек. Рост населения зафиксирован в Ленинградской и в Калининградской областях. Наиболее существенный отток населения зафиксирован в Архангельской области и в Республике Коми.

Охват обследованием на ВИЧ. По данным формы № 4 ФГСН в 2014 г. число лиц, обследованных на ВИЧ-инфекцию, более двух с половиной миллиона человек (граждане РФ — 2,2 млн человек, иностранные граждане — 478 тыс. человек). Отношение числа обследованных к численности населения в 2014 г. — 16%. Общий охват скринингом граждан РФ на антитела к ВИЧ увеличился на 7%. Число обследованных иностранных граждан за год увеличилось на 28%. Из общего числа обследованных на долю иностранных граждан в 2014 г. приходилось 18%.

шения с мужчинами (МСМ) (0,02%), наркопотребители (0,5%), обследованные при эпидемиологическом расследовании (0,5%) и лица, находящиеся в местах лишения свободы (0,9%). В группе МСМ отмечено увеличение числа обследованных — на 8%.

В уязвимых группах, так называемых группах риска (наркопотребители, МСМ, больные заболеваниями, передающимися половым путем, и лица, находящиеся в местах лишения свободы), в 2014 г. в целом по СЗФО наблюдалось уменьшение объемов тестирования на 5,2%.

Снизилось число обследованных, среди лиц, находящихся в местах лишения свободы, на 19,1%, в группе наркопотребителей — на 1,6% и среди больных венерическими заболеваниями — на 1%.

Выявляемость ВИЧ (количество положительных случаев). Средний показатель выявляемости по округу в 2014 г. составлял 303,8 на 100 тыс. обследованных (в 2013 г. — 302,7), что статистически незначимо (рис. 1).

При рассмотрении показателя выявляемости ВИЧ по отдельно взятым территориям следует отметить, что рост данного показателя наблюдался в Республике Коми (+100,4%), в Ленинградской

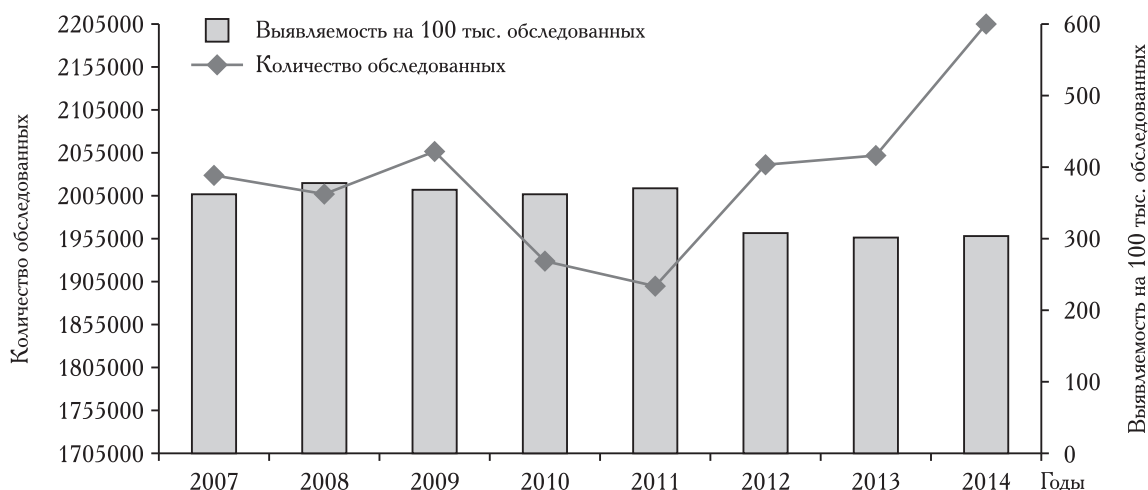


Рис. 1. Количество обследований на антитела к ВИЧ и показатель выявляемости на 100 тыс. обследованных в СЗФО.

Суммарно в округе в 2014 г. в структуре обследуемых контингентов населения по существующим кодам обследования наибольшей была так называемая группа «прочие» — 25,2%, куда входят лица, не вошедшие в другие рубрики, в том числе инициативное обследование, военнослужащие, учащиеся и другие категории. Группа людей, обследованных по клиническим показаниям в стационарах и поликлиниках, составляла 21%. Иностранные граждане составили 17,8%, беременные — 17,2%, доноры — 12,1%. Наименьший удельный вес в структуре обследований занимали мужчины, вступающие в сексуальные отно-

(+21,8%) и в Архангельской (+4%) областях, в Республике Карелия (+3%). На остальных территориях СЗФО наблюдалось уменьшение или тенденции к снижению показателя.

Так же как и в предыдущие годы, наиболее высокий показатель выявляемости наблюдался в группе наркопотребителей и составил 4% и в группе лиц, находившихся в местах лишения свободы, — 3%, что на порядок выше, чем в общей популяции.

В группе мужчин, гомо- и бисексуалов, показатель выявляемости увеличился и составил 5,6%. Подобной динамики в указанной группе не было отмечено в тече-

ние всех лет наблюдения за эпидемическим процессом ВИЧ-инфекции. Выше 5% данный показатель составлял в Калининградской области (17,6%) и в Санкт-Петербурге (5,8%). Целесообразно отметить, что распространенность ВИЧ среди MSM возросла во всех регионах мира и носит эпидемический характер. В нашей стране мужчины, предпочитающие секс с мужчинами, чаще всего скрывают свою ориентацию и менее часто попадают в официальную статистику [4, 5]. Дозорные исследования, проведенные в Санкт-Петербурге среди MSM в барах и гей-клубах, показали, что пораженность в этой субпопуляции составляет около 15%, что выше, чем в аналогичном исследовании, проведенном несколько лет назад. В этой связи официальная статистика и выборочные исследования свидетельствуют о высокой вероятности начавшейся эпидемии в среде MSM [5].

Показатель выявляемости ВИЧ-инфекции среди иностранных граждан в 2014 г. уменьшился на 10% и составил 152 на 100 тыс. обследованных (рис. 2). Так, из 478 тысяч иностранцев, обследованных

— предварительное анонимное тестирование мигрантов и уклонение от официального обследования в миграционных центрах [2, 6, 7].

В СЗФО в 2014 г. из числа граждан Украины (13,6 тысяч человек), обследованных на ВИЧ-инфекцию, 2% были инфицированы. Среди всех ВИЧ-позитивных иностранных граждан 35% были из Украины.

Как следует из анализа заболеваемости присоединенного к РФ Крымского федерального округа и пораженности ВИЧ Украины, она является одной из самых неблагоприятных по ВИЧ-инфекции стран Восточной Европы. Официальная статистика по этой стране, по-видимому, не отражает истинной картины пораженности ВИЧ. Следует также отметить, что мигранты составляют более половины всех работников коммерческого секса (РКС) и MSM, выявленных при дозорных исследованиях [2, 4–6].

По степени вовлеченности отдельных групп населения в эпидемический процесс в 2014 г., как и в предыдущем году, наибольший удельный вес



Рис. 2. Количество обследований на антитела к ВИЧ и показатель выявляемости на 100 тыс. обследованных иностранных граждан в СЗФО.

на ВИЧ-инфекцию в 2014 г., у 727 результат оказался положительным, и, в сравнении, в 2009 г. — 166. При этом 71% из них обследованы и выявлены в Санкт-Петербурге. Максимальная выявляемость ВИЧ приходила на 2010 г., в последующие годы этот показатель стабилизировался.

Снижение выявляемости с 2011 г. можно объяснить с нескольких позиций:

— изменение потока и структуры мигрантов, т. е. снижение их числа из эндемичных стран и одновременное увеличение их из центрально-азиатских республик, где пораженность ВИЧ меньше;

составляли лица, обследованные «по клиническим показаниям» (39,5% от числа выявленных). При рассмотрении структуры выявленных случаев на отдельных территориях следует отметить, что удельный вес ВИЧ-позитивных лиц, зарегистрированных по клиническим показаниям, наиболее высок в Ленинградской области (44,9%) и в Санкт-Петербурге (40%). Эти высокие цифры выявляемости в лечебных учреждениях обусловлены тем, что среди клинических признаков, по которым необходимо проводить обоснованные исследования, все вероятные проявления заболевания [8, 9].

При этом интересен выборочный анализ по профилю стационаров, где в относительных показателях преобладают наркологические и психиатрические больницы, в абсолютных — больницы скорой помощи. В среднем по Санкт-Петербургу выявлено около 2,5% ВИЧ-положительных, поступивших на стационарное лечение [8, 9].

Заболеемость. В 2014 г. на всей территории округа среди граждан РФ впервые зарегистрировано 6693 новых случая ВИЧ-инфекции, что на 3,5% больше, чем в 2013 г. (рис. 3, таблица). Существенный прирост числа новых случаев ВИЧ-инфекции отмечен в Республике Коми (80,7%), Псковской (16,4%) и Архангельской (5,5%) областях. В РФ отмечалось большое увеличение числа новых случаев ВИЧ-инфекции (на 6,9% за год).

В целом, за исключением Республики Коми, ситуация по ВИЧ-инфекции в СЗФО достаточно стабильна во времени в общем по региону с тенден-

цией к уменьшению в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Республика Коми по общей тенденции заболеваемости соответствует граничащему с республикой Уральскому округу, где в течение последних лет отмечается увеличение количества случаев ВИЧ-инфекции. Вероятной причиной столь стремительного роста заболеваемости являются наркотики [1, 11].

Всего за весь период регистрации на начало 2015 г. на всех территориях СЗФО зарегистрировано 109 292 случая ВИЧ-инфекции. В целом, это составляет 12% от общего числа ВИЧ-инфицированных лиц, зарегистрированных в РФ — 907 607 человек. Исключая умерших (19 397 человек) из общего числа зарегистрированных случаев, к концу 2014 г. на Северо-Западе может проживать 89 895 человек, инфицированных ВИЧ из числа зарегистрированных.

Заболеемость ВИЧ-инфекцией в СЗФО практически во все годы наблюдения превышала общерос-

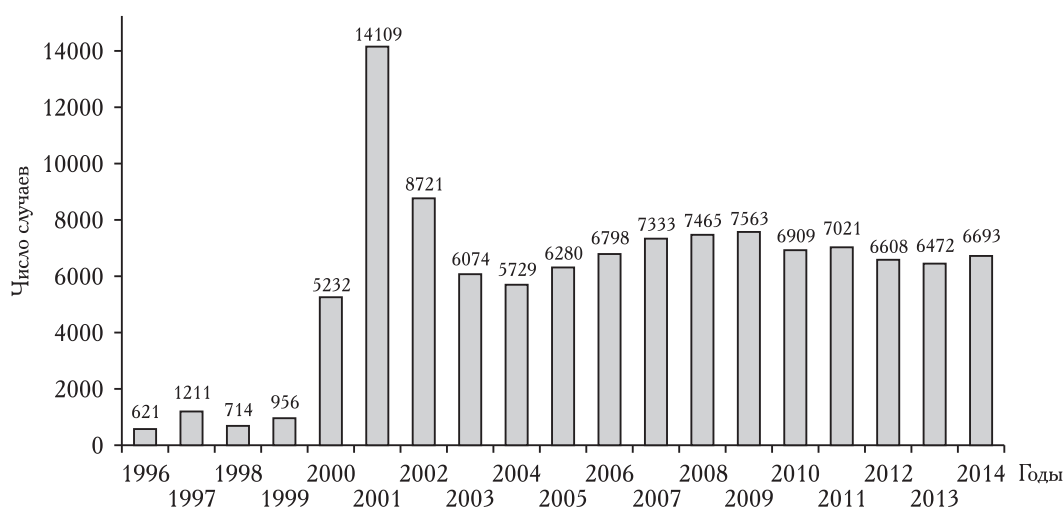


Рис. 3. Динамика вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции в СЗФО.

Таблица

Регистрация всех новых случаев ВИЧ-инфекции на территориях СЗФО в 2014 г. в сопоставлении с 2013 г.

Территория	2013 г.	2014 г.	Рост/снижение, %	На этот же период 2015 г.
Архангельская	109	109	0	136
Вологодская	215	211	-1,9	170
Калининградская	426	415	-2,6	382
Карелия	158	162	2,5	166
Коми	202	367	80,7	373
Ленинградская	1392	1417	1,8	1017
Мурманская	364	379	4,1	270
Новгородская	318	269	-15,4	248
Псковская	73	85	16,4	56
НАО	4	5	25,0	7
Санкт-Петербург	3211	3274	2,0	2474
СЗФО	6472	6693	3,5	5299

сийские показатели (до 1,5 раза). Однако с 2009 г. наметилась тенденция к снижению заболеваемости, и в 2013 г. показатель заболеваемости уже был ниже среднего по стране (44,7 и 54,3 на 100 тыс. населения соответственно), в 2014 г. он составил в СЗФО 48,5,

Северо-Западного округа ранжируются следующим образом: Санкт-Петербург, Ленинградская область, Калининградская область, Мурманская область, Новгородская область, Республика Коми, Вологодская область, Республика Карелия, Псковская

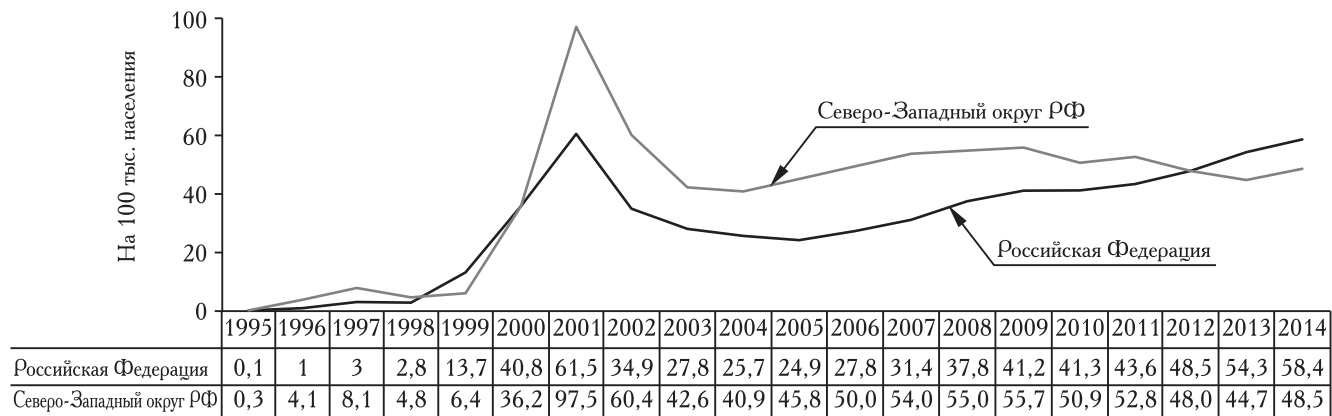


Рис. 4. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации и в СЗФО.

в РФ — 58,4 (рис. 4). В сравнении с показателями по России, где отмечен существенный рост заболеваемости, в СЗФО этот показатель стабилизировался.

Показатель распространенности ВИЧ-инфекции (суммарное количество выявленных случаев) в СЗФО на начало 2015 г. составил 649,8 на 100 тыс. населения, по данным Российского Федерального центра СПИДа данный показатель по России — 494,6 (рис. 5).

По показателю распространенности на 100 тыс. населения без учета умерших людей территории

область, НАО, Архангельская область (без учета случаев, выявленных в ФСИН) (рис. 5).

Если рассматривать субъекты РФ, то Санкт-Петербург до настоящего времени, по относительным показателям находился на 8-м месте среди других наиболее пораженных ВИЧ территорий. СЗФО по абсолютным показателям (число зараженных лиц) находится на 5-м месте после Приволжского, Сибирского, Уральского и Центрального округов. При этом необходимо отметить, что в СЗФО количество пораженных ВИЧ жителей в 1,5–2 раза меньше, чем

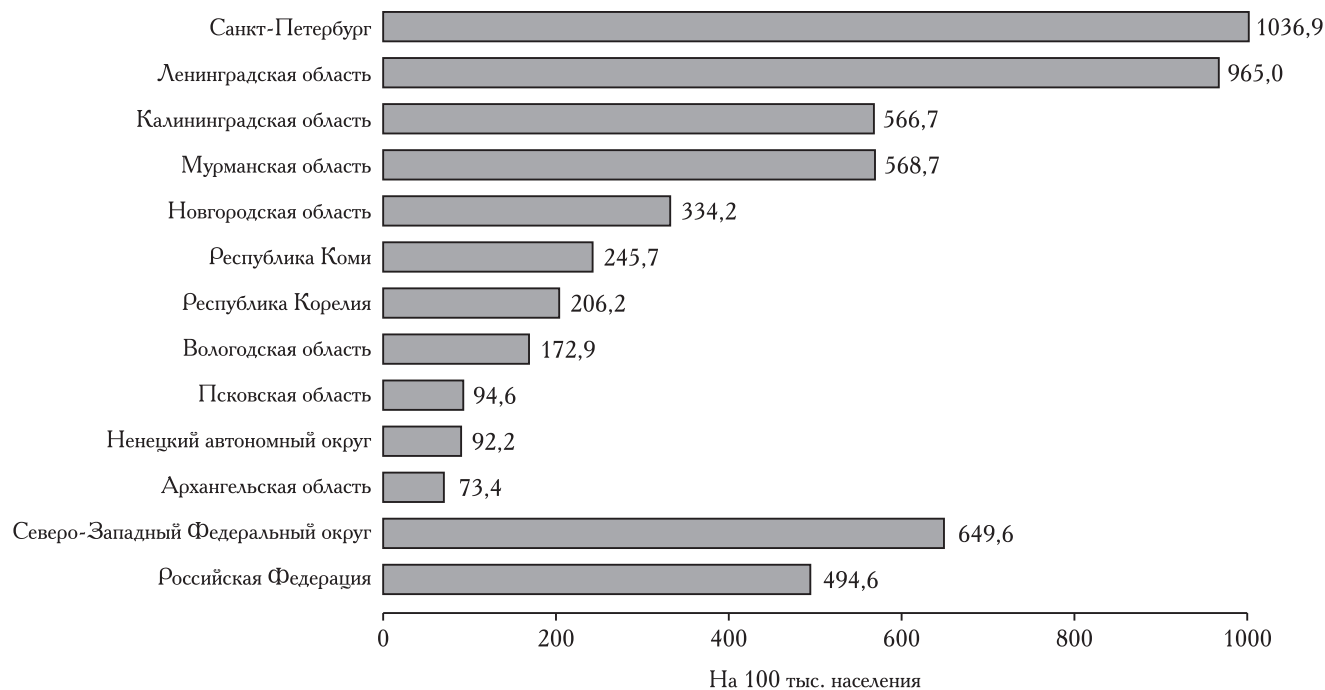


Рис. 5. Распространенность ВИЧ-инфекции на территориях СЗФО на 31.12.2014 г.

в первых четырех округах, где лидером является Приволжский ФО (213 тысяч человек).

Возрастные особенности. Отмечается все большее вовлечение в эпидемию лиц старших возрастных групп. Наивысшие показатели заболеваемости регистрируются среди лиц в возрасте 30–35 лет, в 2014 г. он составил 144,8. Это может объясняться как выявлением больных, инфицированных в более молодом возрасте, так и новым этапом развития эпидемии, характеризующимся увеличением полового пути передачи ВИЧ во всех возрастных группах [10, 12].

В 2014 г. продолжала уменьшаться доля молодежи среди впервые выявленных инфицированных ранее ВИЧ. В 2005 г. на долю возрастной группы до 20 лет приходилось 8,4%, в 2014 г. — 1,5%; на группу 20–24 года в 2005 г. приходилось 30,6%, в 2014 г. — 8,2%.

Как показали специальные исследования на примере Санкт-Петербурга, основное число людей, зараженных в последствии ВИЧ-инфекцией, родились в конце 1970-х и начала 80-х годов, воспитывались и получали образование в наиболее сложные для страны годы. Вероятнее всего, на особенности формирования личности в эти годы повлияла социальная и психологическая обстановка, при которой большое число молодежи могли быть отнесены к категории людей с рискованным поведением. В пик эпидемии 2000 г. им было 20 лет, сейчас более тридцати. Многие из них заразились ВИЧ в начале века, некоторые — в последние годы, как инъекционным, так и половым путем [3, 10].

«Старение» эпидемии поднимает новые проблемы, связанные с возрастными соматическими, нервно-психическими и другими заболеваниями, что необходимо учитывать при планировании материальных и профессиональных ресурсов [12, 17].

В общей структуре ВИЧ-инфицированных в СЗФО в 2014 г. мужчины преобладали (59,8%). Однако доля женщин неуклонно растет — с 18,9% в 1995 г. и 26,2% в 2000 г. до 40,2% в 2014 г. Эта тенденция является общей для РФ [1, 10].

Пути передачи ВИЧ имеют особенность в зависимости от регионов мира и периода развития эпидемии. Можно выделить 4 основные группы территорий:

- 1) основной гетеросексуальный путь передачи (Африка);
- 2) преимущественно гомосексуальный путь передачи (Западная Европа);
- 3) преимущественно инъекционный путь передачи (Восточная Европа начало XXI века);
- 4) сочетание всех путей передачи (Северная Америка, Восточная Европа, Азия).

Россию можно отнести к предпоследней и последней группам, где начиная с 1990-х годов преобладали гомо- и гетеросексуальный пути, которые сменились на инъекционный, и все эти годы они сочетались [11].

В 2014 г. передача вируса у вновь зараженных больных при гетеросексуальных контактах выявлена в 56,4% (в РФ — 40,3%), при внутривенном введении наркотиков — в 39,1% случаев (в РФ — 57,3%) (рис. 6). Лишь в Республике Коми прева-

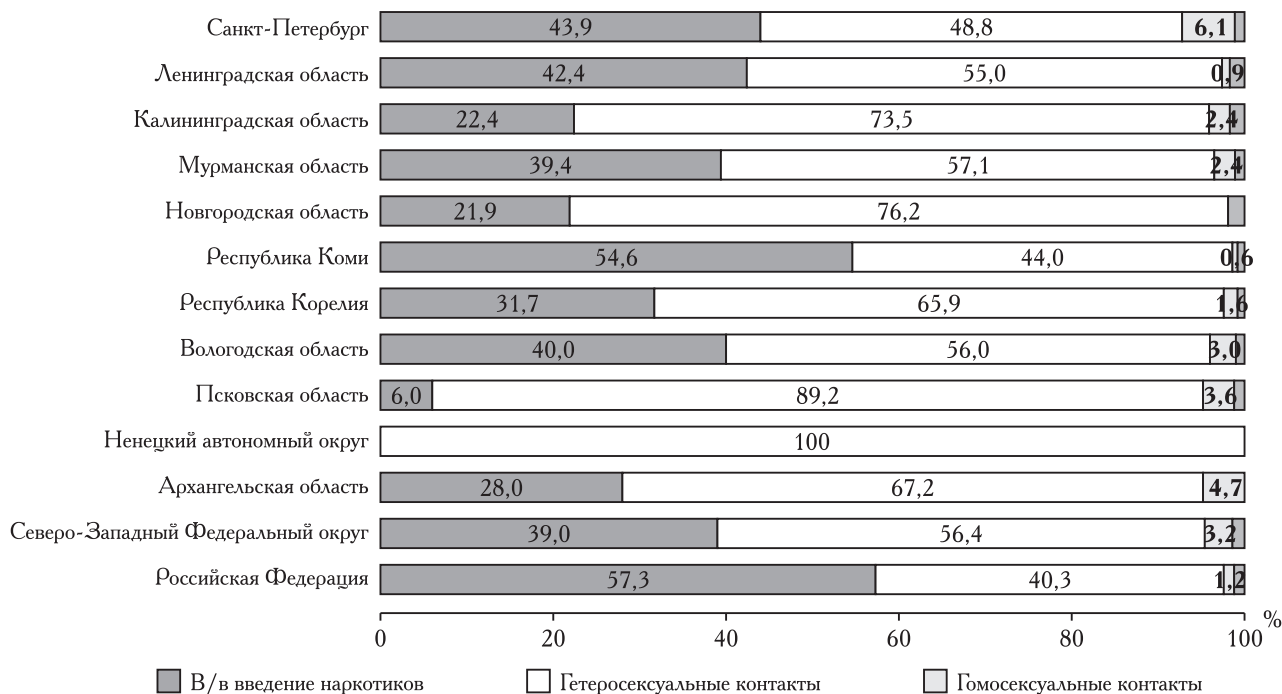


Рис. 6. Распределение ВИЧ-инфицированных в СЗФО по факторам риска заражения (без учета случаев, где эти факторы не были известны) по отдельно взятым территориям в 2014 г.

лировала передача вируса при внутривенном употреблении наркотиков (54,6%).

Социальная характеристика больных. При распределении по социальному статусу людей случаи ВИЧ-инфекции, выявленные в 2014 г., ранжировались следующим образом: 33,4% — неработающие, 20,2% — рабочие, 14% — служащие, 11,3% составляли лица, находящиеся в местах лишения свободы, 0,6% — учащиеся ПТУ, колледжей, 0,5% — военно-служащие. В остальных случаях о социальном статусе ВИЧ-инфицированных не было известно. Социальная структура различается по регионам, в крупных городах преобладают люди со средним, высшим и незаконченным высшим образованием [16].

Исходы ВИЧ-инфекции. В связи с поздним выявлением и обращением за медицинской помощью, ростом числа больных с сопутствующими заболеваниями в округе увеличивалось количество умерших, в том числе с диагнозом «СПИД» (рис. 7).

— несовершенство системы учета по причинам смерти;

— невыставление диагноза «ВИЧ-инфекция» в посмертном эпикризе;

— отсутствие возможности посмертной постановки диагноза «ВИЧ-инфекция».

В этой связи в каждом случае можно выявить несоответствие между общим количеством ВИЧ-инфицированных, находящихся на диспансерном наблюдении, и умерших пациентов. Только по Санкт-Петербургу это несоответствие составляет около 24 тыс. человек. В их число могут входить умершие, переехавшие в другие регионы и уклоняющиеся от диспансерного наблюдения. Доля этих групп в общей структуре ВИЧ-инфицированных неопределенна [6, 12].

Вместе с тем, из года в год увеличивается количество умерших людей с ВИЧ-инфекцией, и в 2014 г. оно составило более 2 тысяч человек по СЗФО.

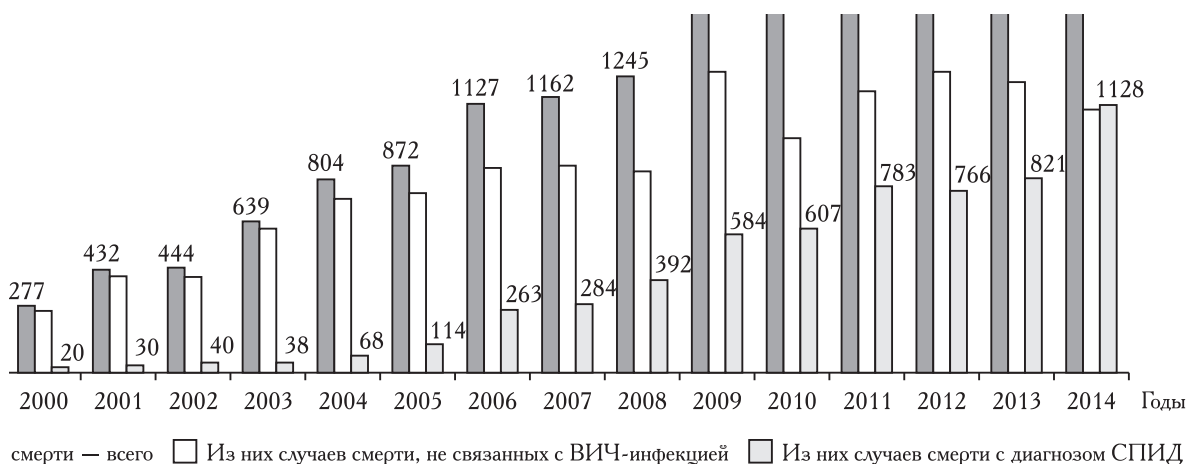


Рис. 7. Регистрация случаев смерти ВИЧ-инфицированных и больных СПИД на территориях СЗФО.

В 2014 г. умерли по различным причинам, не связанным с ВИЧ-инфекцией, 1220 ВИЧ-инфицированных людей, зарегистрирован 1128 случаев смерти с этим диагнозом. Причинами смерти у больных на стадии СПИД в основном являлись туберкулез (50%). Всего с начала регистрации инфекции с 1987 по 2014 г. умерли 19 397 ВИЧ-инфицированных людей, из них 5234 — с диагнозом «СПИД».

Проблема учета негативных исходов при ВИЧ-инфекции или на фоне ВИЧ всегда вызывают сложности по ряду причин:

Несмотря на многолетнее проведение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), количество умерших на фоне выраженной иммуносупрессии остается высоким — от 40–50%.

Перинатальное инфицирование детей. Активное вовлечение в эпидемический процесс женщин определяет рост числа детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. С начала регистрации ВИЧ-инфекции в 1987 г. в округе 13 374 детей имели перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции. Так, в 2000 г. был зарегистрирован 101 случай перина-

тального контакта, в 2012 г.— 1476, в 2013 г.— у 1353 детей, в 2014 г.— у 1367 детей. Кумулятивное число детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции вследствие перинатальной передачи составило 710.

Коэффициент перинатальной передачи в 2014 г., рассчитанный как доля детей, которым установлен диагноз «ВИЧ-инфекция» в текущем году, по отношению к детям, которые были рождены в этом же году и обследованы с помощью теста ДНК ПЦР, наиболее высокий был в Республике Коми (6,8%), наиболее низким — в Санкт-Петербурге (1,1%), в среднем по региону — 3,7% [13, 14].

Следует отметить, что больше половины детей, которым был установлен диагноз ВИЧ-инфекции в 2014 г., являлись жителями Санкт-Петербурга и Ленинградской области.

Охват трехэтапной химиопрофилактикой передачи ВИЧ от матери ребенку. Полный курс трехэтапной химиопрофилактики передачи инфекции от матери ребенку увеличился за десятилетие с 72 до 86%.

Диспансеризация и ВААРТ. В СЗФО ежегодно увеличивается количество людей, состоящих на диспансерном учете в Центрах СПИД. На конец 2014 г. прошли диспансерное наблюдение 55 тысяч ВИЧ-инфицированных. У 40,7% наблюдаемых инфекция находилась на субклинической (латентной) стадии 3. Стадия вторичных клинических проявлений (4А, 4Б, 4В) диагностирована у 47,8% пациентов.

Антиретровирусную терапию в 2014 г. получали 22 тысячи больных ВИЧ-инфекцией, большая часть этих больных проживает в Санкт-Петербурге. В системе исполнения наказания на конец 2014 г. получали лечение 2212 ВИЧ-инфицированных людей, заключенных под стражу (в 2013 г.— 2056, в 2012 г.— 2024, в 2011 г.— 1396, в 2010 г.— 905, в 2009 г.— 360, в 2008 г.— 444, в 2007 г.— 359).

В Северо-Западном регионе показатель охвата ВИЧ-инфекцией людей, получающих ВААРТ, составил 40% от числа находящихся на диспансерном наблюдении. Этот показатель значительно выше, чем в среднем по стране (34,1%). Современная так-

тика лечения больных с ВИЧ-инфекцией подразумевает возможность начала лечения с момента постановки диагноза вне зависимости от количества РНК ВИЧ в крови и состоянии иммунитета, оцененного по содержанию CD4-лимфоцитов в крови больного [15, 17]. Вместе с тем, 40% охвата пациентов ВААРТ в 2014 г. являлось предельно достижимым показателем по уровню финансирования и числу задействованных в лечении врачей-инфекционистов и других специалистов [16].

Заключение. Эпидемия ВИЧ в СЗФО стабилизировалась на достаточно высоком уровне абсолютных показателей и кумулятивного числа больных людей, живущих с ВИЧ. Число новых случаев имеет тенденцию к уменьшению по Санкт-Петербургу и резкому увеличению в Республике Коми. Основное количество людей с ВИЧ-инфекцией проживают в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Передача ВИЧ-инфекции в течение последних 15 лет реализуется инъекционным путем, с которым в последнее время конкурирует половой путь, характерный для вновь выявленных пациентов. Вызывает крайнюю настороженность увеличение числа МСМ с ВИЧ-инфекцией, что может свидетельствовать о начавшейся эпидемии в этой субпопуляции. Дестабилизирующим фактором остается внутривенное применение наркотиков в ряде областей.

Перинатальный путь передачи ВИЧ имеет тенденцию к снижению и составляет по региону 3,7%. Наиболее низкий коэффициент перинатальной передачи зафиксирован в Санкт-Петербурге — 1,1%, а наиболее высокий в Республике Коми — 6,8%.

Отмечается старение людей, живущих с ВИЧ, с возрастным пиком в 35 лет и уменьшение числа молодых людей до 30 лет.

На конец года около 40% пациентов в округе получали противовирусную терапию, что выше в сравнении со среднероссийскими показателями. Для увеличения числа пациентов, получающих ВААРТ, требуется дополнительное финансирование и кадровое усиление службы.

Литература

1. Покровский В. В., Ладная Н. Н., Соколова Е. В., Тушина О. И., Буравцова Е. В. ВИЧ-инфекция // Информационный бюллетень. — 2014. — № 39. — 53 с.
2. Розенталь В. В., Беляков Н. А., Пантелеева О. В. Прогнозирование эпидемии ВИЧ-инфекции // Медицинский тематический архив. — 2015. — № 10. — С. 80–91.
3. Беляков Н. А., Розенталь В. В., Рассохин В. В., Виноградова Т. Н. Медицинский тематический архив. — 2015. — № 10. — 368 с.
4. Виноградова Т. Н., Пантелеева О. В., Деметьева Н. Е., Сизова Н. В., Беляков Н. А. О ВИЧ-инфекции среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, в российском мегаполисе. Три подхода в изучении проблемы (обобщение собственных исследований) // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 95–104.

5. Виноградова Т. Н., Пантелеева О. В., Сизова Н. В., Клиценко О. А., Вонг Ф., Курмаев И. В. Изучение распространенности ВИЧ-инфекции среди мужчин, практикующих секс с мужчинами с использованием саливационных экспресс-тестов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 7–16.
6. Беляков Н. А., Виноградова Т. В., Пантелеева О. В., Косенко Ю. Ю., Тихонова Е. М., Логвиненко А. А., Дементьева Н. Е., Рахманова А. Г. Изучение распространенности ВИЧ-инфекции среди иностранных мигрантов в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 7–16.
7. Смольская Т. Т., Огурцова С. В., Коновалова Н. В. ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: аналитический обзор. — СПб., 2012. — № 5. — 44 с.
8. Багненко С. Ф., Дубикайтис П. А., Минаева Н. В., Рассохин В. В., Беляков Н. А. Обращения ВИЧ-инфицированных больных в стационар // Медицинский тематический архив. — 2015. — № 10. — С. 291–302.
9. Беляков Н. А., Багненко С. Ф., Дубикайтис П. А., Алимов Р. Р., Виноградова Т. В. Результаты десятилетнего выявления ВИЧ-инфекции в стационаре скорой медицинской помощи // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 2. — С. 48–54.
10. Дворак С. И., Крыга Л. Н., Виноградова Т. Н., Сафонова П. В., Жолобов В. А., Плавинский С. Л., Рассохин В. В. Медико-социальные особенности «старения» эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // Медицинский тематический архив. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр — 2015. — № 10. — С. 69–79.
11. Киржанова В. В. Медико-социальные последствия инъекционного употребления наркотиков в России (методы оценки и предупреждения): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.45 / Киржанова Валентина Васильевна. — М., 2009. — 319 с.: ил.
12. Беляков Н. А., Виноградова Т. Н., Розенталь В. В., Сизова Н. В., Рассохин В. В., Лисицина Э. Н., Пантелеева О. В., Дворак С. И. Эволюция эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге — снижение заболеваемости, старение и утяжеление болезни // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 7–17.
13. Самарина А. В., Ястребова Е. Б., Рахманова А. Г., Тихонова Ю. А., Пенчук Т. Е., Рукояткин Е. А., Рахманина Н. Ю. Причина передачи ВИЧ от матери ребенку // Медицинский тематический архив. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр — 2015. — № 9. — С. 65–75.
14. Самарина А. В., Беляков Н. А. Реализация подходов по снижению перинатальной передачи ВИЧ // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 7–24.
15. Новые рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по применению антиретровирусных препаратов.
16. Беляков А. Н., Сизова Н. В. Фармакоэкономика ВИЧ-инфекции // Медицинский тематический архив. — 2013. — № 1. — 138 с.
17. Беляков А. Н., Рассохин В. В., Степанова Е. В. ВИЧ-инфекция, вторичные и сопутствующие заболевания // Медицинский тематический архив. — 2014. — № 8. — 368 с.
18. 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, принимающих ВААРТ. Часть II // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, — № 4. — С. 52–63.

Поступила в редакцию: 29.10.2015 г.

Контакт: Огурцова Светлана Владимировна. e-mail: epidaids@pasteurorg.ru

Сведения об авторах:

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, руководитель Северо-Западного окружного центра СПИД, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, e-mail: epidaids@pasteurorg.ru;

Лиознов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова; e-mail: dlioznov@yandex.ru;

Коновалова Надежда Валерьевна — заведующая 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: epidaids@pasteurorg.ru;

Огурцова Светлана Владимировна — врач-эпидемиолог отделения эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, д. 14, e-mail: epidaids@pasteurorg.ru;

Светличная Юлия Сергеевна — врач-эпидемиолог отделения эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции Северо-Западного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД;

Пантелеева Ольга Владимировна — заведующая отделением эпидемиологии Санкт-Петербургского городского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; 190193, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, тел.: 251-98-35, e-mail: zhgi@bk.ru;

Ковеленов Алексей Юрьевич — доктор медицинских наук, главный врач Ленинградского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 197101, ул. Мира, д. 16, тел.: 8 (812) 456-08-60, e-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru;

Семикова Светлана Юрьевна — заместитель главного врача по организационно-методической работе Ленинградского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 197101, ул. Мира, д. 16, тел.: 8 (812) 456-08-63, e-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru;

- Мельникова Татьяна Николаевна* — главный врач Вологодского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 160002, г. Вологда, ул. Щетинина, д. 17-а, тел.: 8 (8172) 53-15-10, e-mail: antispid@vologda.ru;
- Холина Нина Юрьевна* — главный врач Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Карелия, 185031, РК, г. Петрозаводск, ул. Виданская, д. 17-А, тел.: 8 (8142) 67-06-54, e-mail: aidscentr@onego.ru;
- Асадуллаев Магомед Рабаданович* — кандидат медицинских наук, главный врач Новгородского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер»; 173000, Великий Новгород, ул. Посольская, тел.: 8 (8162) 63-66-37, e-mail: helper_org@mail.ru;
- Поган Сергей Сергеевич* — главный врач Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Коми, 167004, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Пушкина, д. 103, тел.: 8 (8212) 22-98-26, e-mail: komiaids@mail.ru;
- Черкес Николай Николаевич* — зам. главного врача ГБУЗ «Инфекционная больница Калининградской области» — руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 236000, г. Калининград, ул. Желябова, д. 6/8, тел.: 8 (4012) 21-58-76, e-mail: cherkes-nik-nik@gambler.ru;
- Попова Елена Сергеевна* — главный врач Архангельского клинического центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 163000, г. Архангельск, пр. Чумбара-Лучинского, д. 20, тел.: 8 (8182) 65-42-11, e-mail: arhaid@atnet.ru;
- Сорокина Татьяна Александровна* — заведующая отделом профилактики и противоэпидемической работы Архангельского клинического центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 163000, г. Архангельск, пр. Чумбара-Лучинского, д. 20, тел.: 8 (8182) 20-46-13, e-mail: stataids@atnet.ru;
- Сивачева Ираида Леонидовна* — главный врач Псковского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 180020, г. Псков, ул. Ижорского батальона, д. 10, тел.: 8 (8112) 75-90-07, e-mail: caids@ellink.ru;
- Салиева Наталья Давыдовна* — заместитель главного врача по профилактике и борьбе со СПИД и ИЗ ГОАУЗ «Мурманский областной центр специализированных видов медицинской помощи», г. Мурманск, ул. Адмирала Лобова, д. 10, тел.: 8 (8152) 22-87-84, e-mail: natalyasalieva@mail.ru;
- Дедов Андрей Владимирович* — главный врач ГБУЗ НАО «Ненецкая окружная больница», 166000, Ненецкий АО, г. Нарьян-Мар, ул. Ленина 4, тел./факс 8 (81853) 4-20-86, e-mail: bngnob@mail.ru;
- Носов В.Н.* — заведующий кабинетом профилактики инфекционных заболеваний и СПИД ГБУЗ НАО «Ненецкая окружная больница», 166000, Ненецкий АО, г. Нарьян-Мар, ул. Ленина 4, тел./факс 8 (81853) 6-50-84, e-mail: naoaids@atnet.ru.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 616-002.5-084

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЫЯВЛЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИНФЕКЦИИ *H. PYLORI* У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

^{1,2}Д. А. Лиознов, ¹С. К. Сайфуллина, ³А. О. Буеверов, ¹Т. Л. Галанкин, ^{1,2}С. Л. Николаенко¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Россия²Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия³Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

THE PROGNOSTIC CRITERIA OF FINDING CONCOMITANT *H. PYLORI* IN PATIENTS WITH ACUTE INTESTINAL INFECTIONS

^{1,2}D. A. Lioznov, ¹S. K. Sajfullina, ³A. O. Bueverov, ¹T. L. Galankin, ^{1,2}S. L. Nikolaenko¹First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia²Federal Almazov North-West Medical Research Center, St. Petersburg, Russia³I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Цель исследования: оценить прогностическую вероятность обнаружения маркеров *H. pylori* у больных острыми кишечными инфекциями на основании клинических и лабораторных проявлений заболевания. **Материалы и методы исследования:** на наличие хеликобактерной инфекции обследованы 69 больных острыми кишечными инфекциями. Оценены клинико-лабораторные показатели у пациентов двух групп: основной — 35 больных с подтвержденной инфицированностью *H. pylori* (выявлены специфические IgG в сыворотке крови и *H. pylori* в кале методом ПЦР), и контрольной — 34 пациента без лабораторных маркеров хеликобактерной инфекции. **Результаты:** вероятность выявления IgG к *H. pylori* у больных ОКИ увеличивалась в 3,9 раза с каждым днем сохранения абдоминального болевого синдрома ($p < 0,01$) и в 1,4 раза — с каждым эпизодом рвоты ($p < 0,05$). Вероятность положительных результатов ПЦР на *H. pylori* у пациентов увеличивалась в 6,6 раза с каждым днем повышенной температуры тела ($p < 0,01$) и в 1,4 раза с каждым эпизодом рвоты ($p < 0,05$). **Заключение:** больным ОКИ с жалобами на многократную рвоту, длительным абдоминальным болевым синдромом, сохраняющейся повышенной температурой тела рекомендовано обследование на маркеры *H. pylori*-инфекции. **Ключевые слова:** *H. pylori*, острые кишечные инфекции, ПЦР, IgG.

Study objective: To assess the probability of finding *H. pylori* markers in patients with acute intestinal infections (AII) and laboratory findings indicative of the disease. **Materials and methods:** Sixty-nine AII patients were tested for the presence of helicobacter. **Two groups were distinguished:** in the main group (33 patients), *H. pylori* infection was confirmed by specific IgG in blood serum and PCR findings in feces; in the control group, there were no laboratory findings indicative of *H. pylori*. **Results:** The probability to find *H. pylori*-specific IgG in AII patients increases 3,9 times upon each consecutive day of abdominal pain persistence ($p < 0,01$) and 1,4 times upon each consecutive vomiting episode ($p < 0,05$). The probability of positive PCR findings increases 6,6 times upon each consecutive day of fever ($p < 0,01$) and 1.4 times upon each consecutive vomiting episode ($p < 0,05$). **Conclusion:** Testing for *H. pylori* markers is indicated for AII patients having complaints about multiple vomiting episodes and persistent abdominal pain and fever.

Key words: *H. pylori*, acute intestinal infections, PCR, IgG.

Введение. Возбудитель хеликобактериоза (*H. pylori*) широко распространен в популяции. В развитых странах частота инфицирования увеличивается с возрастом [1, 2]. Напротив, в развивающихся странах инфекция в детском возрасте встречается часто, и к десятилетнему возрасту инфицировано около 50% детей [3].

В настоящее время этиологическая роль *H. pylori* в развитии хронического гастрита доказана и общепризнанна [4]. В последнее десятилетие активно изучается вопрос об участии данного патогена в инициации патологических изменений слизистой оболочки желудка (кишечной метаплазии, неоплазии, гиперпластических изменений слизистой оболочки желудка,

МАЛТ-омы, рака желудка, пищевода) и даже внежелудочных заболеваний [5–9]. В 1994 г. ВОЗ определила *H. pylori* как канцероген первого класса [10].

С учетом вышесказанного очевидна актуальность выявления и терапии хеликобактерной инфекции, однако обращение пациентов с целью обследования на наличие *H. pylori* в большинстве случаев происходит лишь с появлением жалоб и ухудшением состояния здоровья, что приводит к поздней диагностике и несвоевременному лечению заболеваний ЖКТ [11].

В то же время в инфектологии все большее значение приобретает проблема микст-инфекций, в том числе изменение патоморфоза заболеваний и диагностика сопутствующей патологии. В этой связи прогнозирование наличия сопутствующей патологии у больного, ее диагностика и своевременное лечение имеют особое клиническое значение. Сочетание острых кишечных инфекций и хеликобактериоза достаточно распространенное явление [12–15]. Нами проанализирована вероятность обнаружения маркеров *H. pylori*-инфекции у больных ОКИ на основании клинико-лабораторных данных, а также показаны особенности течения ОКИ на фоне хеликобактериоза.

Цель исследования: оценить прогностическую вероятность обнаружения маркеров *H. pylori* у больных острых кишечных инфекций на основании клинических и лабораторных проявлений заболевания.

Материалы и методы исследования. Обследованы 69 больных острыми кишечными инфекциями. Все пациенты были включены в исследование в Санкт-Петербургской Клинической инфекционной больнице им. С. П. Боткина с января 2013 по июнь 2014 г.

Диагноз заболевания устанавливали на основании клинико-эпидемиологических данных с верификацией этиологии ОКИ бактериологическим, серологическим и/или молекулярно-биологическим методами. Пациенты, которые указывали на прием антибактериальных препаратов и лекарственных средств, влияющих на желудочную секрецию, за 2 недели до госпитализации в стационар, в исследование не включали. Больных, соответствующих критериям включения, обследовали на наличие хеликобактерной инфекции. IgG к *H. pylori* определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием набора «ГастроПанель» («Biohit», Финляндия). ДНК *H. pylori* в фекалиях определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флюоресцентной детекцией с помощью реагентов «АмплиСенс *H. pylori*-FL» («Интерлабсервис», Москва).

Больных распределили в две группы: основная группа — больные с подтвержденной инфицированностью *H. pylori* (выявлены специфические IgG

в сыворотке крови и ДНК *H. pylori* в кале), и контрольная группа — пациенты без лабораторных маркеров хеликобактерной инфекции.

В связи с невозможностью исключения бактериальной этиологии ОКИ все пациенты получали с первого дня поступления в стационар антибактериальные препараты (цефтриаксон, цiproфлоксацин).

Анализ полученных результатов выполняли с применением статистического пакета SPSS 13.0 RU for Windows. Использовали параметрические и непараметрические методы сравнения, исходя из характера распределения числовых данных. Во всех примененных статистических процедурах использовали общепринятый уровень значимости 0,05.

Для оценки связи между обнаружением маркеров *H. pylori* и данными клинико-лабораторного обследования пациентов на первом этапе статистического анализа были построены 9 однофакторных логистических моделей, где результат обнаружения маркеров хеликобактериоза принимал одно из двух значений: отрицательный или положительный. Формула логистической модели:

$$\text{logit}(PCR) = \beta_0 + \beta_1 * VAR,$$

где на место VAR подставлялась одна из исследуемых переменных.

На основе результатов однофакторного анализа на втором этапе статистического анализа была построена многофакторная логистическая модель. При построении многофакторной модели переменные включались пошагово, одна за другой, в порядке увеличения значения p , полученного при однофакторном анализе на первом этапе. Если после очередного включения какая-то переменная становилась незначимой, она исключалась из модели, а в модель включалась следующая по порядку переменная.

Проверка адекватности модели проведена с помощью визуальной оценки графика остатков.

Результаты логистической регрессии подтверждаются *post-hoc* парными сравнениями по Уилкок-сону.

Результаты исследования. Средний возраст больных составил $25,4 \pm 6,2$ года (от 18 до 56 лет). Пациенты поступали в стационар на $2,5 \pm 1,1$ день болезни с жалобами на повышение температуры тела, тошноту, рвоту, нарушение стула, боли в животе. Всем пациентам был установлен диагноз «острая кишечная инфекция, средняя степень тяжести».

В основную группу включили 35 пациентов, у которых были выявлены специфические IgG в сыворотке крови и ДНК *H. pylori* в кале. Контрольную группу составили 34 человека. В основной группе средний возраст больных составил $42,5 \pm 7,6$ года (от 18 до 53 лет), мужчин было

54% (19 человек); в контрольной группе средний возраст составил $34,3 \pm 10,3$ года (от 19 до 60 лет), мужчин было 60% (20 человек).

У большинства больных (31 пациент) диагностирован сальмонеллез, в 10 случаях регистрировали вирусные диареи, у 28 пациентов этиологический диагноз не установлен. Не выявлено достоверных различий между группами по этиологической структуре кишечных инфекций (рисунок).

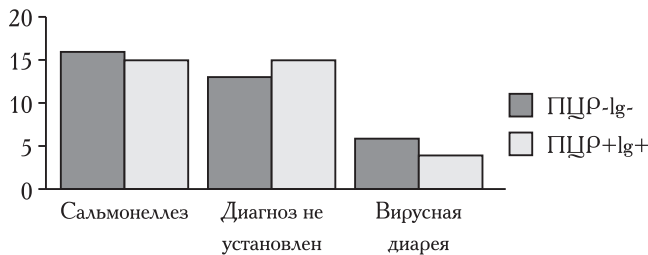


Рисунок. Этиологическая структура ОКИ в исследуемых группах.

лизацию стула фиксировали достоверно в более ранние сроки, чем у больных основной группы ($3,0 \pm 0,7$ и $4,4 \pm 1,4$ день заболевания соответственно, $p < 0,05$). Купирование болей в животе также наблюдали раньше у пациентов контрольной группы ($2,2 \pm 0,6$ и $3,5 \pm 1,2$ день пребывания в стационаре соответственно, $p < 0,05$).

Для оценки вероятности выявления IgG к *H. pylori* на основе клинических и лабораторных проявлений кишечной инфекции на первом этапе статистического анализа проведен однофакторный регрессионный анализ, результаты которого представлены в табл. 1 в порядке увеличения значения p . Статистически значимые связи выявлены для всех 9 переменных.

Согласно результатам первого этапа анализа, вероятность выявления IgG к *H. pylori* увеличивалась с каждым эпизодом рвоты в 1,79 раза, с каж-

Таблица 1

Результаты статистического анализа вероятности обнаружения IgG к *H. pylori* в крови при оценке клиничко-лабораторных проявлений острых кишечных инфекций — построение девяти однофакторных регрессий

Факторы	Единицы измерения	Отношение шансов	p
Частота рвоты	Число раз в день	1,79	$< 0,0001$
Продолжительность абдоминального болевого синдрома	Дни	6,14	$< 0,0001$
Продолжительность сохранения повышенной температуры тела	Дни	4,05	$< 0,0001$
Максимальная температура тела	$^{\circ}\text{C}$	4,30	$< 0,01$
Число лейкоцитов в крови	$\times 10^9/\text{л}$	1,33	$< 0,01$
Температура тела при поступлении	$^{\circ}\text{C}$	4,58	$< 0,01$
Тошнота	Да/нет	0,25	$< 0,05$
Частота стула	Число раз в день	1,14	$< 0,05$
Уровень СОЭ	мм/ч	1,06	$< 0,05$

У пациентов основной группы регистрировали большую частоту стула и рвоты, чем у больных контрольной группы ($9,4 \pm 5,3$ и $6,7 \pm 3,6$ раза в день, $p < 0,05$ и $4,8 \pm 3,4$ и $1,0 \pm 1,4$ раза в день, $p < 0,05$ соответственно).

При поступлении в стационар у пациентов с сопутствующей хеликобактерной инфекцией выявлено более высокие показатели числа лейкоцитов в крови ($10,7 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$ и $8,6 \pm 2,6 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,05$) и СОЭ ($16,2 \pm 8,7$ и $11,2 \pm 7,8$ мм/ч соответственно, $p < 0,05$). Следует отметить, что у пациентов, включенных в основную группу, регистрировали более высокие значения температуры тела ($38,3 \pm 0,6$ и $37,7 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ соответственно, $p < 0,05$).

При анализе клинического течения ОКИ установлено, что у больных контрольной группы норма-

льным днем сохраняющейся повышенной температуры тела — в 4 раза и с каждым последующим днем абдоминального болевого синдрома — в 6,1 раза.

На основе полученных данных построена многофакторная логистическая модель (второй этап анализа). Установлено, что вероятность обнаружения IgG к *H. pylori* увеличивалась с каждым днем сохранения абдоминального болевого синдрома в 3,9 раза ($p < 0,01$), с каждым эпизодом рвоты — в 1,4 раза ($p < 0,05$) и с увеличением числа лейкоцитов на одну единицу $\times 10^9/\text{л}$ — в 1,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 2).

Из таблицы 2 видно, что при однофакторном моделировании высокая вероятность обнаружения IgG к *H. pylori* была также обнаружена для фактора «продолжительность сохранения повышенной температуры тела». Однако этот фактор имел высокую

Таблица 2

Результаты многофакторного регрессионного анализа вероятности обнаружения IgG к *H. pylori* в крови при оценке различных клиничко-лабораторных проявлений острых кишечных инфекций

Факторы	Единицы измерения	Отношение шансов	p
Продолжительность абдоминального болевого синдрома	Дни	3,98	<0,01
Частота рвоты	Число раз в день	1,38	<0,05
Число лейкоцитов в крови	$\times 10^9/\text{л}$	1,31	<0,05

корреляцию с фактором «продолжительности абдоминального болевого синдрома» (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,61$), что не позволило одновременно включить обе переменные в итоговую многофакторную модель.

Однако следует учитывать, что выявление только IgG к *H. pylori* в крови не свидетельствует о персистирующей инфекции, но может быть маркером паст-инфекции. Таким образом, приобретают актуальность и другие методы верификации возбудителя. Одним из таких методов является детекция ДНК *H. pylori* в кале методом ПЦР.

Для оценки вероятности обнаружения ДНК *H. pylori* в кале методом ПЦР на основе клинических и лабораторных проявлений кишечной инфекции также проведен регрессионный анализ. Результаты первого этапа анализа представлены в табл. 3 в порядке увеличения значения p. Статистически значимые связи выявлены для 8 переменных.

($r=0,61$, см. выше), то в окончательную многофакторную модель на втором этапе анализа была включена только переменная «продолжительность повышенной температуры тела».

По результатам многофакторного регрессионного анализа вероятность обнаружения ДНК *H. pylori* в кале методом ПЦР с каждым днем повышенной температуры тела увеличивалась в 6,6 раза ($p<0,01$), с каждым эпизодом рвоты — в 1,4 раза ($p<0,05$), и с увеличением числа лейкоцитов на одну единицу $\times 10^9/\text{л}$ — в 1,2 раза ($p<0,05$) (табл. 4).

Обсуждение результатов. Полученные результаты свидетельствуют, что у больных ОКИ с длительно сохраняющейся повышенной температурой тела, длительным болевым абдоминальным синдромом и многократной рвотой высока вероятность обнаружения маркеров хеликобактерной инфекции. Учет указанных клинических и лабораторных данных при анализе течения ОКИ позволяет прогнозировать

Таблица 3

Результаты статистического анализа вероятности обнаружения *H. pylori* методом ПЦР при оценке клиничко-лабораторных проявлений острых кишечных инфекций — построение девяти однофакторных регрессий

Факторы	Единицы измерения	Отношение шансов	p
Частота рвоты	Число раз в день	1,79	<0,0001
Продолжительность повышенной температуры тела	Дни	8,64	<0,0001
Продолжительность абдоминального болевого синдрома	Дни	4,23	<0,0001
Максимальная температура тела	$^{\circ}\text{C}$	3,29	<0,01
Уровень СОЭ	мм/ч	1,08	<0,01
Частота стула	Число раз в день	1,15	<0,05
Число лейкоцитов в крови	$\times 10^9/\text{л}$	1,22	<0,05
Тошнота	Да/нет	0,24	<0,05
Температура тела при поступлении	$^{\circ}\text{C}$	2,56	0,067

Как видно из таблицы 3, вероятность детекции *H. pylori* методом ПЦР увеличивалась с каждым последующим днем повышенной температуры в 8,6 раза, с каждым днем сохраняющегося абдоминального болевого синдрома — в 4,2 раза. Так как оба эти фактора имели высокую степень корреляции

наличие у больного сопутствующего хеликобактериоза и определяет необходимость детекции маркеров *H.pylori*-инфекции. Наши данные подтверждают результаты исследования течения ОКИ у детей с сопутствующим *H.pylori*-ассоциированным гастритом [16]. Ассоциированная инфекция у детей проте-

Таблица 4

Результаты многофакторного регрессионного анализа вероятности обнаружения *H. pylori* в кале методом ПЦР при оценке различных клинико-лабораторных проявлений острых кишечных инфекций

Факторы	Единицы измерения	Отношение шансов	ρ
Продолжительность повышенной температуры тела	Дни	6,6	<0,01
Частота рвоты	Число раз в день	1,4	<0,05
Число лейкоцитов в крови	$\times 10^9/\text{л}$	1,2	<0,05

кала в более тяжелой форме, и ее характерными клиническими признаками явились выраженный болевой синдром с локализацией болей в эпигастральной или окологупочной области, многократная рвота, устойчивое снижение аппетита. Одновременное назначение базисного лечения ОКИ и эрадикационной терапии *H. pylori* приводило к более быстрому клиническому улучшению больных.

Выводы. Таким образом, анализ полученных данных показал следующее.

1. Вероятность выявления IgG к *H. pylori* у больных ОКИ увеличивалась в 3,9 раза с каждым днем сохранения абдоминального болевого синдрома

($\rho < 0,01$) и в 1,4 раза — с каждым эпизодом рвоты ($\rho < 0,05$).

2. Вероятность положительных результатов ПЦР на ДНК *H. pylori* у больных ОКИ увеличивалась в 6,6 раза с каждым днем повышенной температуры тела ($\rho < 0,01$) и в 1,4 раза с каждым эпизодом рвоты ($\rho < 0,05$).

3. Клиническое течение острых кишечных инфекций, проявляющееся многократной рвотой, длительно сохраняющимся абдоминальным болевым синдромом и повышенной температурой тела, определяет необходимость обследования больного на наличие маркеров хеликобактериоза.

Литература

- Blazer M. J. Hypothesis: the changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: implications for health and disease // *Journal Infection Disease*. — 1999. — Vol. 179, N 6. — P. 1523–1530.
- Pounder R. E. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 1995. — Vol. 9, № 2. — P. 33–39
- Neale K. R. The epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection in children // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 1995. — Vol. 9, № 2. — P. 77–84.
- Blaser M. J. Science, medicine and the future: *Helicobacter pylori* and gastric diseases // *British Medical Journal*. — 1998. — Vol. 20, № 2. — P. 269–270.
- Yamaoka Y., Kodama T., Kashima K. Antibody against *Helicobacter pylori* CagA and VacA and risk for gastric cancer // *J. of Clinical Pathology*. — 1999. — Vol. 52. — P. 215–218.
- Hansen S., Melby K. K. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer // *Scandinavian J. Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 34. — P. 353–360.
- Исаков В. А. Скрининг рака желудка: проблемы и перспективы // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2002. — № 3. — С. 27–30.
- Сиппонен П. Гастрит — атрофический гастрит — кишечная метаплазия — рак желудка: обратима ли эта последовательность? // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 1999. — Т. 2. — С. 30–35.
- Васильев Ю. В. Лимфома желудка и *Helicobacter pylori* // *Гастроэнтерология*. — 2002. — № 1. — С. 4.
- WHO IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. — 1994. — Vol. 61. — P. 177.
- Dworkin M. S., Gold B. D. *Helicobacter pylori*: Review of Clinical and Public Health Aspects for the Practitioner // *Infections Diseases in Clinical Practice*. — 1999. — Vol. 8, N 3. — P. 137–145.
- Cohen D., Shoham O., Orr N. An Inverse and Independent Association Between *Helicobacter pylori* Infection and the Incidence of Shigellosis and Other Diarrheal Diseases // *Clinical Infectious Diseases*. — 2012. — Vol. 54. — P. 35–42.
- Clemens J. Impact of Infection by *Helicobacter pylori* on the risk and severity of endemic cholera // *Infection Disease*. — 1995. — Vol. 171 (6). — P. 1653–1656.
- Isenbarger D. W., Bodhidatta L., Hoge C. W. Prospective study of the incidence of diarrheal disease and *Helicobacter pylori* infection among children in an orphanage in Thailand // *The American J. of Tropical Medicine and Hygiene*. — 1998. — № 59. — С. 796–800.
- Лиознов Д. А., Буверов А. О., Сайфуллина С. К., Николаенко С. Л. Инфекция *Helicobacter pylori* у больных острыми кишечными инфекциями // *Журнал инфектологии*. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 49–52.

16. Дмитриева Н. В., Романова И. В., Крупнов Н. М. Особенности острых кишечных инфекций, ассоциированных с *Helicobacter pylori* в педиатрической практике // Рос.мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова.— 2004.— № 1/2.— С. 20–24.

Поступила в редакцию: 07.09.2015 г.

Контакт: Лиознов Дмитрий Анатольевич, dlioznov@yandex.ru

Сведения об авторах:

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; старший научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, доктор медицинских наук; тел.: 8 (812) 499-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

Буверов Алексей Олегович — профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова; доктор медицинских наук; email: bcl72@yandex.ru, 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8;

Сайфуллина Сайда Камильевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; тел. (812) 499-70-58; e-mail: saydasayfullina@gmail.com, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

Николаенко Светлана Леонидовна — старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова; старший научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова, кандидат медицинских наук; тел.: 8 (812) 499-70-58; e-mail: nikolaenkos@yandex.ru, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8;

Галанкин Тимофей Леонидович — ассистент кафедры фармакологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, кандидат медицинских наук; e-mail: galankint@gmail.com, 197022, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 618.2/.3-39+616-097

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ДЛЯ ПОДБОРА ОПТИМАЛЬНЫХ ДОЗИРОВОК И КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ 6НР ГРУППЫ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

^{1,3}Н. В. Сизова, ^{1,3}З. Н. Лисицина, ^{1,2}Л. Н. Петрова, ^{1,2}К. А. Фадеев, ^{2,3}академик РАН Н. А. Беляков
¹Центр СПИД по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия
²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия
³Первый Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY FOR SELECTING THE OPTIMAL DOSAGES AND REGIMENS OF THE DRUG 6HR, ANINHIBITOR OF REVERSE TRANSCRIPTASE

^{1,3}N. V. Sizova, ^{1,3}Z. N. Lisitsyna, ^{1,2}L. N. Petrova, ^{1,2}K. A. Fadeev, ^{2,3}Academic RAS N. A. Belyakov
¹Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, St. Petersburg, Russia
²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia
³First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2015 г.

Объектом исследования является 5'-аминокарбонилфосфонат 3'-азидо-3'-дезокситимидина (препарат 6НР). Исследование препарата 6НР проводили согласно Протоколу № 6 НР-1-2013 как рандомизированное, слепое (по дозе), контролируемое клиническое испытание с приемом препарата 6НР в виде монотерапии у ВИЧ-инфицированных пациентов для окончательного подбора оптимальных дозировок препарата 6НР и курса лечения (кратность приема). Была использована методология химического анализа плазмы крови с целью количественного определения минимальной равновесной концентрации активного метаболита лекарственного вещества 6НР-АЗТ. При помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием твердофазно-экстракционной методики проанализированы пробы плазмы крови 5 групп ВИЧ-инфицированных пациентов, определена концентрация АЗТ, а также минимальная равновесная концентрация АЗТ. Полученные данные о минимальной равновесной концентрации АЗТ в плазме крови участников исследования могут быть признаны достоверными и использованы для дальнейшей обработки и подбора оптимальных дозировок и кратности приема лекарственного препарата 6НР.

Ключевые слова: хроматография, ВИЧ, антиретровирусные препараты.

3'-Azido-3'-desoxythymidine 5'-aminocarbonylphosphonate (6HR) was tested according to HR-1-2013 Protocol № 6, which is a controlled clinical trial of 6HR monotherapy for HIV with the objective to define the optimal dose and daily dosage of 6HR. HPLC with solid-phase extraction was adopted to determine the concentrations and minimal equilibrium concentrations of AZT, the active metabolite of 6HR, in blood plasma samples from five groups of HIV patients. The HPLC data were found to conform to reliability criteria and to be usable for defining the optimal doses and regimens of 6HR administration.

Key words: chromatography, HIV, antiretrovirals preparations.

Введение. Первым антиретровирусным препаратом, вошедшим в клиническую практику, является препарат группы ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, производное тимидина — зидовудин (азидотимидин, АЗТ). Он вошел во все первичные схемы терапии (ВААРТ) и широко применяется в нашей стране. Оптимизация химиотерапии ВИЧ-инфекции позволила синтезировать новый препарат 6НР, который лишен ряда недостатков своих предшественников и готовится к промышлен-

ному выпуску в нативном виде и в комбинации с другими ингредиентами для многокомпонентной ВААРТ [1].

Препарат 6НР, проникая в клетку, превращается в активный метаболит — 3'-азидо-3'-дезокситимидина (АЗТ, азидотимидин), который избирательно ингибирует репликацию вирусной ДНК за счет конкурентной блокады обратной транскриптазы. Это способствует блокированию воспроизведения вируса, что приводит к снижению концентрации ВИЧ

в крови пациента. Конкурентная ингибирующая активность азидотимидинтрифосфата в отношении обратной транскриптазы ВИЧ примерно в 100 раз превосходит таковую для ДНК-полимеразы α клеток человека, таким образом, бНР не оказывает влияния на нормальный метаболизм организма.

приеме у ВИЧ-инфицированных больных, не получавших ранее АРВТ.

Материалы и методы исследования. Хроматографическое разделение проводили на высокоэффективном жидкостном хроматографе фирмы Shimadzu LC-20 Prominence.

Препарат бНР	Азидотимидин
Химическое название	
Аммоний 3'-азидо-3'-дезокситимидин-5'-карбомил-фосфонат	3'-азидо-3'-дезокситимидин
Молекулярная масса	
391,28	267,25
Структурная формула:	

При изучении противовирусной активности бНР установлено, что препарат обладает выраженной антиретровирусной активностью, низкой цитотоксичностью, а также вызывает относительно невысокий уровень резистентности штаммов вируса ВИЧ к действию препарата. В результате клинического изучения однократного приема бНР на здоровых добровольцах была показана его хорошая переносимость и безопасность [2].

Вместе с тем, в каждом случае выбора оптимальной дозы и кратности приема препаратов для ВААРТ существуют различные варианты использования того или иного препарата, поскольку ныне принята трехкомпонентная терапия лекарствами различной направленности влияния на ВИЧ [1].

Исследования на добровольцах в результате оценки концентраций одного препарата не отражают истинную картину поддержания концентрации в крови [1]. Это послужило основанием для использования высокоэффективной жидкостной хроматографии в подборе дозы и выборе кратности приема нового препарата бНР.

Основные задачи исследования: оценить возможность применения ВЭЖХ в определении дозы и кратности приема препарата бНР при курсовом

Фармакокинетическое (ФК) исследование. При проведении исследования у ВИЧ-инфицированных больных изучалась минимальная равновесная концентрация АЗТ при курсовом приеме, которая позволит рассчитать дозировку и режим введения исследуемого препарата.

Работы по анализу проб плазмы крови и подготовке отчета проводились в соответствии с протоколом бНР-1-2013 «Рандомизированное, простое слепое исследование I фазы по изучению безопасности и переносимости препарата бНР с оценкой потенциальной терапевтической пользы при курсовом приеме у взрослых ВИЧ-инфицированных больных, ранее не получавших антиретровирусной терапии» [2].

Настоящее исследование было проведено в пяти группах пациентов со следующими дозировками:

- 1-я группа — 15 человек — 600 мг два раза в сутки;
- 2-я группа — 15 человек — 800 мг два раза в сутки;
- 3-я группа — 15 человек — 1200 мг один раз в сутки;
- 4-я группа — 15 человек — 1600 мг один раз в сутки;

• 5-я группа — 15 человек — 2000 мг один раз в сутки.

Прием препарата осуществлялся как в условиях стационара под наблюдением врачей-исследователей, так и амбулаторно. Исследуемый препарат в соответствии с Протоколом исследования приняли 75 ВИЧ-инфицированных больных. Препарат принимали натощак, запивая стаканом (200 мл) кипяченой дегазированной воды. Пациенты групп с двукратным приемом вечернюю дозу препарата принимали через 10–12 часов, не менее чем через 2 часа после приема пищи, запивая стаканом (200 мл) кипяченой негазированной воды. Продолжительность курсового приема составила 5 недель. Больные подписали информированное согласие. После проведения скрининга в активную фазу исследования вошло 75 человек.

Концентрация АЗТ определялась с использованием методики, основанной на твердофазной экстракции аналита с последующим хроматографическим (УФ-детектирование) анализом. Методика была разработана, валидирована надлежащим образом и использована в рамках работ по изучению фармакокинетики бНР и его метаболита после однократного приема на добровольцах [2].

Исследование образцов плазмы проводили методом ВЭЖХ с УФ-детектированием аналитического сигнала.

После регистрации хроматограммы определяли площадь пиков аналита и рассчитывали его концентрацию в испытуемой плазме [3].

Результаты исследования и их обсуждение. Методика была апробирована, а затем внедрена для определения концентрации бНР в крови больных при приеме *per os* препарата в дозировках от 1,2 до 2,0 г/сут (рис. 1).

Индивидуальные колебания концентраций препарата в плазме крови у 75 пациентов регистрировались в диапазоне от ~2,5 до 15 нг/мл, средняя концентрация всего массива данных составила $6,59 \pm 2,1$ нг/мл ($n=750$). Рассчитаны групповые средние концентрации АЗТ в плазме.

Анализ интервальных средних показателей за три визита показал прямую зависимость концентраций бНР в крови от дозы как при однократном, так и двукратном приеме препарата. Максимальная концентрация достигается при двукратном приеме 800 мг/сут ($9,45 \pm 3,52$ нг/мл). При однократном приеме 2000 мг удалось достичь концентрации $6,48 \pm 1,42$ нг/мл, а при дозе 1600 мг — лишь $4,92 \pm 0,88$ нг/мл. Анализ полученных данных

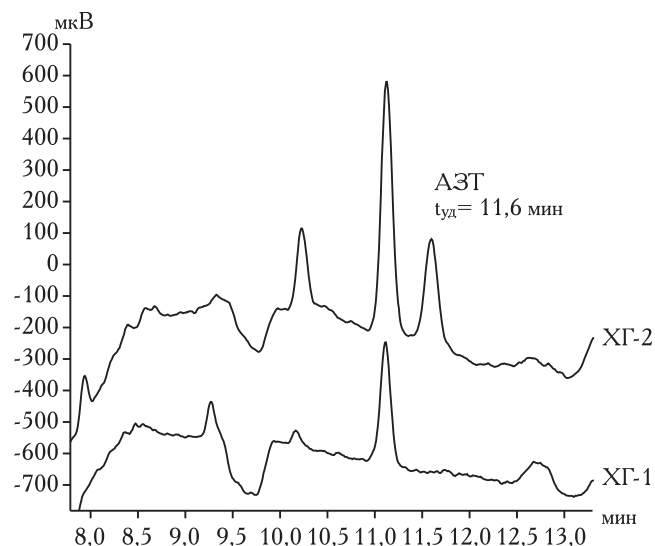


Рис. 1. Типичные хроматограммы испытуемой плазмы крови пациента: XГ-1 — плазма пациента до приема АЗТ; XГ-2 — плазма пациента, принимающего АЗТ [3].

показывает, что, несмотря на существенное (до 40%) изменение дозы бНР в группах с однократным приемом препарата (1200–2000 мг) величины минимальной равновесной концентрации АЗТ меняются незначительно (таблица, рис. 2–4).

Во всех случаях в процессе лечения концентрация бНР имела тенденцию к росту, достигая максимума к одиннадцатому визиту (см. таблицу).

Установлено, что рост значений минимальной концентрации АЗТ при курсовом приеме бНР статистически достоверен для пациентов всех групп ($p < 0,05$).

Таблица

Средние значения концентраций АЗТ в плазме крови пациентов, принимающих препарат бНР

Группа	Прием препарата	Минимальная равновесная концентрация, нг/мл	Средняя концентрация		
			визит 2	визит 7	визит 11
1-я (n=150)	2 раза по 600 мг	$6,97 \pm 3,31$	$6,53 \pm 3,63$	$6,89 \pm 3,91$	$7,87 \pm 3,96$
2-я (n=150)	2 раза по 800 мг	$9,45 \pm 3,52$	$8,62 \pm 4,00$	$9,06 \pm 3,5$	$9,61 \pm 3,59$
3-я (n=150)	1 раз 1200 мг	$5,11 \pm 1,27$	$4,15 \pm 1,35$	$4,59 \pm 1,24$	$4,91 \pm 1,34$
4-я (n=150)	1 раз 1600 мг	$4,92 \pm 0,88$	$4,64 \pm 1,10$	$4,81 \pm 1,08$	$5,25 \pm 1,13$
5-я (n=150)	1 раз 2000 мг	$6,48 \pm 1,42$	$6,05 \pm 1,39$	$6,28 \pm 1,05$	$6,76 \pm 1,26$

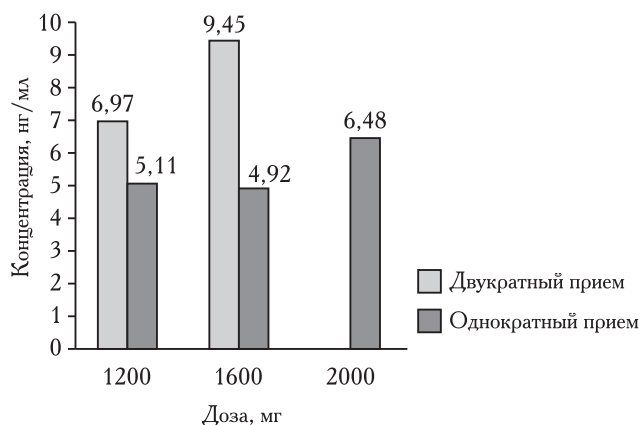


Рис. 2. Концентрация 6НР в плазме крови в зависимости от дозы и кратности приема.

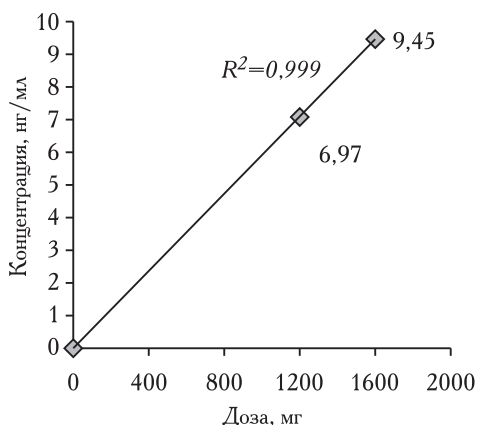


Рис. 3. Минимальная равновесная концентрация АЗТ при двукратном приеме 6НР.

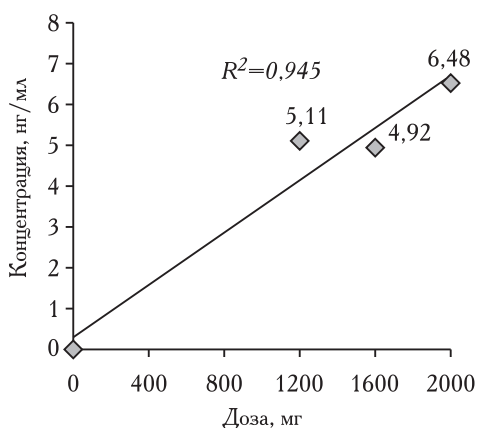


Рис. 4. Минимальная равновесная концентрация АЗТ при однократном приеме 6НР.

С другой стороны, статистически достоверных различий между значениями $C_{ss,min}$ АЗТ у пациентов 1-й группы и 2, 4 и 5-й групп достигнуто не было ($p > 0,05$), что может свидетельствовать об отсутствии преимуществ двукратного суточного приема 6НР.

Для всех групп ВИЧ-инфицированных пациентов при курсовом приеме внутрь препарата 6НР в разо-

вых дозах 600–2000 мг установлен эффект кумуляции по его основному метаболиту — АЗТ.

Полученные данные дают возможность целенаправленного достижения эффективной равновесной концентрации АЗТ за счет изменения доз и интервалов приема.

В организме 6НР превращается в активный метаболит — АЗТ, который избирательно ингибирует репликацию вирусной ДНК за счет конкурентной блокады обратной транскриптазы.

Общей тенденцией химиотерапии ВИЧ является сокращение кратности приема препаратов. Это продиктовано стремлением повысить приверженность (желание и возможность) больных к назначенным курсам лечения, что является чрезвычайно важной задачей в случае длительной насыщенной терапии. При этом стремятся достичь такой минимальной равновесной концентрации действующего вещества в крови пациента, которая хотя бы достигала ID_{50} (ID_{50} — концентрация действующего вещества, которая *in vitro* приводит к 50% уменьшению количества ВИЧ) [4]. В работе [5] показано, что для АЗТ ID_{50} составляет 5 мкг/л, по другим данным, ID_{50} колеблется между 3 и 13 мкг/л. Следовательно, следует стремиться к достижению соответствующей минимальной равновесной концентрации АЗТ в крови, которая бы стремилась к ID_{50} или превосходила его.

Известно, что основной причиной возникновения резистентности является резкое изменение концентрации антиретровирусного препарата в крови пациентов от очень высоких значений (вскоре после приема препарата) до очень низких концентраций, иногда до значений ниже, чем ингибирующая ВИЧ концентрация (к моменту следующего приема препарата) [4]. Именно в эти периоды низкой концентрации лекарственного препарата в крови ВИЧ возобновляет репликацию и в конечном итоге становится резистентным к назначенному препарату, а лечение — неэффективным. Длительность развития этого эффекта существенно зависит от применяемого препарата. Для монотерапии АЗТ показано, что резистентность к нему возникает через 6 мес монотерапии [6]. В монографии [4] также отмечается, что в случае применения зидовудина (АЗТ) для возникновения высокой устойчивости требуется постепенное накопление многочисленных мутаций ВИЧ, и резистентность формируется на протяжении месяцев, а не недель, как в случае использования, например, ламивудина.

АРВ-терапия проводится пожизненно с периодическим контролем ее эффективности и безопасности. Из-за характерной для ВИЧ-инфекции медленной динамики заболевания и невозможности быстрого

восстановления угнетенного иммунитета результаты лечения по клиническим критериям в течение первых 12 недель АРВ-терапии обычно не рассматриваются как показатель ее успешности [7, 8]. Снижение концентрации вируса оценивают на 12–16-й неделе лечения (ниже 400 копий/мл) и на 24-й неделе лечения (ниже 50 копий/мл). Затем эти параметры определяют каждые три месяца в течение первого года терапии. На этом фоне срок 5 недель действительно является коротким периодом времени, но достаточным для определения равновесной концентрации АЗТ, что и подтвердилось результатами проведенного клинического исследования бНР.

Заключение. При помощи твердофазно-экстракционной методики были проанализированы пробы плазмы крови ВИЧ-инфицированных пациентов и определена концентрация АЗТ, а также минимальная равновесная концентрация бНР-АЗТ. Полученные данные о минимальной равновесной концентрации АЗТ в плазме крови участников исследования могут быть признаны достоверными и использованы для дальнейшей обработки и подбора оптимальных дозировок и кратности приема лекарственного препарата бНР. В дальнейшем методику предполагается использовать для определения концентрации препарата у больных в процессе лечения как в крови, так и в других биологических жидкостях с целью оптимизации и индивидуализации антиретровирусной терапии в схемах лечения, включающие АЗТ.

Показан эффект кумуляции АЗТ, что соотносится с ранее полученными данными фармакокинетических исследований, выполненных на животных.

Анализ динамики минимальной концентрации показал, что во всех группах наблюдается рост ее значений. Полученные значения минимальной равновесной концентрации достигают необходимых величин величины ID₅₀ (3,0–13,0 мкг/л), что указывает на возможность эффективного подавления ВИЧ-инфекции во всех группах. Максимальная концентрация АЗТ достигается при двукратном приеме 800 мг в сутки (9,45±3,52 нг/мл) у больных 2-й группы, снижение уровня РНК ВИЧ на 0,5 lg и более выявлено у 42,9% пациентов этой группы. Однако, наилучший результат по изменению вирусной нагрузки на 35-й день терапии получен у больных 4-й и 5-й групп (однократный прием), поскольку у 50% пациентов обнаружено снижение (по сравнению с исходными данными) уровня РНК ВИЧ на 0,5 lg и более. У больных 1-й и 3-й групп снижение уровня РНК ВИЧ на 0,5 lg отмечено у 37,5% и 33,3%, соответственно.

Сопоставленные данные вирусной нагрузки и минимальной равновесной концентрации АЗТ в зависимости от доз и кратности приема позволяют сделать выбор в пользу однократного суточного приема препарата бНР. При этом в дальнейших сравнительных клинических испытаниях в комбинированной терапии ВИЧ-инфекции могут быть использованы дозировки 1200 мг и 2000 мг.

Литература

1. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н. А. Белякова, А. Г. Рахмановой.— СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010.— 587 с.
2. Отчет о клиническом исследовании препарата бНР по Протоколу № бНР-1-2011. Открытое исследование I фазы по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости препарата бНР у здоровых добровольцев при однократном введении.— М.: ЗАО «Ассоциация АЗТ», 2013.
3. Лисицина Э. Н., Петрова Л. Н., Беляков Н. А., Прибытковский М. М., Симонян А. Р. Методика определения активного метаболита 3'-азидо-3'-дезокситимидина (азидотимидина) в плазме крови путем высокоэффективной жидкостной хроматографии // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.— 2015.— Т. 7, № 2.— С. 61–68.
4. Либман Г., Макадон Х. Дж. ВИЧ-инфекция / пер. с англ. под ред. А. И. Мазуса, Т. П. Бессарабова.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.— 560 с.: ил.
5. Smith M. S. et al. Susceptibility of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Replication In Vitro to Acyclic Adenosine Analogs and Synergy of the Analogs with 3'-Azido-3'-Deoxythymidine // Antimicrobial Agents and Chemotherapy.— 1989.— Vol. 33, № 9.— P. 1482–1486.
6. Cato A. III, Qian J., Hsu A. et al. Multidose pharmacokinetics of ritonavir and zidovudine in human immunodeficiency virus-infected patients // Antimicrob. Agents Chemother.— 1998.— Vol. 42.— P. 1788–1793.
7. Бартлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции.— М.: Р. Валент, 2012.— 528 с.
8. Покровский В. В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2012.— Вып. 6.

9. Bjornsson T. D., Shand D. G. Estimation of kinetic parameters from a two-point determination of the drug cumulation factor // Clin. Pharmacol. Ther. — 1979. — Vol. 26 (5). — P. 540–547.
10. Handbook clinical pharmacokinetics. — McGraw-Hill, 2005. — 352 p.

Поступила в редакцию: 3.11.2015 г.

Контакт: Петрова Людмила Николаевна, lulu.75@inbox.ru

Сведения об авторах:

Беляков Николай Алексеевич — академик РАН, заведующий кафедрой социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, главный научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций ФГБНУ «Института экспериментальной медицины». Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;

Сизова Наталия Владимировна — доктор медицинских наук, доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, зав. отделением Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179, (812) 251-08-53;

Лисицина Зоя Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И. П. Павлова, заведующая клинико-диагностической лабораторией Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179. (812) 579-39-66;

Петрова Людмила Николаевна — научный сотрудник Института экспериментальной медицины, медицинский лабораторный техник Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179. (812) 579-39-66;

Фадеев Кирилл Александрович — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 190103, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, д. 179. (812) 251-08-53.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИДЕИ И ДИСКУССИИ

УДК 373.2.034

СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО МЕНТАЛЬНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА

Академик РАН П. И. Сидоров

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск, Россия

ACQUIRED MENTAL IMMUNODEFICIENCY SYNDROME

Academic RAS P. I. Sidorov

Northern State Medical University, Arkhangelsk

© П. И. Сидоров, 2015 г.

Обосновано определение ментального иммунитета как биопсихосоциодуховной матрицы идентичности и основы безопасности личности и общества. Систематизированы его ресурсные характеристики и функциональные механизмы. На эпидемической модели синдрома приобретенного ментального иммунодефицита описана его феноменология по четырем блокам психогенеза и социогенеза, биогенеза и анимогенеза. Выделены алгоритмы построения системной и блочно-модульной защиты общественного сознания и общественного здоровья при кризисе идентичности гибридного мира. Обоснован синергетический подход к ментальной безопасности, обеспечивающей защиту индивидуального и общественного сознания. Выделены ее основные направления и целевые уровни в формировании государственно-гражданской идентичности. Предложены интегральные стратегии обеспечения ментальной безопасности на синергетической технологической платформе надведомственной службы ментального здоровья. Обоснована миссия ментальной медицины, состоящая в адаптивном управлении сознанием и здоровьем, как приоритета национальной безопасности в эпоху гибридных войн.

Ключевые слова: ментальный иммунитет, ментальная безопасность, синдром приобретенного ментального иммунодефицита, ментальные эпидемии, стратегии защиты, государственно-гражданская идентичность.

Grounds are provided to regard mental immunity as a bio-psycho-spiritual template of identity and the basis of individual and societal safety. The functional mechanisms and resource characteristics of mental immunity are systematized. An epidemic model of acquired mental immunodeficiency is used to describe the four aspects of its phenomenology related to psychogenesis, sociogenesis, biogenesis, and animogenesis. Algorithms of providing a systemic and modular protection of public mentality and health upon identity crisis in the hybrid reality are delineated. Its main directions and targeted levels for developing of national civil identity are outlined. Integral strategies of securing the mental safety based on a synergetic technological platform of supra-departmental service of mental health are proposed. It is reasoned that the mission of mental medicine consists of adaptive control of mentality and health believed to be the priority of national safety in the epoch of hybrid warfare.

Key words: mental immunity, mental safety, acquired mental immunodeficiency syndrome, mental epidemics, protection strategies, state-civil identity.

Введение. Эпидемически растущее многообразие угроз и вызовов сингулярного мира обеспечило широкую востребованность и расширение смыслового поля классического медицинского термина «иммунитет» и полимодальной безопасности [1–4]. Сегодня практически привычными стали понятия психологического и социального, нравственного и духовного иммунитета. Однако целостность и системность подходов к проблеме безопасности требуют синергетического прочтения понятия ментального иммунитета (МИ) как биопсихосоциодуховной матрицы идентичности и основы безопасности личности и общества.

Задачей статьи является концептуально-методологическое обоснование синергетического подхода к ментальному иммунитету и ментальной безопасности (МБ), описание их структурно-функциональных особенностей на клинической модели синдрома приобретенного ментального иммунодефицита.

Синергетическая методология ментальной медицины

Синергетика — междисциплинарная наука о развитии и самоорганизации, занимающаяся изучением систем, состоящих из большого числа частей или

компонентов, сложным образом взаимодействующих между собой.

Основными принципами синергетики являются: нелинейность и неустойчивость, незамкнутость и наблюдаемость, динамическая иерархичность. **Методология синергетики** основана на интегративном подходе к изучению термодинамически открытых и неравновесных диссипативных структур.

Диссипативные структуры (ДС) — это дискретные самоорганизующиеся системы, рассеивающие энергию, отличающиеся спиралеобразным развитием в многомерном пространстве, траектория и автоколебательная амплитуда которых носит многовариантный характер, предопределяясь сложением разнонаправленных сил и факторов в **точках бифуркации**. ДС присутствуют и образуются в социуме и биосфере, проходя периодически процессы самоорганизации, подчиняясь внутренней логике развития, усложняясь или деградируя в процессе существования.

Психосоматическое здоровье человека невозможно представить в изолированном виде — без взаимодействия и влияния множества внутренних и внешних факторов. В результате возникает сложная

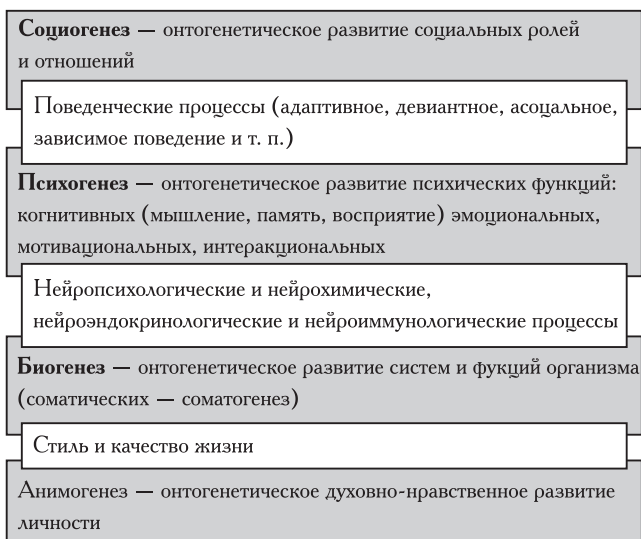


Рис. 1. Биопсихосоциодуховная модель онтогенеза.

Анимогенез — термин, интегрирующий представления о душе и духе, обозначает центральную четвертую часть предложенной онтогенетической модели (рис. 2). Основные плоскости онтогенеза проникают друг в друга, определяя переходные зоны

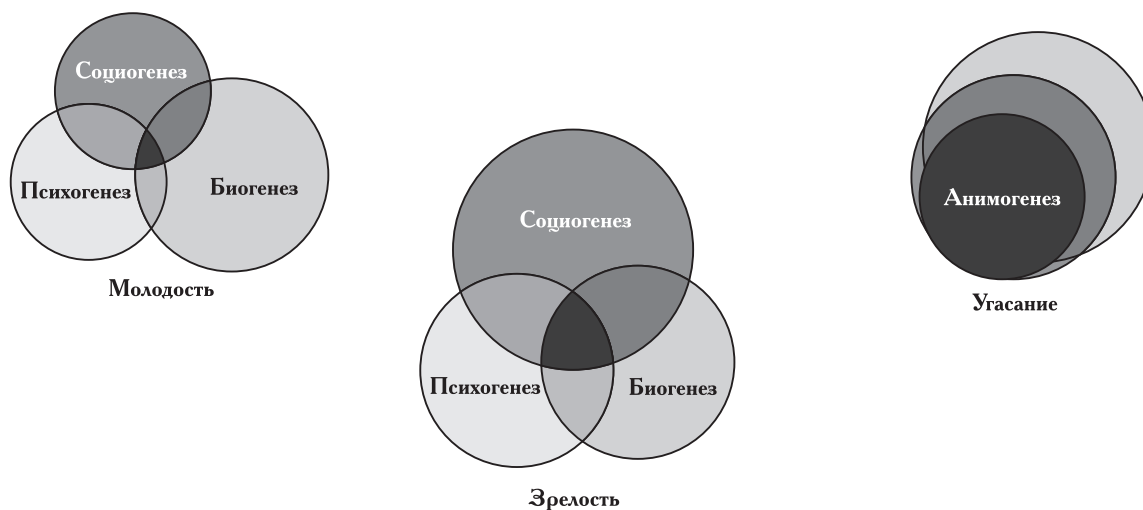


Рис. 2. Динамика биопсихосоциодуховной ассимиляции.

и нелинейная, неустойчивая и незамкнутая самоорганизующаяся диссипативная система.

Разработанная нами [5] **синергетическая биопсихосоциодуховная концепция онтогенеза** представлена четырехъядерной или четырехмерной моделью, состоящей из векторов или плоскостей сомато- и психо-, социо- и анимогенеза (рис. 1).

Анима, анимус (лат. *anima* — душа и *animus* — дух) — понятия, выражающие в древнегреческой культуре феномен духовного и выступающие этапами эволюции осмысления духовности: если анима (душа) неотделима от своего телесного носителя, то анимус (дух) обладает статусом автономии.

и центральную часть, содержанием которой является сознание — высший уровень саморегуляции и отражения действительности, аккумулирующей духовно-нравственный потенциал.

Модель предполагает мультидисциплинарный и интегральный подход к комплексным и сложным психосоматическим причинно-следственным отношениям. Траектории развития состояния или заболевания задаются и корректируются в точках бифуркации, приобретая спиралеобразность и многовариантность. Исключительно для удобства зрительного восприятия на рис. 3 представлена прямолинейная траектория развития психосоматического заболевания.

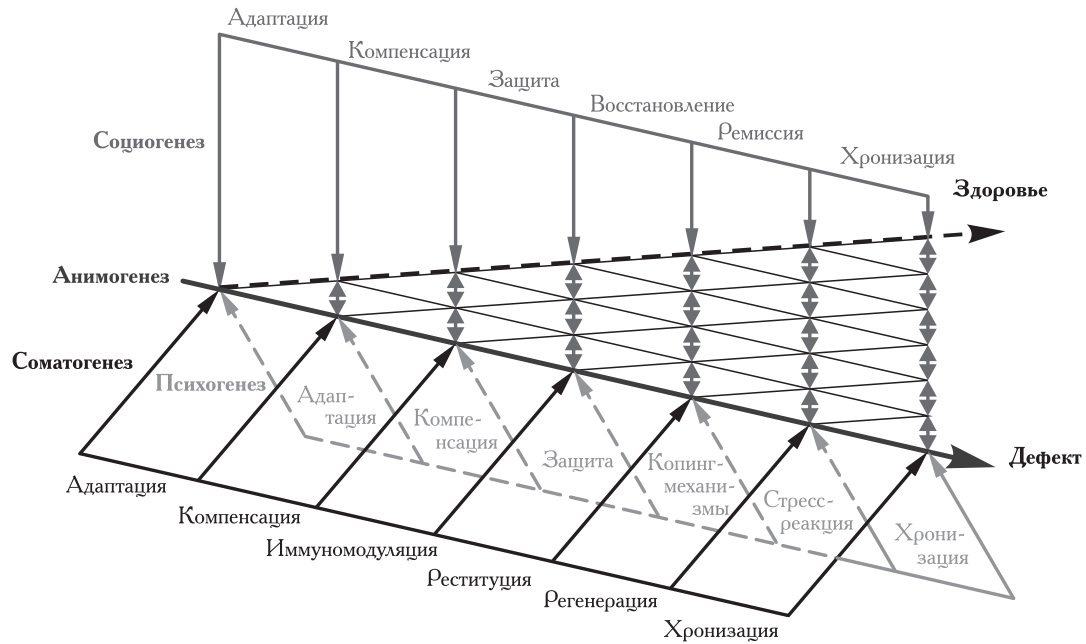


Рис. 3. Фрактальная траектория развития состояний (заболеваний, эпидемий) и защитные механизмы.

На смену традиционной линейной динамике приходит синергетическая нелинейная фрактальность. Синергетика рассматривает человеческий организм как сложную открытую систему с нелинейно протекающими процессами. Основой такого поведения являются полимодальные механизмы развития внутренних флуктуаций. При накоплении большого числа флуктуаций, как эха факторов риска, они дают

каскадные и кумулятивные эффекты в точках бифуркации, изменяя траекторию развития системы.

Предложенная методология позволяет формулировать клинический и психологический, социальный и моральный диагнозы, складывающиеся в синдромальный **синергетический функциональный диагноз** (рис. 4). «Синергетичность» функционального диагноза состоит в том, что он позволяет в четырех-

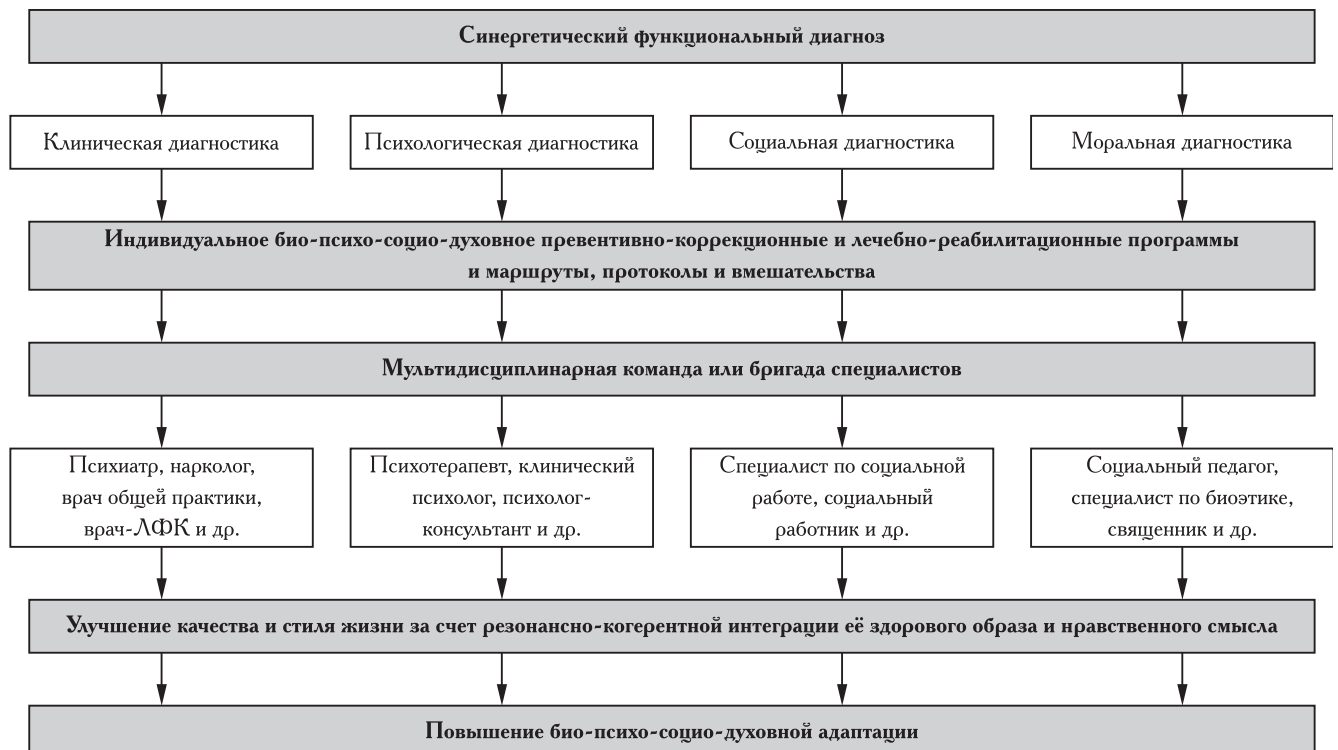


Рис. 4. Синергетическая функциональная диагностика в ментальной медицине.

мерном пространстве обосновывать и выстраивать индивидуализированную блочно-модульную траекторию и мультидисциплинарный маршрут превентивно-коррекционной и лечебно-реабилитационной помощи при любых состояниях (заболеваниях) и эпидемических ситуациях. Только такой подход позволяет эффективно реализовывать персонализированные протоколы в ментальной эпидемиологии и медицине. В целом синергетическая технологическая платформа ментальной медицины как психиатрической парадигмы интегративной медицины выросла из функциональной диагностики и многоядерного подхода к этиопатогенезу [6–8].

Приведем определения основных понятий, использованных в статье.

Ментальность — способ видения мира, сформированный в процессе воспитания, образования и обретения жизненного опыта в конкретной культурной среде.

Ментальное здоровье по определению ВОЗ (2001) — психическое благополучие человека, которое позволяет ему реализовать собственный потенциал, помогает противостоять стрессу, продуктивно работать и вносить свой вклад в развитие общества.

Ментальная экология — раздел экологии человека, изучающий нелинейные взаимоотношения в системе «окружающая среда — общество — личность».

Ментальная медицина — синергетическая наука, изучающая этиопатогенез и диагностику, клинику и лечение психических расстройств, биопсихосоциодуховные ресурсы развития личности и общества. Ментальная медицина в рамках единой методологии объединяет укрепление ментального здоровья и лечение ментальных недугов, интегрируя традиционные нозоцентрические ресурсы клинической психиатрии и здравоцентрический потенциал ментальной превентологии.

Ментальная превентология — раздел общей превентологии, наука о путях формирования и поддержания оптимального уровня ментального здоровья, психогигиене и психопрофилактике на системной и мультидисциплинарной синергетической основе.

Ментальная эпидемиология — наука о распространении относящихся к ментальному здоровью человека состояний и событий в определенных популяциях и их детерминант, а также применении этих исследований для адаптивной защиты общественного здоровья.

Ментальные вирусы — эпидемические стигмы общественного сознания.

Общественное сознание — интегральное качество ментального здоровья нации (популяции и субпопуляции и т. п.).

Ментальный иммунитет — система биопсихосоциодуховной защиты, обеспечивающая высокий уровень осознания ценностей и смыслов жизни, закрепленных в эффективных паттернах индивидуальной и социальной идентичности, реализуемых в адаптивных поведенческих стратегиях.

Ментальные эпидемии — контагиозные полимодальные и полиморфные психические и психосоматические расстройства и состояния.

Служба ментального здоровья — синергетический биопсихосоциодуховный Ψ-кластер общества и государства, обеспечивающий превентивно-коррекционную защиту ментального здоровья и лечебно-реабилитационную помощь при ментальных недугах.

Системный мониторинг ментального здоровья — мультидисциплинарный комплексный мониторинг, направленный на установление причинно-следственных связей в системе «окружающая среда — общество — трудовой (учебный) коллектив — семья — личность». Он объединяет в рамках единой синергетической методологии профильные информационные базы, давая объективную картину и прогноз, динамику и ритмику социально значимых ментальных и поведенческих процессов [9].

Функции ментального иммунитета

Ментальный иммунитет является интегральным защитно-компенсационным буфером сингулярно нарастающего глобализационного давления. Многочисленные попытки ментального проектирования общественно-политической и социально-экономической деятельности в этих условиях оказались не сводимы к классическим моделям коэволюционного, гармоничного и устойчивого существования человека [10, 11]. На уровнях личности и общества глобализационный прессинг уравнивается балансом «глобализации снизу», обеспечиваемой **естественным ментальным иммунитетом** адаптивного расширения сознания, и «глобализацией сверху» с **искусственным ментальным иммунитетом** «трансплантации сознания» и неочевидными перспективами интеграции. Естественный ментальный иммунитет проявляется онтогенетически гармоничным расширением видения картины и смыслов мира человека, развитием его нравственно-ценностных и культурных представлений, постижением многообразия уровней и стилей бытия. Искусственный ментальный иммунитет является навязанной извне, управляемой и стереотипной техникой универсализации достижений и ценностей глобального по масштабам, но гибридного по содержанию мира.

В концептуальных рамках МИ самой драматичной и онтогенетически последней его защитной реакцией является смерть как итог осознаваемой или

неосознаваемой непосильности или невозможности земной жизни. Многочисленные свидетельства в церковных писаниях предупреждений о смерти выдающихся подвижников Православия это примеры, говоря современным языком, интерфейса Духа над страстями Тела и Мира. В блестящем философском эссе И. Л. Андреева [12] раскрыты этнопсихологические механизмы и мультикультурное разнообразие ментальных матриц «жизни после жизни».

Не случайно учение о Ноосфере В. И. Вернадского, как общепланетарной оболочки человеческого разума или глобального сознания, в существенной мере было дополнено Мари Пьером Тейяром де Шарденом представлениями о духовной эволюции Вселенной, формированием и развитием «человека разумного» и перспективой соединения его с Творцом [13]. Рассмотренные нами на ряде моделей механизмы интерактивной работы «ноосферного зеркала» как глобального аккумулятора цивилизационного резильенса [4] позволяют приблизиться к гипотетическому пониманию эффективности как проникновенной молитвы, так и вдохновляющей созидательной мечты в экологии судьбы.

Представляется возможным выделить следующие основные функции ментального иммунитета.

1. *Регулятивную*, обеспечивающую управление всеми защитными ресурсами.

2. *Интегративную*, объединяющую все виды иммунитета.

3. *Когерентную*, создающую гармоничную целостность и динамическую преемственность эшелонированной защите.

4. *Интерфейсную*, представленную системным и полимодальным фокусом всех видов иммунитета.

5. *Адаптивную*, проявляющуюся приспособлением к постоянно изменяющимся внешним и внутренним условиям и ресурсам защиты.

6. *Резонансную*, взаимодополняющую настройку систем защиты под темпо-ритмовую динамику вызовов.

7. *Интерактивную* коррекцию фронта защиты относительно динамики ее этапных результатов.

8. *Зеркальную*, аккумулирующую смыслообразы прошлого, настоящего и будущего в бифуркационной коррекции траектории судьбы.

9. *Симметричную*, обеспечивающую соответствие полимодальных ресурсов защиты многообразию вызовов.

10. *Кумулятивную*, состоящую в постепенном накоплении и моментальной («взрывной») мобилизации защитных ресурсов в критические периоды.

11. *Прогностическую*, опережающую динамику вызовов, актуализацией и мобилизацией новых уровней защиты (акцептора действия по П. К. Анохину).

12. *Интериоризационную*, формирующую внутренние паттерны защиты через усвоение внешних алгоритмов.

Синергетическое понятие МИ эволюционировало из более ранних представлений о реакциях и механизмах адаптации и приспособления, жизнестойкости и копинг-ресурсов, защиты и компенсации и др. Оно позволяет в четырехъядерном и четырехмерном блочно-модульном режиме измерять и прогнозировать ресурсы организма и личности, группы и коллектива, общества и государства.

Сохраняющиеся понятийно-терминологические разночтения в современной оценке ресурсов соматогенеза и психогенеза, социогенеза и анимогенеза, безусловно, требуют дальнейших интеграционных усилий в рамках синергетической методологии. Однако уже сегодня имеющиеся многочисленные методы психосемантики позволяют математически и графически получать категориальную структуру [14] или ментальную матрицу [9] сознания, являющуюся по существу скринингом МИ. Многообразие как существующих, так и потенциально конструируемых полимодальных скринирующих защитные ресурсы батарей, делает быстровыполнимой задачу количественного и качественного типирования МИ.

В качестве примера можно привести рабочий вариант качественных критериев МИ у дошкольников, состоящий из умений, доступных психосоциометрическому количественному измерению:

— объяснение причин события, поведения и реакции на него;

— анализ и объяснение своих эмоций и реакций;

— реконструкция ситуации;

— постановка цели и нахождение конструктивного выхода из ситуации (конструктивное целеполагание);

— объяснение и отстаивание своего выбора решения;

— оценка и качество поступка и результата, себя и ситуации (рефлексия ситуации, результата и себя);

— осознание и вербализация ситуации [15].

Качество МИ ребенка в существенной мере определяется гармоничностью семьи и адаптивностью воспитания, а усилия по его самостоятельному укреплению прямо отражаются в траектории человеческой судьбы.

Целевые уровни ментальной безопасности

Безопасность жизнедеятельности (БЖД) — наука о безопасном взаимодействии человека со средой обитания. В качестве самостоятельной специальности она впервые появилась в России в 1991 году с организацией нами в Архангельском

медицинском институте профильного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций.

Новым направлением БЖД является **ментальная безопасность (МБ)** — наука о безопасном инжиниринге и менеджменте индивидуального и общественного сознания. Эта проблематика была актуализирована нами десять лет назад с выделения психического (ментального) терроризма как нелетального оружия массового поражения [16]. По существу это новый подход на синергетической методологии ментальной медицины к старым проблемам техники безопасности интеллектуального труда и психотехнологической инверсии, информационным и гибридным войнам, и т. п. МБ аккумулирует и фокусирует ресурсы МИ и регистры ментального резильянса (МР), которые в конкретных клинических случаях и эпидемических ситуациях измеряются и прогнозируются, моделируются и управляются различными **службами ментального здоровья (СМЗ)** (таблица).

МР — это гибкость и пластичность индивидуального и общественного сознания, а СМЗ — синергетический биопсихосоциодуховный Ψ-кластер общества и государства, обеспечивающий МБ.

- распространенность и выраженность аномии и перmissивности;
- синхронность и симметричность, зеркальность и интерактивность в динамике и ритмике траектории и экологии судьбы;
- гармоничный баланс в интерфейсе индивидуального и общественного сознания ресурсов и возможностей, прав и обязанностей, свободы и ответственности, компетентности и амбициозности, притязаний и самооценки и др.;
- целостность восприятия личности и общества во всем этно-культурном и социально-психологическом, духовно-нравственном и биомедицинском разнообразии;
- сбалансированность механизмов саморазвития и самоактуализации, запускающих ментальные и социальные эпидемические процессы;
- уверенность в будущем и чувство защищенности, реализованность и удовлетворенность;
- стрессоустойчивость и надежность канализации психоэмоционального напряжения;
- эффективность прогнозирования и скрининга, коррекции и автомедиации в критические периоды онтогенетического развития;

Таблица

Матрица ментального иммунитета и уровней безопасности

Вектора онтогенеза	Виды иммунитета	Целевые уровни ментальной безопасности
Биогенез	Биологический	Защита организма и популяции от инфекций и инвазий, чужеродных и собственных антигенно измененных клеток, обеспечивающая адаптивный уровень физического здоровья
Психогенез	Психический Психологический	Защита личности и общества от психотравмирующих факторов внешней и внутренней среды, обеспечивающая адаптивный уровень психического (психологического) здоровья
Социогенез	Социальный	Защита личности и общества от разрушительных социогенных факторов внешней и внутренней среды, обеспечивающая адаптивный уровень социального здоровья
Анимогенез	Духовно-нравственный	Защита личности и общества от деструктивных анимогенетических факторов внешней и внутренней среды, обеспечивающая адаптивный уровень духовно-нравственного здоровья

Основными интегральными показателями МБ, как защищенности индивидуального и общественно-го сознания от внешних и внутренних угроз, являются:

- распространенность психических и поведенческих расстройств, ментальных и социальных эпидемий;
- уровни преступности и насилия в обществе;
- уровни бедности и безработицы, социального расслоения и справедливости;
- степень социальной незащищенности больных и инвалидов;

- полимодальное единство стиля и качества, здорового образа и нравственного смысла жизни;
- баланс общечеловеческих и национальных духовно-нравственных ценностей и приоритетов;
- качество резонансно-когерентного взаимодействия личности и общества;
- позитивность и конструктивность восприятия мира и себя в нем;
- адаптивность профессиогенеза и непрерывность образования, эффективность воспитания и самоменеджмента;

- сформированность и устойчивость, активность и реализованность нравственных чувств и облика, позиции и поведения;
- равные стартовые возможности и отсутствие дискриминации в экологии судьбы;
- уровень общественной консолидации и доверия институтам власти;
- степень полимодальной поляризации общества;
- характер и уровень социальной мобильности и миграции;
- качество общественного здоровья и общественного сознания;
- динамика демографического развития (тип воспроизводства, показатели рождаемости и смертности, брачности и разводимости и др.);
- уровень патриотизма и гражданско-политической активности.

На максимальном уровне обобщения МИ это интерфейс полимодальной и многоуровневой МБ личности и общества. Биопсихосоциодуховные ресурсы МИ поведенчески воплощаются в регистрах МР, составляющих функционально-динамическую основу МБ, закрепленную в ментальных матрицах индивидуальной и социальной идентичности. МБ как система защиты внутреннего мира человека становится важнейшим условием эффективного делового сотрудничества и адаптивного профессиогенеза. Без ее обеспечения не может быть ни креативной созидательной деятельности личности, ни реальной модернизации общества и государства.

Прогнозирование и предупреждение угроз МБ обеспечивает **системный мониторинг ментального здоровья (СММЗ)**, являющийся одним из инструментов СМЗ.

Интегральным смыслообразным маркером МИ является идентичность. Если **личностная идентичность** понимается как самоопределение индивидуума в терминах его биологических и физических, психологических и духовно-нравственных черт, то **социальная идентичность** — как самоопределение в рамках социальных групп и социальных ролей. В контексте рассмотрения МБ уровень обобщения повышается до коллективной и этнической, общественной и политической, гражданской и государственной идентичности.

При этом гражданская идентичность понимается не только как лояльность государству и маркер легитимизации власти, но и как отождествление себя с гражданами страны [17–19]. Это исключительно полиморфное и многомодальное понятие, меняющееся под влиянием актуальных вызовов исторического прошлого и кризисного настоящего, общественно-политической и социально-экономической

ситуации как у каждого индивида, так и в коллективных идентичностях. Операциональность категорий МИ и МБ позволяет инструментально-технологически наполнять и измерять, прогнозировать и моделировать многомерную функциональность формирования и нелинейного развития **государственно-гражданской идентичности как актуального приоритета национальной безопасности**.

Не случайно даже определение ВОЗ (2001) **ментального здоровья (МЗ)** завершается гражданско-политическим акцентом: это не только отсутствие психических расстройств и ментальное благополучие человека, которое позволяет ему реализовать собственный потенциал, помогает противостоять стрессу, продуктивно работать и **вносить свой вклад в развитие общества** [5]. Все характеристики МЗ биопсихосоциодуховно многомерны, более того, можно сказать, что МЗ — это полимодальное благополучие. Важно особо подчеркнуть принципиально значимую для идентичности моральную составляющую «благополучия» и «самореализации», «стрессоустойчивости» и «производительности», которые невозможны без этики делового общения. Именно поэтому для всех профессий социального служения, участвующих в обеспечении МБ, — врачей и учителей, психологов и социальных работников, правоохранителей и священнослужителей — должен быть единый **Свод этических кодексов**.

Эпидемия ментального иммунодефицита

Произошедший четверть века назад радикальный слом советских ментальных матриц и установок, жизненных стереотипов и моделей поведения, ценностей и смыслов феноменологически описывается картиной **популяционного посттравматического стрессового расстройства (ППТСР)** [4].

Застревание России на начальных этапах развития ППТСР или **трансформационного общества** проявляется в деформации и утрате прежней коллективной идентичности и не обретении новой. Это проявляется в многочисленных примерах переименований без содержания, работы без результата, обещаний без выполнений, обилия слов без реальных дел, инвестиций ради откатов и т. п.

Применяя к современному российскому обществу **теорию социокультурной травмы** П. Штомпе [20] предлагает выделение шести стадий (фракталов) развития ППТСР или **травматического общественного расстройства** [21]:

- 1) *дореформенного кризисного состояния* — перестройки;
- 2) *разрушительных изменений* в ходе перманентных кризисов трансформации (1991, 1993, 1998,

2008–2009, 2014–2015), возникающих все чаще и рискующих перейти в эквивиальное развитие;

3) *переосмысление исторического опыта* с выпуском единого учебника истории (сегодняшняя Россия);

4) *структурной модернизации страны*;

5) *преодоления последствий популяционной ментальной травмы* и выхода на новый уровень развития;

6) *стабилизации общественной жизни* и устойчивого развития.

К сожалению, сингулярная нелинейность современного мира, похоже, существенно снижает возможности долгосрочного прогнозирования и футурологии.

В ситуации глобализационного давления и системного кризиса, когда МИ дефицитарен или деформирован, развивается **кризис идентичности**, начальным и самым распространенным признаком которого является появление **массового человека** как носителя **массового сознания** [22, 23]. Такой психотип самовлюблен и эгоцентричен, амбициозен и требователен, циничен и жесток. Этот тиражируемый СМИ «образ успеха» практически выдавливает все традиционные позитивные личностные качества от доброты и скромности до душевности и справедливости. Стержнем личности массового человека становится жажда потребления, доходящая до потребительского экстаза с разнообразными формами зависимых расстройств (шопоголизма и т. п.). Субъект теряет потребность в критичном и автономном мышлении, вполне довольствуется реактивными подсказками, воспринимая их как передачу ответственности за себя. Рефлексия перестает быть нужной, поскольку все необходимое для поддержания иллюзии личностной состоятельности предоставляется в готовом виде. Именно так возникает предсказуемый и послушный, конформный и управляемый массовый человек [10, 22, 23]. Однако открытым остается вопрос о истинных планах продюсеров этой популяционной психирургии. Не случайно практически все ток-шоу и сериалы на российских ТВ-экранах — это лицензионные продукты, а интернет как был, так и остается в руках частной американской компании. Поэтому такую «массовизацию» **общественного сознания можно воспринимать только как скрининг убийственной эффективности давно развернутой против России гибридной войны.**

Ведущим оружием этой войны является глобализация, которая со скоростью цепной реакции «ноосферного атомного взрыва» размывает и испаряет традиционные социально-экономические и гражданско-политические различия между людьми и обществами,

а с недавнего времени и сами государства. В такой ситуации последним защитным рубежом личности становится каркас **идентичности**, интериоризованной из культуральных представлений и норм, образов и моделей поведения [24].

В методологии ментальной медицины **синдром кризиса идентичности (СКИ)** описывается в анимогенезе — симптомокомплексом деморализации, в **психогенезе** — депрессивными и астено-апатическими, зависимыми и перверсными расстройствами, в **социогенезе** — реакциями ухода и дауншифтинга, в **биогенезе** — широким спектром психосоматических расстройств. При СКИ именно ресурсы МИ помогают сохранить от деформации и трансформации общественное сознание, снизить психоэмоциональное напряжение и экзистенциальную безысходность, уменьшить «остроту дискомфорта» [25] и деструктивность поведения, предупредить распад личных и коллективных связей, сохранить значимые ценности и нравственные приоритеты [9, 10, 26].

Повышая уровень обобщения, можно сказать, что захлестнувшая весь мир пандемия дегуманизации и деморализации является популяционным проявлением **синдрома приобретенного ментального иммунодефицита (СП-МИД)**, выделенного нами на клинических моделях комбатантов и мигрантов, алкоголизма и наркомании [4, 5]. СП-МИД является приоритетом ВИЧ-безопасности, так как до 90% ВИЧ-инфицированных обнаруживают различные психические расстройства до диагностирования ВИЧ [27, 28].

Многочисленные социально-психологические исследования обнаруживают чудовищные масштабы **эпидемии ментального иммунодефицита** современной России. Так, Институтом социологии РАН [17] проведено исследование изменений людей за последние 15–20 лет: 78% отметили рост агрессивности и 3/4 — снижение уважения к старшим, 70% — увеличение недоброжелательности и неискренности, рост эгоизма и отсутствие альтруизма, 67% — неуважительное отношение к женщине и исчезновение душевности, 68% выделили рост цинизма, 70% — уменьшение честности и 47% — товарищества, 37% — ослабление ответственности перед семьей. Столь критичная и самокритичная оценка говорит о размывании социальной идентичности, но еще сохранном ментальном иммунитете, позволяющем хотя бы заметить и с актуальностью воспринять крушение духовно-нравственных ценностей.

Деформируемая реальность неизбежно приводит к возникновению различных патологий сознания. Так, намечается возврат к **синдрому экзистенциальной безысходности** 1990-х гг. прошлого века: с тревожно-подавленным настроением, снижением

работоспособности, утратой вкуса к жизни, рассеянностью и растерянностью [3, 29]. Причины роста психопатологических явлений общественного и индивидуального сознания авторы усматривают в массивном давлении ценностей и норм, не совместимых с традиционными архетипами.

Свидетельством серьезной деформации правоохранительной системы, как основы национальной безопасности, является полная незащищенность как пострадавших от преступных посягательств, так и их формальных защитников: 90% потерпевших и свидетелей ответили, что при возникновении угрозы их жизни или здоровью они будут вынуждены отказаться от дачи показаний или дадут ложные показания; 95% судей и сотрудников правоохранительных органов подтверждают изменение показаний и лишь 0,2% из них признают эффективность обеспечения собственной безопасности [30]. Такие свидетельства накопления тотальной правовой и социальной, психологической и моральной беззащитности пока еще амортизируются ментальным резильянсом, но углубление социально-экономического кризиса неизбежно приведет к кумулятивному взрыву общественного сознания. Не случайно Россия занимает первое место в Европе по недоверию граждан к полиции [31].

Драматизм ситуации в том, что МИ — это последний рубеж национальной безопасности в период гибридной войны. Ведь в ней кумулятивно взрывают общественное сознание страны-мишени, а экономически мотивированная гонка традиционных вооружений всего лишь способ «бюджетного самоубийства» и иллюзорно-имитационного транса для обреченных в лучшем случае на тоскливое выживание аборигенов (не случайно КНР в сентябре 2015 г. запустила программу сокращения армии на 300 тысяч). Впрочем, выживание как стиль адаптации с минимальными ресурсными затратами и аморфными ценностными приоритетами, стоическим фанатизмом и редукционизмом, инфантилизмом и патернализмом не раз спасало славян во все времена [21, 32]. Остается только вспомнить классику — никогда не говори «никогда»...

Феноменологически эпидемия СП-МИД описывается следующими блоками симптомокомплексов [4, 33–35]:

а) деструктивный биогеenez:

- ухудшение качества и снижение уровня общественного здоровья;
- депопуляционные тренды в демографической ситуации;
- рост ментальных (депрессия и др.) эпидемий;

б) деструктивный социогенеenez:

- растущая социальная деформация и катастрофическое социальное расслоение общества;

- снижение социальной мобильности и нарастание миграционной активности (до 50% населения хотели бы уехать из страны [33]);

- усиление депривационно-изоляционных трендов;
- распространение симулятивно-имитационных псевдообщественных институтов;

- падение производительности труда и деструктивный профессиогенеenez;

- увеличение пропасти между народом и властью;
- дефицит социального доверия в обществе;
- рост социальных (алкоголизм, наркомания и др.) и асоциальных (экстремизм, терроризм и др.) эпидемий;

в) деструктивный психогенеenez:

- кризис индивидуальной и коллективной идентичности;

- деформация национального и гражданского самосознания;

- обезличивание деловых и функциональных отношений;

- инфокоммуникативная прозрачность и незащищенность индивидуального и общественного сознания;

г) деструктивный анимогенеenez:

- нарастающая культуральная деформация;
- падение ценности человеческой личности и жизни;

- нарушения моральной социализации;

- деформация института семьи, рост семейного насилия и агрессии, жестокости и беспризорности;

- деградация систем воспитания и образования;

- дефицит нравственно-ценностных смыслов в образе и стиле, качестве и уровне жизни;

- маргинализация и унификация общественной жизни, рост массовой культуры;

- девальвация и утрата традиций духовности.

К сожалению, современная Россия это практически буквально «расколотое общество», для которого характерен «конфликт фундаментальных ценностей справедливости» [36]. При этом критичной становится лавинообразно нарастающая динамика социального неравенства и поляризации, разрушения и уничтожения целостности духовно-культурного пространства пока еще единой страны... Как отмечает М. К. Горшков [17]: «Две культуры — „рублевая” и „рублевская”, две истории — русская и сороковская, две нравственности — коллективистическая и индивидуалистическая...» — все это разломы и трещины в ментальной матрице социальной российской идентичности, требующие оперативной и эффективной коррекции.

Именно поэтому стиль пассивно-инерционного созерцания и ожидания со стороны общества может

стать самоубийственным катализатором распада государства. **Императив модернизации страны требует мобилизации новых механизмов и инструментов инжиниринга и менеджмента общественного сознания и общественного здоровья, аккумулированных в синергетической технологической платформе ментальной медицины.**

Стратегии ментальной безопасности

На максимальном уровне обобщения можно выделить следующие основные стратегии обеспечения ментальной безопасности.

Стратегия саморазвития (личности, общества и т. д.) представлена обновляемым и углубляемым духовно-нравственным и биопсихосоциальным потенциалом, аккумулированным в МИ, обеспечивающем успешную интеграцию в общественное сознание и функционирование многоуровневого социума. Все ресурсы МИ системно и гармонично интегрируются в регистрах МР. Так, *адаптивный анимогенез* позволяет эффективно и своевременно обеспечивать когерентность глобальных общечеловеческих и гуманистических приоритетов с патриотическими и гражданскими национальными интересами; *адаптивный социогенез* — синхронизирует и симметризирует многоуровневую пирамиду социальных ролей и отношений; *адаптивный психогенез* — обеспечивает эффективность реагирования на стрессы сингулярно-кризисной реальности; *адаптивный биогенез* — отвечает за устойчивость к традиционным инфекционным и новейшим (в том числе генноинженерно произведенным) вирусным и иным агентам.

Формы и виды, техники и инструменты реализации этой стратегии исключительно многовариантны: от полимодальной рецептуры канонического откровения апостола Павла: «Не сообразуйтесь с веком сим, но преобразуйтесь обновлением ума», до современной светской классики воспитания и образования через, а не на всю жизнь. Такая стратегия МБ позволяет, в частности, противостоять механизму генерализации ментальных и социальных эпидемий [9].

Стратегия адаптивного расширения сознания традиционно реализуется СМИ, ТВ и Интернетом в привязке к актуальным событийным «якорям»: от повседневной катастрофизации картины мира до гендерного мейнстрима. Среди множества безусловно успешных ТВ-проектов последнего времени важно отметить расширяющуюся репрезентацию откровенно иллюзорно-компенсаторных ментальных матриц из архивного жанра истеродемонического ренессанса, всегда и быстро оживающего в любые кризисы и маркирующего их маргинальными колдовскими и шаманскими камланиями. Если к профессиональным

психологам в год обращается не более 10% россиян, то к экстрасенсам и колдунам — около 25%. Это больше, чем численность принимающих участие в церковных таинствах. Отрицают феноменологическую реальность оккультизма лишь треть опрошенных, остальные в той или иной степени оказались вовлечены в оккультную атмосферу. Так что на место советского атеизма пришла не религия, а оккультизм. Только официально в стране зарегистрировано около 300 тысяч различных магов, целителей и экстрасенсов. Реальные цифры существенно больше, а динамика роста не оставляет сомнений в том, что завтра это будет основная «психотехнологическая субпопуляция», манипулирующая общественным сознанием. Тем более что прогрессивно уменьшающаяся субпопуляция профессиональных ученых уже меньше 400 тысяч [35, 37].

История многократно демонстрировала ущербность и самоубийственность попыток искусственного протезирования или размывания реальности, вытесняющих созидательные формы личностной и общественной деловой активности. Даже при достаточно распространенной гиперснисходительной оценке продукции отечественной ТВ-канализации, иногда начинает казаться, что выполняется задача именно разрушения общественного сознания нации.

Миссия же усиления МИ и обеспечения МБ становится выполнимой только при сохранении последовательности и преемственности транслируемой конструктивной моральной позиции в смыслообразном дизайне создаваемой виртуальной реальности. При этом вторичным становится жанр и техника работы современных тупейных художников цифрового цеха. Они с равным успехом могут быть социалистами, сюрреалистами, модернистами или примитивистами — в любом случае ментальное многообразие потенциальной аудитории гарантированно обеспечит принудительно навязанный потребительский спрос на «ментальную пайку» даже суррогатной информации. Принципиально важно лишь сохранение самого разнообразия палитры красок и смыслов. Это очень заметно в возродившейся моде, опять же как во все кризисные времена, на ток-шоу «обо всем и ни о чем»: при всей тактической актуальности злободневнейших тем, стратегические вопросы зачастую выпадают из фокуса или иллюзорно забалтываются.

При этом любая неуклюжая попытка механистичной коррекции виртуальной картины мира («цензуры зеркала») неизбежно приводит к девальвации восприятия как самого транслятора, так и его героев. Актуальным сегодняшним показателем высокого МИ нации является то, что при очевидной девальвации рубля нет системной девальвации традиционных ценностей Русского Мира. Более того, противостоя-

ние санкциям может мобилизовать ресурсы **альтернативного развития**. Они несопоставимо больше банального импортозамещения, являющегося перепевом советских лозунгов в стиле «догнать и перегнать». Всем и давно понятно, что на сингулярных скоростях догоняющий никогда не перегонит, а победить в гонке на выбывание из цивилизационного круга можно только собственными креативными и альтернативными путями и способами.

Здесь уместно вспомнить, что именно в Архангельске Петр I основал в 1693 году первую российскую торговую верфь и запустил строительство «новомодных» судов, способных ходить под парусом против ветра. В 1694 году был спущен на воду первый русский торговый фрегат «Святой Павел», отправившийся с грузом в Голландию под новым русским флагом, ставшим ныне государственным. Сегодня, как и многократно прежде, Россия безальтернативно обречена в буквальном смысле слова ходить против ветра санкций, сохраняя свою историческую и духовную идентичность. Мобилизация альтернативных ресурсов и асимметричных способов реагирования прямо зависит, в том числе, и от резонансной репрезентации глубинных ментальных матриц нации.

Не случайно, особенности ментальной экологии синхронного расширения русской культуры и общественного сознания, отражения разнообразных и бескрайних природных просторов в национальном характере исторически отражаются во всех проектах евразийской интеграции. Так, еще Н. А. Бердяев [38] писал: «Необъятность русской земли, отсутствие границ и пределов выразились в строении русской души. Пейзаж русской души соответствует пейзажу русской земли, та же безграничность и бесформенность, устремленность в бесконечность и широта». Именно интерфейс МИ обеспечивает оценку и селекцию вызовов и угроз общественному сознанию на столь бескрайнем поле проблем и ресурсов, а также запуск прямо связанной с ними индукции новых и альтернативных путей развития.

Стратегия перманентной самоидентификации (или дрейфа идентичности по В. А. Тишкову [19]), позволяющая во всех фракталах онтогенеза сохранять актуальное восприятие своей личной идентичности при изменении социальной. Так же как дефицит кальция в организме может приводить к остеопорозу и разрушению скелета, так и внутренний нравственно-ценностный каркас личности формируется смыслообразующими ментальности и скелетирует идентичность.

Это позволяет сохранять критичность и взвешенность оценок калейдоскопически меняющейся картины реальности: с привычно-нормативными аномией и перmissивностью; галолирующей растущей

деморализацией и дегуманизацией, погружающегося в системный цивилизационный кризис мира; с необратимо разрушаемыми национально-патриархальными решетками этических обычаев и традиций, как ментальных матриц цивилизационного разнообразия, подменяемых ритуальной спектаклизацией и играллизацией, симуляцией и симулякрами, кентавризмами и антиномиями. Выдерживать такое «безумное очарование» кризисной реальности под пафосные административные экстазы саморазрушительного импортозамещения, позволяет только надежный идентификационный скелет МИ, сотканный из традиционных гуманистических представлений и ценностей, инструментов и техник системной биопсихосоциодуховной оценки нормы и патологии.

Так же как любовь продолжается вечно или хотя бы долго, лишь каждый день начинаясь сначала, так и МИ личности сохраняется лишь в постоянном обновлении идентичности в ходе реальной созидательной деятельности. Ведь даже самые правильные прививки добра, не говоря уж о божественных заповедях, невозможно сделать в детстве сразу и на всю оставшуюся жизнь...

Не случайно именно эта стратегия в существенной мере проявляется в неуклонно растущей субпопуляции «верующих без религии», отказывающихся от любых посредников в своем общении с Богом. Эту тенденцию предсказал еще Виктор Франкл [39] в интервью американскому журналу «Тайм», где он отметил, что: «Мы движемся не к универсальной, а к личной, глубочайшим образом персонализированной религиозности, с помощью которой каждый сможет общаться с Богом на своем собственном, личном и интимном языке». Однако при этом степень и глубина личностного этического самоопределения и автономизации рискует превратиться в очередную ментальную яму-ловушку в ситуации галолирующей растущей интернет-глобализации, облегчающей буквально моментальный и эффективный доступ к сознанию пользователей.

Именно поэтому «ноосферный резильянс», аккумулирующий потенциал цивилизационного МИ, должен обеспечиваться адаптивным инжинирингом и менеджментом сетевых и, в идеале, прозрачных служб ментального здоровья, которые до недавнего времени функционировали во всех странах только и исключительно внутри систем национальной безопасности.

Выделенная стратегия позволяет в существенной мере нейтрализовать или хотя бы уравновесить механизмы анонимности и деструкции идентичности в развитии ментальных и асоциальных эпидемий [9].

Стратегия асимметричной когерентности состоит в системности и целостности восприятия ценностей

и смыслов, пространства и времени реального и виртуального мира при безусловном приоритете первого. Название этой стратегии связано с одним из базовых принципов космологии — барионной асимметрией Вселенной, состоящей в наблюдаемом преобладании в ее видимой части вещества над антивеществом.

Сегодня в привычно-повседневной ситуации инжиниринга и менеджмента глобального (ноосферного) сознания виртуальными инструментами и техниками, человечество незаметно затягивается в гигантскую черную дыру или *ментальную ловушку инверсии реальности*. В самом деле, ТВ и Интернет практически убедили мир, что реально только то, что нам говорят и показывают, и без чего мы завтра просто не сможем жить.

Масштабы и темпы роста компьютерной и интернет-зависимости становятся фактором, угрожающим МБ и требующим защиты общественного сознания в виде усиления МИ.

Стратегия полимодального (кросс-, транс-, интерактивного и т. п.) резонанса актуализирована сингулярно-кризисной ситуацией тектонического цивилизационного сдвига, исчерпавшего традиционные ресурсы мирового уклада. Эта стратегия состоит в темпо-ритмологическом фокусировании и самонастройке МИ на оперативное прогнозирование и нелинейное реагирование на вызовы и угрозы, пропорционально мобилизующие ресурсы и регистры защиты. Пассивное наблюдение и выжидание с наивной надеждой выжить в крайней хате или даже в суперзащищенном дворце, как ментальной мышеловке с очень экзотическими нефте-газовыми иллюзиями, безвозвратно обрекает на повторение катастрофы Российской империи. Тогда точно так же все, способные думать, понимали и говорили о неизбежности краха, но по большому счету ничего не делали. Утешаться в очередной раз образом барахтающейся в санкционном молоке мухи, надеющейся превратить его в масло импортозамещения, просто наивно. Необходимы объединяющие и вдохновляющие, созидательно и технологически мобилизующие программы национальной обороны и стратегического развития.

Стратегия многомерной зеркальности сознания состоит в дозированном и избирательном прохождении через ментальную линзу сознания образов и смыслов окружающего и внутреннего мира человека. МИ можно сравнить с защитным слоем такой оптики, создающим зеркальный эффект. При этом мыслеформы зазеркалья бессознательного столь же значимы для индивидуального сознания, как и вызовы внешнего мира. Обеспечивающие ментальную репрезентацию зеркальные нейроны головного мозга могут быть обозначены как клетки ментальной иммунокомпетентно-

сти. Ментальная иммуномодуляция состоит в регуляции и настройке зеркальной многомерной оптики интерфейса сознания. Инструментально-методологические вопросы уже были описаны нами в синергетической технологической платформе ментальной медицины, миссией которой является инжиниринг и менеджмент сознания и здоровья [9]. Предложенный подход в равной мере реализуем как на клинических моделях индивидуального сознания, так и на эпидемических моделях общественного сознания, отражающегося в «ноосферном зеркале» [4].

Например, если в Средние века сотни тысяч крестоносцев, вовлеченных в социальную эпидемию борьбы с мусульманством за спасение гроба Господня, отправлялись в Африку и Палестину, то сегодня развивается рикошетно-зеркальная миграционная пандемия из буквально выжженных Западом мусульманских стран в благословенную Европу как Мекку Потребления. Клинически это выглядит как эпидемическая модель стокгольмского синдрома. Не случайно Швеция столь популярна у беженцев, не ведающих о своей бессознательной привязанности к антитеррористам, уничтожившим их страны...

Что характерно, недавняя «арабская весна», так же как и первый крестовый поход в XI веке, началась с Туниса, как рецептора и акцептора популяционного и транскультурального, эпидемического и самоубийственного взаимодействия.

Если мусульманский мир смог 200 лет выдерживать активную фазу католических крестовых походов, то ответ на почти демагогический вопрос — хватит ли Европе ментального здоровья и экономических ресурсов выдержать мусульманскую рикошетную взрывную волну от (как выясняется) самоубийственных НАТОвских бомбардировок? — становится совсем не очевидным. Но очевидна саморазрушающая ЕС деструктивная социальная эпидемия всепроникающей и ионизирующей европейское сознание исламизации. Воистину, почти по пословице: «Что для сирийца миграция, а для русского санкция, то для немца смерть...».

Террористическая атака ИГ в Париже (ноябрь 2015 г.) явилась лишь диатезом завтрашней вероятной террористической пандемии, угрожающей взорвать ЕС. Любые по форме ответные антитеррористические действия ЕС по сути оказываются саморазрушительными для самой Европы, уже критично инфильтрированной ИГ-миграцией. Необходимо вслед за сингулярно происходящей сменой технологического уклада, менять цивилизационную парадигму развития, усиливая социально-гуманистические основы жизнеобеспечения. Ведь и СПИД, по большому счету, начинается не с ВИЧ-инфицирования, а с при-

обретенного иммунодефицита, приводящего к усилению риска любого заражения и самоуничтожения.

В этом отношении показательно (август 2015) очередное противостояние на Корейском полуострове, когда на «громкоговорящие» ментальные атаки южан из XXI века, северяне асимметрично отвечали артиллерийскими залпами из XX века. Постановщики самого продолжительного на сегодня депривационно-санкционного эксперимента снова продемонстрировали всему миру, что защита в принципе возможна без развития, но победа — никогда. Это особенно актуально для РФ, которой многие оппоненты пророчат северокорейскую траекторию судьбы, с полным воспроизводством саморазрушительных сценариев еще не всеми забытой жизни за советским железным занавесом.

Именно поэтому **мобилизационная стратегия для современной России становится безальтернативной**, требуя для обеспечения МБ актуализации ресурсов МИ и регистров МР. Это тем более актуально, так как гибридные войны практически перестали быть заметными в жесточайшим образом конкурентно воюющем за ресурсы гибридном же мире. Показательно, что всесторонне самоубийственный украинский фронт стал мировым событием во многом как генерализация опыта «успешного» корейского зеркального популяционного эксперимента. При этом сторона, обреченная на жизнь в цивилизационном зазеркалье уже давно объявлена. Вот только не разбить бы само «ноосферное зеркало» как кристаллизованное (по К. Г. Юнгу) во всемирной паутине глобальное сознание. Да и сказать завтра с уверенностью, кто и на кого смотрит и где отражение, а главное — с какой стороны реальность — будет непросто.

Ведь у гибридной войны нет ни боевых, ни трудовых фронтов — все ресурсы и инструменты жизнеобеспечения стали оружием. И поэтому продолжать ждать, что когда надо Родина-мать позовет, это наивная беспечность. В планетарных катаклизмах сингулярной эпохи только абсолютно случайно выжившие с тяжелейшим постапокалипсическим синдромом могут слабоумно подозревать себя победителями...

Приведенные интегральные стратегии обеспечения МБ и развития МИ — это всего лишь небольшая иллюстрация пока все еще не востребованных ресурсов синергетической технологической платформы ментальной медицины и экологии, ментальной эпидемиологии и превентологии, практически воплощенных в работе многочисленных, но не скоординированных служб ментального здоровья: медицинских и психологических, социологических и педагогических, правовых и корпоративных. **Жизненно необходимым становится прорыв в новое системное и надведомственное качество работы.**

Тем более что цивилизационные сингулярно-глобализационные тренды сотканы из категориально исключительно ветвистого дерева интернационализации и информатизации, стереотипизации и унификации, интеграции и дифференциации, трансгендеризации (феминизации мужчин и омушествования женщин) и пандемии миграции, генерализации ментальных и асоциальных эпидемий и т. д. **Все это требует новых инструментов и ресурсов, надведомственной организационно-функциональной структуры и синергетической методологии работы по обеспечению ментальной национальной безопасности.**

Литература

1. Беляков Н. А. Головной мозг как мишень для ВИЧ. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 48 с.
2. Журавлев А. Л., Тарабрина Н. В. Психологическая безопасность: на пути к комплексным, междисциплинарным исследованиям // Проблемы психологической безопасности. — М.: Изд-во «ИП РАН», 2012. — С. 5–21.
3. Черешнев В. А., Расторгуев В. П., Сидоров П. И. и др. Экология человека в изменяющемся мире. — 2-е изд. — Екатеринбург: УрО РАН, 2008. — 570 с.
4. Sidorov P. I. Mental terrorism of Hibrid Wars and Defense Synergetics // Handbook Surveillance Systems and National Security of the 21st Century: New Developments. — NY: NOVA Science Publishers, 2015. — P. 166–189.
5. Sidorov P. I. From bullying to pandemy of terrorism: synergetic bio-psycho-socio-spiritual methodology of Mental health protection // Handbook on Bullying: Prevalence, Psychological impacts and intervention Strategies. — NY: NOVA Science Publishers, 2014. — P. 177–214.
6. Engel G. L. Biopsychosocial model and medical education: who are to be the teacher? // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 306. — P. 802–805.
7. Мелехов Д. Е. Психиатрия и проблемы духовной жизни // Русское возрождение. — №№ 46–49. — С. 1989–1990.
8. Кошубинский А. П. и др. Холистический диагностический подход в психиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — Т. 24, № 1. — С. 65–69.
9. Sidorov P. I. From mental epidemics to terrorism pandemic: synergetic bio-psycho-socio-spiritual methodology of public conscience protection // Handbook «Focus on Terrorism». NY: NOVA Science Publishers, 2015. — P. 182–221.
10. Кормочи Е. А. Глобальные вызовы современного человечества // Новый взгляд. Международный научный вестник. — 2015. — № 8. — С. 191–200.

11. *Кравцов Д. И.* Сущность глобализационного давления современности: социально-философские аспекты проблемы // Журнал Сибирского федерального университета. Серия: гуманитарные науки. — 2015. — Т. 8, № 6.
12. *Андреев И. Л.* Этнокультуральный иммунитет как социальный мотиватор ритуального ухода из жизни: африканский прецедент // Психическое здоровье. — 2015. — № 3. — С. 68–79.
13. *Режабек Б. Г., Учение В. И.* Вернадского о Ноосфере и поиск пути выхода из глобальных кризисов // Век глобализации. — 2008. — № 1. — С. 161.
14. *Ворона А. А., Сыркин Л. Д., Усов В. Н.* Психосемантическая диагностика профессиональной пригодности летного состава // Военно-медицинский журнал. — 2015. — № 4. — С. 50–56.
15. *Буркова Л. В.* Механизмы формирования нравственного иммунитета у дошкольников // Педагогика (Киев). — 2013. — № 3. — С. 22–27.
16. *Сидоров П. И.* Психический терроризм — нелетальное оружие массового поражения // Российский психиатрический журнал. — 2005. — № 3. — С. 28–34.
17. *Горшков М. К.* Проблемы национальной безопасности в информационном обществе // Власть. — 2014. — № 11. — С. 8–12.
18. *Дробижева Л. М.* Государственно-гражданская идентичность и межэтническое согласие: теоретические и социально-практические проблемы // Власть. — 2014. — № 11. — С. 12–16.
19. *Тишков В. А.* Российский народ: история и смысл национального самосознания. — М.: Наука, 2013. — 649 с.
20. *Штомпка П.* Культурная травма в посткоммунистическом обществе (статья вторая) // Социологические исследования. — 2001. — № 2. — С. 3–12.
21. *Жапуев Э. А.* Социальный иммунитет как предмет социологического исследования: концептуализация понятия // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. — 2013. — №2. — С. 46–50.
22. *Дубровский Д. И.* Современное массовое сознание и будущее земной цивилизации // Социальные и гуманитарные науки на Дальнем Востоке. — 2013. — № 1 (37). — С. 78–83.
23. *Московичи С.* Век толп. Исторический трактат по психологии масс. — М.: Центр психологии и психотерапии, 1998. — 480 с.
24. *Мазуренко И. В.* Национально-культурная идентичность в условиях глобализации: социально-философский анализ: дисс....канд. филос. наук: по спец. 09.00.11. — М., 2009. — 176 с.
25. *Эриксон Э.* Идентичность: юность и кризис. — М.: Прогресс, 1996. — 344 с.
26. *Степин В. С.* Перелом в цивилизационном развитии. Точки роста новых ценностей // Глобальное будущее 2045. Конвергентные технологии (НБИКС) и трансгуманистическая эволюция / под ред. проф. Д. И. Дубровского. — М.: ООО «Изд-во МБА», 2013. — С. 10–25.
27. *Халезова Н. Б., Незнанов Н. Г., Беляков Н. А.* ВИЧ-инфекция и психические расстройства: современный взгляд на проблему // Медицинский академический журнал. — 2014. — Т. 14, № 3. — С. 14–32.
28. *Bing E. C. et al.* Psychiatric Disorders and Drug Use Among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States // Arch. Gen. Psychiatry. — 2001. — Vol. 58. — P. 721–728.
29. *Зобов Р. А., Матвеев А. М., Сугакова Л. И.* Проблема здоровья человека в современном обществе (из истории методологического семинара НИИКСИ СПбГУ) // Российское общество: проблемы социального согласия и развития. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2014. — С. 233–240.
30. *Ревягин А. В., Бойко О. А., Жайворонок А. В., Теохарова А. К.* Обеспечение криминологической безопасности личности // Психопедагогика в правоохранительных органах. — 2014. — № 2 (57). — С. 54–57.
31. *Дубнякова А. И.* Образ сотрудника полиции в сознании граждан // Психопедагогика в правоохранительных органах. — 2013. — № 4 (55). — С. 19–21.
32. *Андреев А. Л.* Ценностные и мировоззренческие аспекты социального неравенства // Социологические исследования. — 2007. — № 9.
33. *Горшков М. К.* Россия: двадцать лет спустя (некоторые аспекты социологического анализа реформирования общества) // Власть. — 2011. — № 12. — С. 19.
34. *Савенко Ю. С.* «Война или Здоровье?» К 15-летию энциклопедического издания финских коллег // Независимый психиатрический журнал. — 2015. — № 1. — С. 6–8.
35. *Юревич А. В.* Психологическое состояние современного российского общества: новые оценки // Вопросы психологии. — 2015. — № 2. — С. 32–45.
36. *Константинова Л. В., Константинов С. А.* Социальная справедливость в российском интерьере // Власть. — 2012. — № 5. — С. 98.
37. Национальная идея России: в 6 т. — Т. II. — М.: Научный эксперт, 2012.
38. *Бердяев Н. А.* Истоки и смысл русского коммунизма. — М.: Наука, 1990. — 224 с.
39. *Франкл В.* Человек в поисках смысла. — М.: Прогресс, 1990. — 368 с.

Поступила в редакцию: 17.11.2015 г.

Контакт: Сидоров Павел Иванович, pavelsidorov13@gmail.com

Сведения об авторе:

Сидоров Павел Иванович — академик РАН, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, 163001, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. email: pavelsidorov13@gmail.com.

УДК 10(09)4

НАГОТА В ЗЕРКАЛЕ МИРА

Гр. Г. Хубулава

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

NUDITY IN THE MIRROR OF THE WORLD

G. G. Khubulava

St. Petersburg State University, Russia

© Гр. Г. Хубулава, 2015 г.

Обнаженное тело как часть и зеркало мира в европейской культуре обретает одновременно ореол запретности и первичного объекта культуры в момент «грехопадения» — осознания своей наготы и наготы другого. Нагота больного в глазах врача утрачивает гендерные и сексуальные дефиниции, превращаясь в объект исследования.

Ключевые слова: нагота, стыд, юродство, врач, больной, эксгибиционизм, вуайеризм.

Nudity as part and mirror of the world, in European culture becomes both a halo forbidden and primary object of culture at the time of «original sin» — awareness of their nakedness and nudity another. Nudity in the patient's body loses eye doctors gender and sexual definition, becoming the object of study.

Key words: nudity, shame and folly, the doctor, the patient, exhibitionism, voyeurism.

Нагота интересна уже хотя бы тем, что сопровождает нас всегда и всюду: с детства, в стенах музея, на приеме врача, на брачном ложе, на столе патологоанатома.

Мы постараемся совершить обзор феномена наготы в культуре, медицине, искусстве. Если речь идет о нашей собственной наготе, мы нередко испытываем чувство стыда.

«Чего стыдятся в наготе? — спрашивал Максимилиан Волошин. — Не форм тела — одежда их подчеркивает; трико уже никого не шокирует. По ту сторону кожи анатомический препарат, мускул, кость, скелет могут вызвать ужас, но не стыд. Никто не станет стесняться показать свою фотографию при помощи рентгеновских лучей» [1].

Христианское отношение к наготе традиционно было двойственным. С одной стороны, мы унаследовали от христианства (и авраамистики в целом) представления о греховности, «непристойности» телесного. Нагота Адама и Евы была символом их грехопадения — отпадения человека от райского единства с Творцом. «И открылись глаза у них обоих, и узнали они, что наги, и сшили смоковые листья, и сделали себе опоясания».

Такое «открытие очей» весьма специфически понимается Морисом Мерло Понти: «собственно человеческий (культурный) мир возникает в тот момент, когда складывается система „я — другой“, когда между сознанием и телом „Я“ и сознанием и телом „другого“ появляется внутреннее отноше-

ние, когда „другой“ выступает не как „фрагмент мира“, а как видение мира и носитель поведения; тело „другого“ является первичным культурным объектом» [2].

Хотя прежде «Адам и жена его были наги и не стыдились» (Быт. 3; 2–7). Отметим для себя, что нагота первых людей до их грехопадения и после — не одинакова. Нагота в раю, райская нагота, как первоначальный замысел Творца о естестве твари — это нетронутость человека миром, чистота Адама и Евы. При сотворении Адам имел «тело душевное» (I Кор. 15, 44) и назывался «Адам афар» (в Синодальном переводе «человек из праха» — Быт. 2, 7).

Роль обнаженного тела, воспринимаемая современной феноменологией как роль «зеркала мира», удивительно близка идее о твари, как образе и подобии Творца: «Являясь продолжением мира, состоя из той же плоти, что и мир, будучи вплетенным в ткань мира, тело вместе с тем является „мерой всего“, „универсальным измерителем“.

Даже в первичном восприятии, где восприятие и опыт собственно тела взаимопроникают друг в друга, тело осуществляет свою функцию субъекта — оно выступает „дифференцированным единством“, благодаря чему спонтанное восприятие („чувственно воспринимаемый хаос“) обретает целостность. Тело использует свои собственные части для символического выражения мира, именно благодаря телу человек вторгается в мир, понимает его и дает ему значения. Видит не глаз и не душа,

а тело как открытая целостность» [2]. — Эти слова будто бы сказаны о до греховной наготы.

Детскость и отданность Богу — это одно и то же. Будьте как дети, чтобы войти в царствие небесное. Потому и нагота детей и с точки зрения детей — не грех. Чистому — все чисто, — сказал об этом состоянии Апостол Павел в Послании к Коринфянам.

Однако связь с миром разрушается, и нагота после грехопадения — стыдливая беспомощность воли, нарушившей Завет Божий, и страх (как и при всяком поступке) невозможности обратить последствия.

«Свет, облакавший прародителей до грехопадения, исчез, и они узрели свою беспомощность. Духовные их очи стали закрываться, а открываться — видение материального мира, в который они, „нагие“, и были изгнаны» [3].

Так же на ум приходит тот факт, что на фреске «Смерть Адама» Пьетра Делла Франческо Адам старик вновь изображен нагим, сидящим у ног потомков. Это, вероятно, является знаком его беспомощности перед грядущей смертью.

Этот страх беспомощности и заставляет монотеистические религии табуировать обнажение.

«Наготы своей не открывай не перед кем из ближних. Наготы отца твоего и наготы матери твоей не открывай. Она мать твоя, не открывай наготы ее. Наготы жены отца твоего не открывай; это нагота отца твоего» (Левит 18:7, 8). Этого требует древне иудейское подобие уголовного кодекса — Левит. Здесь не зря названы родные. Вспомним, что дочери Лота, напоив отца, «сочетаются с ним», согрешив ради продолжения рода. Нагота воспринимается как срам в случае со спящим Ноем и как наказание в случае с пленным народом Израиля, который вавилоняне заставили, «идти пред всеми, не прикрыв чресел своих».

Итак, приходится признать, что само восприятие и взаимовосприятие берет исток в осознании наготы.

Английский искусствовед Кеннет Кларк сформулировал разницу между *nakedness* и *nudity* (которые в нашем языке соответствуют по смыслу понятиям «раздетый» и «нагой»): «В первом случае это тело, еще хранящее следы одежд, то есть раздетое (тогда как в принципе ему подобает быть одетым). Это обнаженность, подразумевающая нарушение общественных условностей. А во втором — это нагота без печати одежд, без печати греха. Она самодостаточна — как нагота античных статуй» [4].

В античности нагота понимается как естественный природный предикатив, связующий людей с антропоморфными богами олимпийцами. «Одежда богов — нагота», — кратко и емко резюмирует Платон. Аристотель при этом свидетельствует о куда

более утилитарных, медицинских функциях обнажения в античном обществе. Каждый странник посещающий полис обязан был, прежде всего, пройти через термы — общественные бани, где и проходила дезинфекция. Особое, отстраненное и при том крайне пристальное отношение к нагому телу со стороны врача демонстрирует Гиппократ: «Прежде иного, имеешь обязанность беспристрастно обозреть и касаниями изучить нагое тело стоящего перед тобой, не само только снаружи, но во всех складках его и отверстиях, дабы ничто не утаилось от тебя. Однако не дай себе показать больному ни страха, ни вожделения, ни брезгливости, ибо, как и перед болезнью, перед врачом все равны».

Несмотря на то, что эти слова цитируются Парацельсом, и, следовательно, мы не можем быть уверены в их «античности», само руководство показывает типично медицинское отношение к нагому телу, как к объекту обследования. А к объекту должно относиться отстраненно, но внимательно.

Нагота больного в сочетании со специальной одеждой врача (маска и халат) делает сущностную дистанцию между больным и врачом еще более значительной. Если постороннее тело вообще — другой, то асексуальная нагота пациента, выступающая символом инаковости и незащитности перед властью недугом и врачом, — есть другой вдвойне.

«Обнаженное тело, лежащее перед врачом и утратившее в условиях сегрегации „больничного режима“ всякие признаки гендерной социальной и даже сексуальной дефиниции, становится отнюдь не настоящим телом, а лишенным телесности объектом врачебной манипуляции. Венчает это обезличивание тел тот простой факт, что, находясь в морге, до дня похорон тело пациента становится материальным имуществом лечебного учреждения» [5].

В большинстве западных клиник специальной одеждой пациента является легкий, полупрозрачный халат.

Находясь в отделении интенсивной терапии, больной зачастую остается обнаженным, но эта нагота страдающего, опять таки нагота Объекта, лишнего гендерно сексуальных признаков. Больному, находящемуся на грани жизни и смерти (как в раю), безразлична и своя, и чужая нагота.

Уподобление болящего мученику, желаем мы того или нет, заставляет нас говорить о двух важнейших вещах: чуме и юродстве.

Заболевание, стоившее жизни двум третям населения Европы, просто заставляло одних обнажаться перед врачом, других же — еще плотнее запахивать одежды, в страхе быть уличенными в заразе и изгнанными прочь. Как бы то ни было, близость смерти

порождает в западной Европе не только обыкновение обнажаться на приеме у врача, но и невиданное прежде течение флагеллантов — монахов, бичующих свои обнаженные тела на городских улицах.

Флагелланство являет собою особую форму юродства, но говорить о наготе юродивого приходится как об отдельном ни на что не похожем феномене. Обнажаясь, юродивый надевает «белая ризы нетленной жизни». Нагота его символизирует и первоначальную наготу Адама, и близость человека к смерти («Наг вышел я из чрева матери моей, наг и возвращусь туда») и обличение юродивым притворства, царящего в отвергаемом «Христа ради» «внешнем мире», где люди одеждами пытаются скрыть грехи и лицемерие.

«Голое тело больше всего страдает от зимнего холода и от летнего зноя, а это должно свидетельствовать о презрении к тленной плоти. Поэтому не случайно, что действие в житиях русских юродивых (в отличие от византийских) протекает большей частью зимой... Нагота, вот одна из важнейших черт юродства. Решив юродствовать, человек первым делом оголяется. Василий Великий, Савва Новый и другие известнейшие юродивые не носили одежды...» [6].

Обнажение юродивого так же своеобразно стирает гендерные границы, самовольно избавляя свое естество от страха публично предстать обнаженным. Так, обнаженное тело, будучи обнаженным слишком долго, теряет признаки плотского и, как это ни странно, преобразуется в то же самое «духовное тело», каким являлся Адам.

Волей-неволей вспоминается Микеланджело, вынужденный задрапировать обнаженные тела грешников, низвергаемых в геенну на фреске «Страшный суд». Таков был строжайший приказ понтифика, которого нагота телесная смутила больше правдоподобности страданий несчастных.

При этом эротизм, к слову сказать, выражается больше «в возможности сокрытого», распалюющей наше воображение, чем «в откровенности явленного...».

«Тело загадочно: оно, без сомнения, часть мира, но — странным образом — и средоточие безусловного желанья сблизиться с другим...» [2].

Это является одной из причин того, что тело, представшее взору врача во всей «откровенности явленного», как и тело юродивого, начисто лишено эротической коннотации.

Непохожесть, открывшаяся в чужой обнаженности, вынуждает нас осознать и познавать себя. Именно в образе другого коренится исток нашей собственной сексуальности.

«Большое зеркало находилось в скрытом от его глаз углу комнаты, и, если голая мать подходила

к зеркалу слишком близко, подглядывать за ней становилось трудно. Тело тридцатитрехлетней женщины, регулярно посещавшей теннисный клуб, было все еще стройным и красивым. Обычно перед сном она с головы до ног натиралась духами, а иногда усаживалась на пол перед зеркалом и, уставившись в него рассеянным взглядом, сидела неподвижно, распространяя вокруг аромат духов, такой сильный, что слышно было даже Нобору. В такие моменты Нобору холодел, принимая за кровь алый лак ее ногтей. Впервые в жизни он так внимательно рассматривал женское тело. Плечи спускались плавной береговой излучиной, шею и руки покрывал легкий загар, а от основания груди начинались словно светящиеся изнутри белые плодородные поля теплой плоти. Мягкий скос, достигая груди, резко вздымался. Если помять его руками, пурпурные соски поднимались навстречу друг другу. Чуть заметно дышащий живот. Растяжки. О них Нобору вычитал в пыльном красном томе, стоящем на высокой — не дотянуться — полке в отцовской библиотеке. А потом Нобору увидел и те черные земли. Их никак не получалось рассмотреть, у него даже глаза разболелись от напряжения... Он припомнил множество скабрезных слов, но и с помощью слов ему никак не удавалось проникнуть воображением в темные заросли. Наверно, его приятели правы и там ничего нет. Просто — дыра в теле. Ничего, кроме пустоты. Интересно, она как-нибудь связана с пустотой его собственного мира?» [7].

Приходится вспомнить и героя Джойса Леопольда Блума, отправившегося в музей только для того, чтобы сравнить пропорции античных статуй и «зад собственной жены» [8].

Человек, сознающий пропасть между собственной и чужой наготой, рискует впасть в две опасные крайности: вуайеризм и эксгибиционизм.

Вуайеризм (фр. *voyeurisme* от фр. *voir* — видеть или визионизм) — сексуальная девиация, характеризующаяся побуждением подглядывать за занимающимися сексом людьми или «интимными» процессами: раздевание, мочеиспускание.

Вуайер (вуайерист) — человек, который этим занимается. Вуайеризм в большинстве случаев связан с тайным наблюдением за человеком.

В случае если вуайеризм вызывается не естественным стремлением к новым впечатлениям, а является навязчивым состоянием, вытесняет другие формы половой жизни, он признается заболеванием, относящимся к категории расстройств сексуального предпочтения [9].

Предание, известное нам по ветхозаветной книге пророка Даниила как Сусанна и старцы, является

еще одним «наглядным» (простите за тавтологию) примером вуайеризма.

Сусанна (Шошанна) была дочерью Хелкия и женой Иоакима. Сказание говорит о том, как во время вавилонского пленения (с 598 по 539 до н. э.) одна прекрасная еврейка была ложно обвинена двумя высокопоставленными развратными старцами, подсматривавшими за ней. Предположительно, двое этих старцев были еврейскими старейшинами.

Однажды она купалась в своем саду, отослав прочь своих служанок. В это время за ней принялись подглядывать два старца, уже некоторое время имевшие подобную привычку: «Оба они были уязвлены похотью к ней, но не открывали друг другу боли своей, потому что стыдились объявить о вожделении своем, что хотели совокупиться с нею. И они прилежно сторожили каждый день, чтобы видеть ее».

Когда, вымывшись, женщина собралась идти домой, они остановили ее и принялись домогаться, утверждая, что, если она не согласится на их домогательства, они обвинят ее в прелюбодеянии и скажут, что в саду у нее было свидание с молодым любовником.

Она пренебрегает их шантажом: «Тогда застонала Сусанна и сказала: тесно мне отовсюду; ибо, если я сделаю это, смерть мне, а если не сделаю, то не избегну от рук ваших. Лучше для меня не сделать этого и впасть в руки ваши, нежели согрешить пред Господом». Она начинает кричать, прибегают люди, и сбитые с толку старцы осуществляют свою угрозу. Сусанну арестовывают, и ей грозит смерть за прелюбодеяние, причем женщина клянется, что ни в чем не виновата. В это время в процесс вмешивается юноша по имени Даниил (будущий пророк Даниил), которому Бог открыл, что она говорит правду. Юноша разделяет обоих свидетелей и допрашивает их по отдельности, подвергая перекрестному допросу. Поскольку ни один из них не знает, что именно сказал другой, они ошибаются в деталях — дают различные показания по поводу дерева, под которым Сусанна якобы встретила со своим любовником.

Разница в показаниях обоих старцев становится очевидной для всех присутствующих.

Старцев осуждают на смерть как лжесвидетелей «по закону Моисея» (ср. Втор. 19:18–21), а добродетельная Сусанна торжествует.

Экспозиционизм (лат. *exhibeo* — выставлять, показывать) — форма отклоняющегося сексуального поведения, когда сексуальное удовлетворение достигается путем демонстрации половых органов незнакомым лицам, обычно противоположного пола, а также в публичных местах. Как правило, экспозиционист не рассчитывает на продолжение контакта или завязывание отношений. Демонстрация половых

органов нередко сопровождается половым возбуждением и мастурбацией.

Различают ложный и истинный экспозиционизм. При ложном экспозиционизме обнажение является хулиганским действием. При истинном экспозиционизме, который является заболеванием, относящимся к расстройствам сексуального предпочтения. Акт истинного экспозиционизма совершается импульсивно, в состоянии суженного сознания, ему предшествуют такие явления, как раздражительность, тревожность, появление интенсивных сексуальных фантазий. Для истинного экспозициониста противостоять стремлению к обнажению нередко оказывается невозможным [9].

«Я предпринимаю дело беспримерное... — Я создан иначе, чем ктонибудь из виденных мною, осмеливаюсь думать, что я не похож и на кого на свете... Пусть трубный глас Страшного суда раздастся когда угодно, — я предстану перед Верховным судьей с этой книгой в руках... С одинаковой откровенностью рассказал я о хорошем и о дурном. Дурного ничего не утаил, хорошего ничего не прибавил... Может быть, мне случалось выдавать за правду то, что мне казалось правдой, но никогда не выдавал я за правду заведомую ложь. Я показал себя таким, презренным и низким, когда им был, добрым, благородным, возвышенным, когда был им. Я обнажил всю свою душу и показал ее такую, какую ты видел ее сам, всемогущий. Собери вокруг меня неисчислимую толпу подобных мне: пусть они слушают мою исповедь, пусть краснеют за мою низость, пусть сокрушаются о моих злополучиях. Пусть каждый из них у подножия твоего престола в свою очередь с такой же искренностью раскроет сердце свое, и пусть потом хоть один из них, если осмелится, скажет тебе: „Я был лучше этого человека“» [10], — так начинает свою «Исповедь», страдавший экспозиционизмом Жан Жак Руссо.

Мишель Фуко описал особенности болезни Руссо куда нарочитей и безжалостней его самого: «В своем трактате Руссо признает, что он гомосексуалист, мазохист, а эрекция появляется лишь после пары тумачков, а та коровница, полоумная, с которой он сожительствовал, делала детей от прохожих, а не от него. Экспонент и экспозиционист, это одно и то же. Экспозиционист Руссо, стоя у окна, демонстрировал свой член проходящим мимо детям, за что не раз избивался их родителями. Клептоман, воровал и врал, за это тоже били. Страдал сперматореей, это произвольное истечение семени. Вывод, если в штанах сырость, лицо в синяках, значит перед вами гуманист и философ. Ну а после сорока лет жизни врачи признали Жака Руссо хроническим параноиком. Эта пол-

ная сарказма, полусумасшедшая личность состояла в переписке с некоторыми монархами Европы» [11].

Истинный эксгибиционизм может проявляться в связи с эмоциональными нарушениями, периоды приступов эксгибиционизма перемежаются с длительными периодами нормального поведения.

Отдельной формой эксгибиционизма является кандаулезизм — стремление к демонстрации другим лицам своего обнаженного сексуального партнера или сексуальных действий с ним.

Говоря о наготы, мы не можем не сказать об одежде. Одежда — это не просто «опоясання» Адама. Одежда дает иллюзию непохожести. Это «сменная кожа», иллюзия Другого, объясняющая неловкость дам, одевших одинаковые платья.

Еще одним аргументом в пользу тела как другого, является непринятие нами его недостатков. Мы стесняемся шрамов, рубцов, родинок, полноты или худобы, не ассоциируя свое нагое тело со своим Я.

«Человеческое тело — это система анатомических различий. Дефект, даже случайный, вызывает у нас тревогу, потому что создает впечатление подрывающей системную стабильность динамики. Этот дефект сам по себе представляется угрозой для системы. Мы хотим его изолировать, но не можем: он вносит возмущение в соседние различия, которые становятся монструозными и низвергаются, сталкиваются, смешиваются вплоть до полного исчезновения. Внесистемное различие внушает ужас, потому что напоминает об истине этой системы — об ее относительности, бренности, смертности» [12].

Но к чему мы могли бы отнести обнажение натурщика перед художником и «подглядывание» за изображенным на холсте нагим телом? Вуайеризм? Эксгибиционизм? Ни то и ни другое.

Живопись — это событие, входящее в мир сквозь строгие пространственные рамки и призванное вызывать эмоции. Живопись — это искусство, и потому она никогда не изображает реальность (вне зависимости от степени реалистичности изображения), живопись — это отражение взгляда художника на реальность.

Приняв это утверждение, мы вынуждены признать, что и нагота в живописи не является чем то сопоставимым с повседневной или больничной наготой. Возмущение современников вызывали такие полотна, как «Урок в анатомическом театре» (обнаженное тело мертвеца и его препарированная рука) и «Завтрак на траве» (обнаженная дама в соседстве одетых мужчин). Однако, указывая с негодованием на полотно, как и споря с юродивым, зритель факти-

чески тычет пальцем в зеркало, испугавшись отраженной там собственной неприкрытой наготы. Тело предстает в качестве активного субъекта и объекта бытия, непосредственного двигателя экзистенции. «Человеческое тело не просто присутствует в мире наряду с другими объектами, а благодаря способности к нацеленному движению оно присоединяется к миру; потребности и желания человека, выраженные в экспрессивных жестах, вписывают в мир направления, обозначают фигуры, словом, создают значения. Так тело проектирует вокруг себя мир культуры» [2]. В живописи эта «проекция культуры», пожалуй, выражена в абсолютной полноте, поскольку «как в литературе слова больше отражают пишущего, чем им написанное, так и в живописи, образ в большей степени несет на себе черты изображавшего, а не изображенного» (Жак Лакан).

А сколько шума при этом уже в XX веке наделало полотно Густава Курбе из-за одной анатомической подробности. История «L'origine du monde» (в русских переводах «Начало мира», «Происхождение мира» и даже «Рождение мира») не менее скандальна, чем жизнь ее создателя. Достаточно сказать, что, будучи написанной в 1866 году, она впервые была открыта для широкой публики только в 1936 году. На картине реалистично и анатомически точно изображена вагина.

Анатомизм полотна Курбе выводит его из области искусства скорее в область естества. Не вызывающая ни тени эротического отклика демонстрация гениталий привлекала и шокировала зрителей своей запретностью, тем самым отводя телесности и наготы второстепенную роль.

Попробуем подвести некоторую черту.

Обнаженное тело как часть и зеркало мира в европейской культуре обретает одновременно ореол запретности и первичного объекта культуры в момент «грехопадения» — осознания своей наготы и наготы другого.

Нагота античная, являясь признаком божественности, служит вместе с тем и весьма обыденным целям.

Нагота юродивых, как и нагота в живописи, остается тем зеркалом мира, каковым служила нагота до грехопадения.

Непринятие обнаженного тела как Другого может привести к патологии, болезненной тяге к обнажению или подглядыванию.

Нагота тела больного утрачивает в глазах врача гендерные и сексуальные дефиниции, превращаясь в объект исследования.

Литература

1. Волошин М. О наготe. — Париж, 1915. http://lingua.russianplanet.ru/library/mvoloshin/mv_onagote.htm
2. Мерло Понти М. Феноменология восприятия. — СПб., 1999. — 597 с.
3. Щедровицкий Д. В. Введение в Ветхий завет. Том I. Лекция «Два Адама»: образ и подобие. Человечество как разбитое зеркало. http://lib100.com/book/religion/genesis_1/_Щедровицкий%20Д.В.,%20Введение%20в%20Ветхий%20Завет.%20Том%20I.pdf
4. Кеннет К. Нагота в искусстве. <http://www.fedydiary.ru/html/072009/nagota.html>
5. Фуко М. Надзирать и наказывать. Рождение тюрьмы. — М.: «Ad Marginem», — 1999. — 397 с.
6. Лопухин А. О странничестве и юродстве в его сопоставлении с монашеством Европейским. — СПб., 1911. (переизд.: СПб., 1999). — 460 с.
7. Мисима Ю. Моряк, которого разлюбило море. — М., 2011. — 112 с.
8. Джойс Дж. Улисс. — М., 1993. — 1079 с.
9. Дерягин Г. Б. Криминальная сексология. Курс лекций для юридических факультетов. — М., 2008. — 552 с.
10. Руссо Ж. Ж. Исповедь. — М., 1961. — 211 с.
11. Фуко М. Использование удовольствий. История сексуальности. — Т. 2. — СПб., 2004. — 432 с.
12. Жирар Р. Козел отпущения. — СПб., 1999. — 336 с.

Поступила в редакцию: 12.12.2015 г.

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

Сведения об авторе:

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

ХРОНИКА

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ЭПИДЕМИИ

А. С. Бобрешова, В. В. Рассохин

HIV INFECTION AND SOLUTIONS EPIDEMIC

A. S. Bobreshova, V. V. Rassokhin

© А. С. Бобрешова, В. В. Рассохин, 2015 г.

В Санкт-Петербурге 14–15 октября 2015 года прошел Международный конгресс «ВИЧ-инфекция. Вопросы диагностики, лечения, профилактики, прогноза» — VII Виноградовские чтения.

Организаторами международного конгресса стали Российская академия наук, Правительство Санкт-Петербурга, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, Балтийский медицинский образовательный центр.

Президент конгресса — академик РАН Н. А. Беляков, сопредседатели: профессор М. Р. Бобкова (Москва), профессор Р. ДиКлименте (США), д-р мед. наук В. В. Рассохин (Санкт-Петербург).

Местом проведения стал конгресс-холл отеля Holliday Inn («Московские Ворота»).

В конгрессе приняли участие около 800 специалистов из 31 региона Российской Федерации, а также США, Германии, Израиля, Франции, стран ближнего зарубежья.

Президент конгресса академик РАН Н. А. Беляков, открыл мероприятие докладом «Успехи и проблемы борьбы с эпидемией ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге» и отметил особенности развития эпидемии в странах Восточной Европы и России, обозначив тревожную ситуацию по ряду регионов, в том числе Сибири, Урала, Поволжья, а также неуклонный рост заболеваемости в Казахстане и Центральной Азии. По-прежнему основные очаги эпидемии формируются вокруг наркопотребителей инъекционных наркотиков, а для женщин таким очагом чаще всего является их сексуальный партнер. Стабилизацию эпидемической обстановки в ряде регионов можно оценить как позитивную, но тревожную из-за возможного рецидива заболеваемости. Внедрение ВААРТ недостаточно по своему масштабу и пока не принесло ожидаемых результатов, сохраняя высокую смертность больных на фоне ВИЧ-инфекции. Несомненным успехом является снижение перинатальной заболеваемости детей в большинстве регионов РФ. Положительно оценивается деятельность по производственному освое-

нию АРВП на отечественных заводах, что при адекватной ценовой политике может расширить охват пациентов ВААРТ. Были отмечены результаты 25-летней деятельности Центра СПИД, где в настоящее время работают более 500 сотрудников, 10 докторов и более 30 кандидатов медицинских наук.



Д. б. н. М. Р. Бобкова — вице-президент конгресса, глубоко и интересно осветила возможности прогнозирования течения и результатов терапии у людей с ВИЧ-инфекцией на основании анализа генома человека. В настоящее время она является лидером этого направления, которое охватывает различные регионы страны, формируя общий взгляд и основные тенденции на резистентности ВИЧ.

Проф. Ю. Рокштро — вице-президент конгресса, посвятил свою лекцию сочетанию ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов, что особо актуально для Восточной Европы и Центральной Азии, где около половины пациентов поражены этими вирусами. Была освещена тактика и особенности применения современных препаратов.

Проф. Р. ДиКлименте — вице-президент конгресса, изложил результаты совместных российско-американских исследований о роли вредных факторов, в том числе алкоголя и психоактивных веществ, в формировании приверженности у больных с коинфекцией (ВИЧ+ХВГС). В основу легли материалы анкетирования и оценки биологических материалов женщин, проходящих лечение в Санкт-Петербурге. Выявлено несоответствие между самооценкой



Д.м.н. В. В. Рассохин

Проф. Р. ДиКлементе

и реальной картиной по употреблению алкоголя, что требует коррекции формирования у женщин приверженности к ВААРТ.

В своем докладе «Успехи и неудачи ВААРТ» д.м.н. Н. В. Сизова, говоря о несомненных успехах современной антиретровирусной терапии в мире, которые привели к увеличению продолжительности и улучшению качества жизни ВИЧ-инфицированных, а также к снижению заболеваемости и смертности во многих регионах мира, сделала акцент на существующих проблемах проведения ВААРТ в Российской Федерации. Несмотря на увеличивающийся охват АРВТ, в России продолжают расти смертность и количество случаев СПИД среди ЛЖВС. Российские врачи сталкиваются с трудностями привлечения пациентов, употребляющих наркотики, к диспансерному наблюдению и лечению. Увеличение возраста ВИЧ-инфицированных в России привело к появлению пациентов с разнообразной сопутствующей патологией, что затрудняет назначение первичных схем из-за лекарственных взаимодействий. В 74% причиной замены антиретровирусной терапии являются нежелательные явления. Назначение антиретровирусных препаратов с большим спектром нежелательных явлений приводит к ухудшению приверженности. Для удержания пациента на терапии схема должна оставаться эффективной и безопасной в течение длительного времени, для этого необходимо использовать современные менее токсичные препараты.

Проф. Т. Н. Трофимова осветила последние достижения радиологии в изучении поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции. Материалы получены путем научного сотрудничества нескольких научных учреждений Санкт-Петербурга: Центра СПИД, Института экспериментальной медицины, Института мозга человека, двух клиник «Ава-Петер» и «Скандинавия» и др. с использованием комплексом современных методов, включая МРТ-спектроскопию, ПЭТ, КТ. Выявлены очаги локального поражения головного мозга человека, инфици-

рованного ВИЧ и алгоритмы диагностики этих поражений.



Проф. Р.Хеймер

Проф. Р. Хеймер системно изложил роль наркотиков и распространения ВИЧ в Восточной Европе. Математическое моделирование и наблюдаемая динамика распространения вируса ВИЧ свидетельствуют о том, что в среднесрочной перспективе наркопотребители и их половые партнеры будут лидировать.

Д.м.н. А. В. Самарина рассказала о факторах риска передачи ВИЧ-инфекции половым путем, включающих зависимость уровня РНК ВИЧ в крови от половых путей, сексуального поведения, употребления ПАВ и алкоголя, применения средств контрацепции. Особое внимание в докладе было уделено установленной положительной корреляции между содержанием РНК ВИЧ в крови и в половых путях ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста как предиктора передачи инфекции. Тем не менее, отмечено, что у 5% ВИЧ-инфицированных женщин при неопределяемой вирусной нагрузке в крови ВИЧ обнаруживается в половых секретах, что важно учитывать для профилактики инфицирования полового партнера.

Кроме пленарных заседаний, было проведено несколько симпозиумов и круглых столов по вопросам ВИЧ-медицины и хронических вирусных гепатитов.

На сателлитном симпозиуме «Долгожданный ответ на трудные вопросы терапии хронического гепатита С» ведущими были: проф. А. Г. Рахманова, проф. И. В. Шестакова, проф. А. А. Яковлев.

Проф. А. А. Яковлев описал возможные негативные последствия распространения хронического вирусного гепатита С в России и Санкт-Петербурге, отметив необходимость формирования целевых программ и использования препаратов прямого действия для лечения пациентов, что в свою очередь позволит снизить скорость продвижения эпидемии.

Проф. А. В. Кравченко представил результаты международного исследования по безинтерфероновой терапии хронического вирусного гепатита С.



Проф. Е. В. Степанова и д.м.н. А. В. Самарина возглавили симпозиум «ВИЧ-инфекция и женщины». Эта тема традиционно рассматривается на конгрессе. Достигнуты несомненные успехи в предотвращении перинатального инфицирования. Проблемы в этой области являются: уклонение беременных женщин от профилактики ВААРТ, употребление психоактивных веществ, значительное число мигранток, обращающихся за родовспоможением в период родов, инфицирование женщин в процессе беременности, вскармливание детей грудным молоком.

Симпозиум по лабораторной диагностике проводили д.б.н. М. Р. Бобкова, к.м.н. Э. Н. Лисицина. Был рассмотрен большой перечень вопросов от генотипирования до хроматографического определения в биологических жидкостях НИОТ. Отмечено важное значение лабораторного исследования в оценке эпидемии, прогнозировании эффективности лечения, выявлении и распространении рекомбинантных форм.

Сателлитный симпозиум «Тивикай — повод пересмотреть первую линию терапии ВИЧ-инфекции» проводили проф. А. В. Кравченко и проф. Е. В. Степанова. Представлен мировой опыт применения этого препарата. К.м.н. О. Н. Леонова провела разбор клинических случаев по материалам исследования препарата в Санкт-Петербурге.

Особый интерес вызвал симпозиум: «Онкология, гематология и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при ВИЧ», который проводился под председательством проф. Б. В. Афанасьева, академика РАН Н. А. Белякова, проф. А. В. Пивник.

А. В. Некрасова и д.м.н. В. В. Рассохин представили собственный материал по распространению злокачественных опухолей у ВИЧ-инфицированных пациентов в Санкт-Петербурге. Был затронут вопрос о необходимости коррекции взглядов на ВИЧ-ассоциированные и ВИЧ-неассоциированные опухоли, что искусственно разделяет единую проблему онкологии и ВИЧ-медицины. Отмечен рост всех видов опухолей в течение последних лет и дана трактовка этой тенденции. Проф.

А. В. Пивник произвел разбор ВИЧ-ассоциированных лимфом по клиническим материалам г. Москвы, отметив рост этих заболеваний.

Проф. Б. В. Афанасьев рассмотрел эволюцию применения трансплантации стволовых клеток, в том числе изложил собственный опыт. В этом интересном сообщении была показана целесообразность предложения этих исследований, в первую очередь, с использованием клеток доноров Д38, однако в силу масштабов эпидемии аллогенная трансплантация не в состоянии прервать эпидемию в целом.

Проф. Борис Фезе провел телемост с аудиторией симпозиума о генной клеточной терапии ВИЧ-инфекции, дав обзор проблемам и последствиям достижений. Участники симпозиума пришли к выводу, что совместное обсуждение проблемы инфекционистов и онкологов целесообразно в дальнейшем.

Интерактивный симпозиум с участием международных и российских экспертов «Выбор терапии первой линии ВИЧ-инфицированным пациентам с сопутствующей патологией» вел д.м.н. В. В. Рассохин с участием проф. Г. Арндт, проф. В. Канстри, проф. А. В. Кравченко, проф. Ю. Рокштро, проф. Ф. Раффи.

Симпозиум «Достижения фармакотерапии и профилактики ВИЧ-инфекции» проводился под председательством проф. Е. В. Степановой, проф. А. В. Кравченко, проф. Д. А. Лиознова, проф. Ф. Раффи. Было обращено внимание на увеличение числа тяжелых больных с ВИЧ-инфекцией с момента выявления заболеваний, требующих ВААРТ (проф. Е. В. Степанова), что коррелируется с особенностями развития эпидемии в России и Санкт-Петербурге (проф. Д. А. Лиознов). Д.м.н. Н. Г. Захарова с соавторами посвятили свой доклад эффективности и неэффективности терапии с позиции клинических фармакологов, отметив проблемы начала терапии у больных с тяжелой иммуносупрессией. Неудачи ВААРТ во многом связаны с низкой приверженностью к лечению, что было обсуждено в докладе Л. А. Сеньковски и соавторов. Они показали преимущество коллективного формирования приверженности больных в группах. Аналогичные проблемы были отмечены в Казахстане (проф. Н. В. Петрова). Э. В. Губа и д.м.н. Н. В. Сизова предложили алгоритм прогнозирования и неудач ВААРТ, который апробирован и может быть использован в клинической практике. К.м.н. Г. М. Гиясова акцентировала внимание аудитории на значимости образовательного компонента, подготовив материалы Узбекского Центра СПИД.

Симпозиум «Сохранение жизни и работоспособности ВИЧ-инфицированных пациентов старше

40 лет — решение важной медицинской и социальной проблемы» провели д.м.н. В. В. Рассохин, проф. А. В. Рудакова. Современный этап характеризуется началом старения людей, живущих с ВИЧ. В этой связи важно знать соматическое здоровье пациента и корректировать отдельные функции организма (С. А. Бузунова, д.м.н. В. В. Рассохин). Возникают дополнительные риски пациентов старше 40 лет, которые на фоне ВИЧ имеют быстрое старение и соответствуют более старшей возрастной группе (д.м.н. Н. В. Сизова). Во всех случаях необходимо оценивать фармакоэкономические аспекты в условиях ограниченного финансирования. По мере старения пациентов и удлинения периода инфицирования требуются более дорогостоящие схемы терапии, что необходимо учитывать при планировании закупок АРВП.



Симпозиум «Поражение ЦНС при ВИЧ-инфекции» прошел под председательством проф. Т. Н. Трофимовой, проф. Н. Г. Незнанова, к.п.н. А. В. Шаболтас. Отмечены частые психические расстройства и дана их характеристика в докладе Н. Б. Халезовой и проф. Н. Г. Незнанова. К.п.н. А. В. Шаболтас осветила поведенческие риски у женщин репродуктивного возраста, которые присутствуют как при обследовании на ВИЧ, так и при диспансеризации. Во многом они связаны с когнитивными и психическими нарушениями, что необходимо учитывать в процессе проведения и назначения

ВААРТ (Е. М. Чумаков и соавторы). Эти нарушения развиваются по выявленным на сегодняшний день патофизиологическим сценариям, начиная с острого периода ВИЧ-инфекции (А. В. Гайсина, д.м.н. В. В. Рассохин) и усугубляются при употреблении психоактивных веществ, что коррелирует с уровнем вирусемии (А. С. Устинов и соавторы).

Симпозиум «Тяжелое течение и осложнения ВИЧ-инфекции» собрал инфекционистов (к.м.н. О. Н. Ленова, проф. Ю. А. Ковеленов), микологов (проф. Н. В. Васильева, проф. Н. Н. Климко), фтизиатров (проф. А. М. Пантелеев, к.м.н. Э. М. Загдын), патоморфологов (проф. В. А. Цинзерлинг и соавторы). На стыке этих специальностей рассматриваются причины и течение тяжелой ВИЧ-инфекции, в том числе заканчивающейся летальным исходом. Важную роль в числе оппортунистических инфекций занимает туберкулез, который проявляет себя часто в виде воспалительного синдрома в восстановлении иммунитета на фоне ВААРТ (проф. А. М. Пантелеев).

Сателлитный симпозиум «Терапия ВИЧ и вирусных гепатитов. Ближайшие перспективы и возможности будущего» прошел при поддержке ООО «Гилеад Сайенсиз Раша».

Проведенный конгресс еще раз показал важность изучения и решения вопроса диагностики и лечения хронических вирусных инфекций. Была высказана реальная обеспокоенность распространением эпидемии в Восточной Европе и Центральной Азии, в связи с этим указано на необходимость оптимизации лабораторной диагностики и, что особенно важно, разработки схем лечения, приемлемых для больных с выраженной иммуносупрессией, а также расширения арсенала лекарственных средств, включая препараты последнего поколения для борьбы с ВИЧ и хроническим вирусным гепатитом С.

Президент и вице-президенты конгресса поблагодарили участников, докладчиков и организации с успешным завершением VII Виноградовских чтений.

НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ НАШЕГО ДРУГА И КОЛЛЕГИ АНАТОЛИЯ БОРИСОВИЧА ЖЕБРУНА



Администрация НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера с прискорбием сообщает, что 3 сентября 2015 года в возрасте 73 лет трагически скончался директор Института, член корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Борисович Жебрун.

Анатолий Борисович работал в институте Пастера более 38 лет. Свой трудовой путь в институте он начал в 1977 году с должности младшего научного сотрудника лаборатории детских бактериальных инфекций. С 1994 по 2015 год руководил Институтом эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в должности директора.

Анатолий Борисович внес большой вклад в укрепление международного авторитета отечественной медицинской науки. Лично являлся координатором международных программ борьбы с инфекционными болезнями, активно развивал деятельность института в международной Ассоциации Пастеровских институтов мира, успешно направлял международную научную кооперацию на актуальные для России проблемы здравоохранения.

Автор более 300 научных работ и свыше 50 изобретений и патентов. Автор и соавтор более 30 иммунобиологических препаратов для диагностики, профилактики и терапии инфекционных болезней.

Председатель правления Санкт-Петербургского отделения Всероссийского научного общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов имени И. И. Мечникова. Член совета Международной сети институтов имени Пастера, член Ассамблеи Парижского института имени Пастера. Награжден медалями и орденом «За заслуги» степени офицера (Франция).

Анатолий Борисович был специалистом высочайшего уровня, талантливым организатором и руководителем, чутким и отзывчивым человеком. Его любили и уважали все, кто его знал. Это тяжелая утрата для отечественной науки, семьи, близких и всех тех, кто многие годы работал под его руководством.

В одном из своих интервью профессор Анатолий Жебрун признался, что две вещи не перестают поражать его воображение: космос вне нас и космос внутри нас. Изучением «космоса внутри нас» он занимался без малого полвека и считал организм человека сложнейшим творением, таящим в себе множество загадок и открытий. Именно страсть к разгадыванию этих загадок, познанию всего нового и неизведанного привела в науку вчерашнего выпускника сельской школы.

Анатолий Жебрун родился в деревне Пиняны Пружанского района в июне 1942 года. Своего отца не помнит: его расстреляли немцы, когда младшему из четырех детей Бориса и Дарьи Жебрун исполнилось только полтора месяца. Однако через всю жизнь сын пронес к отцу огромное уважение.

«Я могу судить только по рассказам матери, простой крестьянки, и односельчан, которые после войны говорили об отце исключительно уважительно. Уверен, он был талантливее всех нас, своих детей. Представьте: в принудительной эвакуации во время Первой мировой войны, работая батраком, поступил в Самаре в педагогическую семинарию, окончил ее и в родную деревню вернулся уже с дипломом!» — рассказывает Анатолий Борисович. До июня 1941 года его отец работал в школе учителем математики. Был прекрасным плотником и столяром: в доме в Пинянах, который он построил своими руками, до сих пор живет один из его сыновей.

В 17 лет, получив аттестат о среднем образовании, Анатолий Жебрун поехал в Ленинград, выдержал вступительный конкурс 24 человека на место и стал слушателем Военно-медицинской академии. Мечта сбывалась: уже на третьем курсе он начал заниматься иммунологией.

Ему опять повезло: на кафедре общей хирургии работал профессор, который много лет посвятил трансплантологии и поиску решения проблем, связанных с отторжением трансплантатов организмом человека. Увы, в 60-е годы это направление только начинало развиваться, не хватало ни научной информации, ни реагентов, и многие из идей, рожденных тогда на кафедре, оказались преждевременными. Но начало было положено: Анатолий твердо решил заниматься иммунологией и изучать процессы защиты организмов от вирусов и бактерий.

Академию Анатолий Жебрун окончил в 1965 году с красным дипломом и получил назначение на Северный флот. Работа была связана с исследованием вспышек инфекционных заболеваний: в больших коллективах, составлявших экипажи кораблей, где люди в течение долгого времени тесно связаны между собой, обмен инфекциями идет постоянно.

Здесь Анатолий проработал три года, но, по его собственному признанию, каждый день и час готовился вернуться в академию, чтобы продолжить занятия наукой. И возможность вернуться в науку ему представилась. В 1968 году Министерство обороны СССР и главное медицинское управление создали под профессора Николая Александровича Толоконцева лабораторию профессиональных заболеваний военно-морского флота.

В 1968 году Анатолий Борисович попал в состав морской экспедиции, которая продолжалась девять месяцев и побывала в двух океанах. Он хорошо помнил день, когда они выходили в поход — прямо от набережной Лейтенанта Шмидта в Ленинграде, и вслед им со своего гранитного постаamenta смотрел Крузенштерн.

По возвращении из экспедиции Анатолий Жебрун на основе собранных материалов защитил кандидатскую диссертацию. Ему тогда исполнилось 28 лет. Увы, перевод в Академию, где молодого и перспективного ученого уже ждали, так и не состоялся — обнаружился недоброжелатель.

В 1975 году он демобилизовался и стал работать в Ленинградском институте онкологии на кафедре иммунологии. Спустя два года ему предложили более перспективную работу в институте им. Пастера, и с 1977 года он работал там. Прошел путь от младшего научного сотрудника до заведующего лабораторией, потом занял пост заместителя директора по научной работе. С 1994 года Анатолий Борисович Жебрун возглавлял НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера.

Имя французского ученого Луи Пастера, основоположника современной микробиологии и иммунологии, носят порядка 50 институтов во всем мире. 30 из них, наиболее известные и внесшие заметный вклад в науку, объединены в Международную ассоциацию институтов Пастера. Санкт-Петербургский НИИ был принят в нее в 1993 году, и Анатолий Борисович, который все эти годы является членом Совета директоров ассоциации, очень этим гордился. Потому что институт, который он возглавлял, даже на фоне своих маститых зарубежных «коллег» выглядит очень достойно.

Санкт-Петербургский «пастеровский» НИИ обеспечивал научную основу национальной программы ликвидации полиомиелита в Российской Федерации, а его директор награжден почетным знаком Всемирной организации здравоохранения за вклад в ликвидацию полиомиелита в Европейском регионе ВОЗ.

«Наша работа — это действительно вечный бой», — говорил Анатолий Борисович. Профессор Жебрун сам постоянно находился на передовой линии этого боя. Он теоретически обосновал и основал в России новую отрасль биотехнологии — тонкую иммунохимию, разработал и внедрил в производство серию новых иммунобиологических препаратов для диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Ему принадлежат обоснование и разработка технологии производства первой в мировой практике противогриппозной вакцины для детей, он успешно руководил работой по созданию новых актуальных препаратов, не имеющих отечественных аналогов, — вакцины против краснухи и тривакцины против кори, паротита и краснухи...

Он обожал Санкт-Петербург. «Я счастливый человек. Мне повезло жить в старом демидовском доме рядом с Исаакиевской площадью, в 150 метрах от Медного всадника, и мои дети ходили в детский сад с видом на Адмиралтейство. Наш институт расположен на Петроградской стороне, по ту сторону Невы, и я каждый день езжу на работу мимо Зимнего дворца, через Троицкий мост, мимо Петропавловской крепости, Ленфильма...

Я не могу себя представить вне этого города. Это без натяжек самый красивый город в мире. Поверьте, я много поездил по свету и много видел. Можно долго перечислять, но самый гармоничный и эстетичный из них — это Санкт-Петербург».

Светлая память об Анатолии Борисовиче Жебруне как Человеке, ученом, мыслителе навсегда останется в наших сердцах.

*Администрация и коллектив НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера
Академическое сообщество Санкт-Петербурга
Редколлегия и редсовет журнала «Медицинский академический журнал»*

ПАМЯТИ ЧЛЕНА-КОРРЕСПОНДЕНТА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК РОБЕРТА ИВАНОВИЧА ВАГНЕРА



16 ноября 2015 г. на 91-м году жизни скончался Роберт Иванович Вагнер — известный онколог, главный научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, член редколлегии Всероссийского журнала «Вопросы онкологии».

Роберт Иванович родился 16 сентября 1925 года в Омске в семье рабочего. В 1950 году он окончил Омский государственный медицинский институт, затем работал главным врачом и хирургом в Седельниковской районной больнице Омской области. В 1956 году поступил в клиническую ординатуру НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова АМН СССР. В течение многих лет Р. И. Вагнер работал руководителем торакального отделения, заместителем директора Института по научной работе, все последние годы занимал должность главного научного сотрудника отделения торакальной онкологии.

Первые научные исследования Р. И. Вагнера были посвящены анатомическому и клиническому обоснованию хирургических вмешательств на лимфатическом аппарате шеи при метастазах рака. Кандидатская диссертация на тему «Анатомическая

и клиническая оценка операции Крайля» была защищена в 1962 г. и легла в основу ставшей классической монографии «Радикальные операции на шее при метастазах рака» (1969 г.).

Впоследствии главным направлением его научной деятельности стала проблема диагностики и хирургического лечения рака легкого. Основные результаты исследований нашли отражение в докторской диссертации «Вопросы диагностики и тактики хирургического лечения рака легкого» (1973 г.).

В 1968 году в Ленинграде под руководством Р. И. Вагнера была создана система ранней диагностики рака легкого. Результаты работы существенно повысили уровень диагностики этого заболевания и показали реальную возможность выявления и органосохраняющего лечения больных на ранних стадиях рака легкого. Р. И. Вагнер — автор книг «Диагностика ранних форм рака легкого» (1979 г.) и «Диагностика рака легкого в амбулаторных условиях» (1986 г.). В 1983 г. за разработку системы раннего выявления рака легкого и внедрение ее в практическое здравоохранение г. Ленинграда Р. И. Вагнер был награжден золотой медалью ВДНХ.

Блестящий хирург, выполнявший сложнейшие операции на органах грудной полости, головы и шеи, крупных лимфатических коллекторах, Р. И. Вагнер

существенное внимание уделял разработке реконструктивно-пластических операций на легких, имеющих особое значение в лечении этой формы рака у пожилых больных. Вклад Р. И. Вагнера в разработку и внедрение органосохраняющих бронхоангиопластических операций в онкологии отмечен Государственной премией РСФСР в области науки и техники (1991 г.).

Р. И. Вагнер внес значительную лепту в разработку проблемы хирургического лечения меланомы кожи. Им разработан и внедрен в клиническую практику новый метод фасциально футлярного удаления регионарных лимфатических узлов при метастазах меланомы кожи конечностей, повышающий абластичность и радикальность операции. За цикл работ по проблеме диагностики и лечения меланомы кожи, опубликованных в виде трех монографий в 2000 г., Р. И. Вагнеру были присуждены диплом и премия Н. Н. Петрова РАМН за лучшую работу в области онкологии.

В 1977 году Р. И. Вагнеру присвоено ученое звание профессора. В 1986 году он избран членом корреспондентом РАМН. В 2003 году удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

Р. И. Вагнер — автор более 500 научных публикаций, в том числе 14 монографий и книг, 19 методических рекомендаций и научно популярных брошюр, 6 авторских свидетельств на изобретения.

Р. И. Вагнер был известным ученым, руководителем научной школы онкологов клиницистов, активно готовящим научные кадры высшей квалификации. Под его руководством защищено 18 докторских и 26 кандидатских диссертаций. С 1977 по 1989 год он являлся председателем специализированного Ученого совета по защите кандидатских, а с 1990 по 2000 год — докторских диссертаций.

Многие годы Р. И. Вагнер работал в составе редколлегии журнала «Вопросы онкологии». Он награжден пятью медалями, Почетной грамотой Президиума Верховного Совета РСФСР, значком «Отличник здравоохранения».

Нелегко осознавать, что состоялось прощание с Робертом Ивановичем, и с нами не будет его опыта, энергии, идей. Мы скорбим в связи с его утратой и выражаем глубокие соболезнования родным и близким.

Похоронен Роберт Иванович Вагнер на кладбище пос. Песочный Курортного района Санкт-Петербурга.

*Академическое сообщество
Коллектив НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова,
редколлегии журналов «Вопросы онкологии»,
«Медицинский академический журнал»*

СВЕТЛОЙ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАН ОЛЕГА ИВАНОВИЧА КИСЕЛЕВА



24 ноября 2015 года ушел из жизни Олег Иванович Киселёв, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России.

Олег Иванович родился в Магнитогорске 5 сентября 1945 года. Окончил Ленинградский государственный медицинский институт им. акад. И. П. Павлова. По окончании института в 1968 году поступил в аспирантуру Научно-исследовательского института экспериментальной медицины АМН СССР (НИИЭМ), в лабораторию биохимической генетики. В 1971 году защитил кандидатскую диссертацию по медицине, в 1982 году получил степень доктора биологических наук за работу «Белоксинтезирующие структуры митохондрий и топография биосинтеза митохондриальных белков». С 1983 по 1988 год работал в различных учреждениях Министерства Медицинской и Микробиологической промышленности СССР. С 1988 года бессменно возглавлял НИИ гриппа.

Олег Иванович Киселёв был одним из ведущих специалистов в области биохимии, молекулярной биологии вирусов и биологической безопасности; внес большой вклад в эти направления науки. Под его руководством выполнялись работы по конструированию противовирусных препаратов, созданию генно-инженерных вакцин; впервые в России, мето-

дом обратной генетики получены рекомбинантные штаммы вируса гриппа, экспрессирующие микобактериальный протективный антиген ESAT-6 для лечения и профилактики туберкулеза.

О. И. Киселёв инициировал новый цикл исследований и организационных решений по целенаправленному конструированию противовирусных препаратов, в том числе на полимерных носителях. Достигнуты значительные успехи в области создания препаратов адамантанового ряда, соединений группы тритерпенов, азоло-азинов и др. В настоящее время используются в клинической практике детский ремантадин — Орвирем, индукторы и препараты интерферонов — Арбидол, Циклоферон, Ингарон — препараты, в разработке которых принимал участие коллектив исследователей, возглавляемый Олегом Ивановичем. Значителен вклад О. И. Киселёва в создании противовирусных препаратов широкого спектра действия на основе триазоло-триазинов и триазолопимидинов. Олегом Ивановичем совместно с академиками РАН О. Н. Чупахиным, В. Н. Чарушиным и другими сотрудниками Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН был разработан и внедрен в клиническую практику инновационный отечественный противовирусный препарат Триазавирин. Под руководством О. И. Киселёва проведен полный цикл доклинических исследований

и изучение механизма действия нового противовирусного препарата широкого спектра действия — Триазиды. В настоящее время идет подготовка к проведению клинического исследования I фазы. Фактически все препараты фармацевтического рынка Российской Федерации, предназначенные для лечения и профилактики гриппа, разработаны или при участии НИИ гриппа, или при его экспертной оценке. Как специалист в области молекулярной биологии вирусов и биохимии, руководителем этих проектов был О. И. Киселёв.

Олег Иванович подтверждена активность ряда препаратов против геморрагической лихорадки Западного Нила, эпидемическая вспышка которой зафиксирована на территории США. Результаты исследований О. И. Киселёва полностью подтверждены в лабораториях Национального Института Здоровья США.

Олег Иванович плодотворно сотрудничал с зарубежными научными коллективами, являлся руководителем нескольких совместных проектов. О. И. Киселёв был соруководителем соглашений с КНР и СРВ. В сотрудничестве с Вьетнамом Олег Иванович внес значительный вклад в создание проектов по линии Российско-Вьетнамского Тропического Центра.

Большое внимание О. И. Киселёв уделял работе по усилению надзора за актуальными опасными вирусными инфекциями и созданию механизмов защиты на национальном уровне. В качестве советника Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и руководителя Национального центра по гриппу ВОЗ внёс значительный вклад в развитие международного сотрудничества по вопросам надзора и контроля за гриппом и ОРВИ на территории России и в мире. Им подготовлены 4 доктора и 11 кандидатов наук. Результаты его научных исследований отражены в 19 монографиях, 260 публикациях и подтверждены 24 патентами.

О. И. Киселёв возглавлял Совет Санкт-Петербургского отделения Российского общества биохимиков и молекулярных биологов РАН, входил в состав редакционных коллегий научных и медицинских журналов. Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники, награжден медалью Ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени. Олег Иванович Киселёв был подвижником неугоминого, добросовестного труда и бескорыстного самоотверженного служения отечеству и здоровья нации.

Российская наука понесла невосполнимую утрату: ушёл из жизни талантливый учёный, наставник и принципиальный руководитель.

*Академическое сообщество,
Редколлегия и редсовет журнала «Медицинский академический журнал»*

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.
5. Каждая таблица должна иметь номер и название. Рисунки, графики, схемы должны быть черно-белыми с различной штриховкой, выполнены в электронном (отдельными файлами с сохранением возможности редактирования) и бумажном вариантах отдельно от текста, а также иметь подрисночные подписи без сокращений и дублироваться в тексте. При включении в публикацию растровой графики (сканированных, цифровых снимков, снимков с экрана мониторов и т. п.) предпочтение отдается рисункам с размером меньшей стороны не менее 5 см (640 пикселей), в форматах pdf, tiff, jpeg (максимальное качество).
6. Библиографический список.
 - 6.1. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами.
 - 6.2. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно.
 - 6.3. Библиографический список оформляют в соответствии с действующим ГОСТом, указываются все авторы цитируемых работ.
 - 6.4. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки. Не следует включать в список литературы диссертации.
- 6.5. Примеры:
 1. *Ткаченко Б. И.* Физиология человека. — СПб.: Наука, 2000. — 400 с.
 2. *Шабанов П. Д.* Механизмы лекарственной зависимости // Мед. акад. вестн. — 2001. — Т. I, № 1. — С. 27–35.
 3. *Лебедев А. А.* Поведенческие эффекты алаптида у крыс-изолянтов // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. — СПб.: Питер, 2000. — С. 56–78.
7. Данные об авторах статьи должны включать следующие сведения: фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города и страны, адрес для переписки и номер телефона для связи, e-mail.
8. Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной Фармакопее, единицы физических величин — системе единиц СИ.
9. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.
10. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление, издание, распространение и доведение до всеобщего сведения публикаций, а также включение журнала в различные базы данных и информационные системы. При перепечатке статьи или ее части ссылка на журнал обязательна.
11. Редакция высылает авторам 1 копию журнала, в котором опубликована статья.
12. Редакция не выплачивает гонорара за статьи и не взимает плату за опубликование рукописей.
13. Журнал публикует рекламу по профилю журнала в виде отдельных рекламных модулей, статей, содержащих коммерческую информацию по профилю журнала с указанием «Публикуется на правах рекламы». Размещение рекламы в журнале платное. Объем помещения рекламной информации в журнале ограничен.
14. Материалы следует направлять ответственному секретарю Александру Валентиновичу Дмитриеву. Адрес: Санкт-Петербург, 197022, Каменноостровский пр., д. 71, СЗО РАМН, электронная почта: medicalacademicjournal@gmail.com, admitriev10@yandex.ru.

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

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

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

Уважаемые читатели
«Медицинского академического журнала»!

Сообщаем, что открыта подписка на первое полугодие 2016 года.

Наши подписные индексы:
Агентство «Роспечать» — **57999**
Объединенный каталог «Пресса России» — **42190**

Периодичность — 4 номера в год.

Для подписки можно воспользоваться бланком.

Министерство связи Российской Федерации		АБОНЕМЕНТ на газету журнал		57999 (индекс издания)							
Медицинский											
(наименование издания) академический журнал					Количество комплектов:						
на 201__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
X	X		X	X		X	X		X	X	
Куда			(почтовый индекс)			(адрес)					
Кому						(фамилия, инициалы)					

			ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА			на газету журнал		57999 (индекс издания)			
пв	место	лит-тер									
Медицинский академический журнал											
(наименование издания)											
Стои-мость	подписки	_____ руб. _____ коп.		Количество комплектов:							
	пере-адресовки	_____ руб. _____ коп.									
на 201__ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
X	X		X	X		X	X		X	X	
Куда		(почтовый индекс)		(адрес)							
Кому											
(фамилия, инициалы)											

4-й Международный научно-практический симпозиум «ВИЧ-МЕДИЦИНА И ФАРМАЭКОНОМИКА»

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

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

Сопредседатели симпозиума: академик РАН Н. А. Беляков, академик РАН Г. А. Софронов, член-корреспондент РАН А. А. Тотолян, д.м.н. В. В. Рассохин.

Основные научные направления симпозиума:

- Формирование бюджета на ВААРТ
 - Возможности бюджетов регионов для дополнительного финансирования в совокупности с федеральными трансфертами. Лечение сопутствующих заболеваний;
 - Централизация закупок препаратов для лечения ВИЧ-инфекции;
 - Перспективы разработки и внедрения в промышленное производство российских противовирусных препаратов;
 - Финансирование широкого охвата обследованием на социально-значимые инфекции;
 - Федеральные и региональные регистры социально-значимых инфекций;
- Обсуждение и принятие проекта решения симпозиума.

Мероприятие будет проходить по адресу: Санкт-Петербург, Лермонтовский пр., д. 43/1, гостиница «Азимут» 18 этаж, зал Берлин (ст. метро «Балтийская»).

Дополнительную информацию Вы можете получить в оргкомитете симпозиума:
Телефон для справок: (812) 956-92-55 или e-mail btocspb@gmail.com

Медицинский академический журнал

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

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов