

# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

---

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 17  
2017 № 2

ISSN 1608-4101



# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 2**

**ТОМ 17**

**2017**

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

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

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

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

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



Журнал рекомендован ВАК для публикации материалов диссертаций

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

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

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

### **Редакционная коллегия**

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

### **Редакционный совет**

**А. Г. Баиндурашвили** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**В. С. Баранов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**А. М. Гранов** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**И. П. Дуданов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**С. А. Кетлинский** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Е. А. Корнева** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**С. В. Лобзин** — профессор, Санкт-Петербург  
**М. М. Одинак** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Л. В. Поташов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Н. С. Сапронов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**А. А. Скоромец** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**П. И. Сидоров** — академик РАН, Архангельск  
**С. А. Симбирцев** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Р. М. Тихилов** — профессор, Санкт-Петербург  
**П. Д. Шабанов** — профессор, Санкт-Петербург  
**А. В. Шабров** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**Е. В. Шляхто** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**В. Х. Хавинсон** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Н. А. Яицкий** — академик РАН, Санкт-Петербург

---

# MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

**№ 2**

**Vol. 17**

**2017**

---

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

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

**Editor in Chief:**

*G. A. Sofronov*

Full Member of the Russian Academy of Sciences

**Deputy Editor in Chief:**

*N. A. Belyakov*

Full Member of the Russian Academy of Sciences

**Executive Secretary:**

*A. V. Dmitriev*

Doctor of Biological Sciences,  
professor of the Russian  
Academy of Sciences



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

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

### **Editorial Board**

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

### **Editorial Council**

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ФЛАГЕЛЛИНА .....	7
<i>Академик РАН Г.А. Софронов, Е.В. Мурзина, В.Н. Болехан, О.М. Веселова, член-корреспондент РАН А.С. Симбирцев</i>	
МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ В МЕДИЦИНЕ .....	21
<i>Б.Л. Мильман, И.К. Журкович</i>	
КАРДИОГЕМОДИНАМИКА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	34
<i>В.И. Евлахов, И.Э. Поясов, В.И. Овсянников, Е.В. Шайдаков</i>	

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПЕПТИДНОГО АНТАГОНИСТА К РЕЦЕПТОРУ ОРЕКСИНОВ .....	42
<i>И.В. Духовлинов, Н.А. Климов, Е.А. Федорова, Ю.В. Жеребцова, Е.А. Черняева, А.И. Орлов</i>	
ВЛИЯНИЕ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ УШНОГО ШУМА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМ СНИЖЕНИЕМ СЛУХА И ГЛУХОТОЙ .....	48
<i>Академик РАН Ю.К. Янов, А.А. Корнеев, Е.А. Левина, Е.Э. Серова, С.В. Левин, В.Е. Кузюков, С.В. Астащенко</i>	
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ .....	54
<i>Член-корреспондент РАН П.Н. Ромащенко, академик РАН Н.А. Майстренко, Р.В. Орлова, М.В. Лысанюк</i>	
МЫШЦЫ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТЕПЕНИ АТТЕНУАЦИИ ХОЛОДОАДАПТИРОВАННЫХ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА .....	67
<i>И.В. Киселева, Е.В. Крутикова, А.Р. Рекстин, К.Л. Крышень, Л.Г. Руденко</i>	
НАКОПЛЕНИЕ БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИГЛУТАМИННУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ, В НЕЙРОНАХ КРАСНОГО ЯДРА ЧЕЛОВЕКА.....	76
<i>И.П. Григорьев, М.А. Сырцова, Е.Г. Сухорукова, О.В. Кирик, О.С. Алексеева</i>	
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН .....	80
<i>Н.Л. Гусева, И.А. Святогор</i>	
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕДЛЕННО-ВОЛНОВОГО КОЛЕБАНИЯ МИГАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА .....	87
<i>Р.А. Мавлютова, Р.А. Якупов, Л.Э. Рашитов, С.В. Маклецов, А.В. Захаров, Ф.А. Хазипова, М.Г. Барышкин</i>	
КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА .....	92
<i>И.В. Стафеева, член-корреспондент РАН И.П. Дуданов, И.А. Вознюк</i>	
РОЛЬ <i>CHLAMYDIA PNEUMONIA</i> И TNF- $\alpha$ В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ЧЕЛОВЕКА .....	100
<i>П.В. Пигаревский, С.В. Мальцева, В.А. Снегова, Н.Г. Давыдова, О.Г. Яковлева, Р.А. Ворожбит</i>	
ВКУСОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К ГОРЬКОМУ ВКУСУ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ .....	105
<i>В.Н. Минеев, А.А. Кузикова, М.А. Нёма</i>	
ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ .....	111
<i>Б.Б. Фишман, Н.О. Жбанова, А.В. Саволук, А.И. Хорошевская, С.Ш. Бутримова, В.В. Зурабов, Д.А. Шамиладзе</i>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В КУПИРОВАНИИ СИМПТОМОВ ТОКСИКОЗА В УСЛОВИЯХ КУРОРТА.....	119
<i>М.Н. Авдеев</i>	

## ХРОНИКА

ИТОГИ 24-й МЕЖДУНАРОДНОЙ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО НЕЙРОНАУКАМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ «STRESS AND BEHAVIOR» .....	123
---	-----

ЮБИЛЕЙ.....	127
-------------	-----

НЕКРОЛОГ.....	130
---------------	-----

## CONTENTS

### ANALYTICAL REVIEWS

- PERSPECTIVE DIRECTION OF USING FLAGELLIN BASED DRUGS.....7  
*Full member of the RAS G.A. Sofronov, E.V. Murzina, V.N. Bolekhan, O.M. Veselova, corresponding member of the RAS A.S. Simbirtsev*
- MASS SPECTROMETRY IN MEDICINE..... 21  
*B.L. Mil'man, I.K. Zhurkovich*
- THE RIGHT VENTRICULAR CARDIOHEMODYNAMICS FOLLOWING CHRONIC  
 THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION.....34  
*V.I. Evlakhov, I.Z. Poyassov, V.I. Ovsyannikov, E.V. Shaidakov*

### NEW TECHNOLOGIES

- DEVELOPMENT OF A MEDICINAL AGENT BASED ON THE PEPTIDE ANTAGONIST OF OREXIN  
 RECEPTOR FOR SUPPRESSION OF ALCOHOL DEPENDENCE ..... 42  
*I.V. Duhovlinov, N.A. Klimov, E.A. Fedorova, Yu.V. Zherebcova, E.A. Chernyaeva, A.I. Orlov*
- INFLUENCE OF COCHLEAR IMPLANTATION OF TINNITUS IN PATIENTS WITH DEAFNESS.....48  
*Full member of the RAS Y.K. Yanov, A.A. Korneenkov, E.A. Levina, E.E. Serova, S.V. Levin, V.E. Kuzovkov, S.V. Astaschenko*
- PREDICTION OF TREATMENT OUTCOMES GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE  
 TUMORS.....54  
*Corresponding member of the RAS P.N. Romashchenko, full member of the RAS N.A. Maistrenko, R.V. Orlova, M.V. Lysanuk*
- MOUSE MODEL FOR THE STUDY OF ATTENUATION OF COLD-ADAPTED  
 INFLUENZA VIRUSES.....67  
*I.V. Kiseleva, E.V. Krutikova, A.R. Reksin, K.L. Kryshen, L.G. Rudenko*
- ACCUMULATION OF POLYGLUTAMINE PROTEINS IN NEURONS OF THE HUMAN RED NUCLEUS ..... 76  
*I.P. Grigorev, M.A. Syrtsova, E.G. Sukhorukova, O.V. Kirik, O.S. Alekseeva*
- FEATURES OF THE CNS INFRINGEMENTS AT THE IDIOPATHIC HYPERTENSIA AT MEN AND WOMEN ...80  
*N.L. Guseva, I.A. Svyatogor*
- PHYSIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE  
 OF THE LONG-WAVELENGTH COMPONENT OF THE BLINK REFLEX.....87  
*R.A. Mavlyutova, R.A. Yakupov, L.Z. Rashitov, S.V. Makletsov, A.V. Zakharov, F.A. Hazipova, M.G. Baryshkin*
- CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CRITERIA OF EFFICIENCY OF CAROTID  
 ENDARTERECTOMY – WITHIN THE ACUTE PERIOD OF THE ISHEMIC INSULT .....92  
*I.V. Stafeeva, member correspondent of the RAS I.P. Dudanov, I.A. Voznyuk*
- THE ROLE OF *CHLAMYDIA PNEUMONIA* AND TNF- $\alpha$  IN DESTABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC  
 PLAQUE IN HUMAN..... 100  
*P.V. Pigarevsky, S.V. Maltseva, V.A. Snegova, N.G. Davydova, O.G. Yakovleva, R.A. Vorozhbit*
- TASTE RECEPTORS TO BITTER TASTE IN THE BRONCHIAL ASTHMA ..... 105  
*V.N. Mineev, A.A. Kuzikova, M.A. Nyoma*
- THE CHARACTERISTIC OF PREVALENCE OF RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG  
 THE POPULATION OF THE NOVGOROD AREA..... 111  
*B.B. Fishman, N.O. Zbanova, A.V. Savoluk, A.I. Horoshevskaya, S.Sh. Butrimova, B.B. Zurabov, D.A. Shamiladze*
- EFFECTIVENESS OF TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION OF THE BRAIN IN THE COUPING  
 OF SYMPTOMS OF IN THE RESORT CONDITIONS ..... 119  
*M.N. Avdeev*

### CHRONICLE

- 24<sup>th</sup> INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY NEUROSCIENCE AND BIOLOGICAL PSYCHIATRY  
 CONFERENCE «STRESS AND BEHAVIOR»..... 123

JUBILEE..... 127

OBITUARY..... 130

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

УДК 61:578.832.1:578.1.083.3

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ФЛАГЕЛЛИНА<sup>1,2</sup>Академик РАН Г.А. Софронов, <sup>1</sup>Е.В. Мурзина, <sup>1</sup>В.Н. Болехан,<sup>1</sup>О.М. Веселова, <sup>2,3</sup>член-корреспондент РАН А.С. Симбирцев<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

## PERSPECTIVE DIRECTION OF USING FLAGELLIN BASED DRUGS

<sup>1,2</sup>Full member of the RAS G.A. Sofronov, <sup>1</sup>E.V. Murzina, <sup>1</sup>V.N. Bolekhan,<sup>1</sup>O.M. Veselova, <sup>2,3</sup>corresponding member of the RAS A.S. Simbirtsev<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

В статье представлены результаты анализа современной научной литературы, посвященной изучению биологической активности бактериального белка флагеллина с целью разработки на его основе новых эффективных фармакологических препаратов. Одним из наиболее перспективных направлений исследований является использование флагеллина в качестве белкового носителя и/или адъюванта в составе вакцин против широкого спектра возбудителей инфекционных заболеваний, прежде всего против гриппа разных подтипов. Приводится характеристика разработанных в настоящее время флагеллинсодержащих вакцин и данные исследований иммуногенных свойств новых гибридных молекул. В США разные фазы клинических испытаний проходят вакцины против гриппа VAX102, VAX125 и VAX2012Q (*VaxInnate Corporation*); эффективность разработанных в России (НИИ гриппа, Санкт-Петербург) вакцин против гриппа в настоящее время изучается на животных. Второе актуальное направление основано на изучении и использовании противолучевых свойств флагеллина. В настоящее время в мире существует один флагеллиносодержащий препарат — энтолимод (*Cleveland BioLabs*, США), радиозащитная эффективность которого изучена в экспериментах на мышах и приматах. В обзоре анализируются представленные разными авторами данные о возможных механизмах радиозащитного действия энтолимода как агониста TLR5, а также результаты исследований, свидетельствующие о потенциале флагеллиносодержащих препаратов как в случае облучения большими дозами радиации, так и для снижения побочных эффектов лучевой терапии онкологических больных.

**Ключевые слова:** флагеллин, вакцины, адъювант, иммуноген, радиозащитная эффективность, энтолимод, флагеллиносодержащие препараты.

This article reviews modern scientific literature devoted to the study of the biological activity of flagellin to develop on its basis new effective medicines. One of the most promising areas of research is the use of recombinant flagellin as adjuvant in vaccines against the causative agents of different infectious diseases first of all against influenza. The characteristics of the recent flagellin containing vaccines and data on immunogenicity studies of new hybrid molecules are presented. Several influenza vaccines developed by *VaxInnate Corporation* (USA) undergo different phases of clinical trials. The effectiveness of Russian influenza vaccines (*Russian Institute of influenza*) is currently being studied in animals. The second most important direction is based on the study and use of radioprotective properties flagellin. Currently in the world there is one flagellin based drug entolimod (*Cleveland BioLabs*, USA), which radioprotective efficiency was studied in experiments on mice and primates. The overview analyzed the study of the mechanisms of the radioprotective action of flagellin based drugs as a TLR5 agonists presented by different authors. Also results of researches proving the potential of flagellin and its derivatives as radiation countermeasure agents are reviewed.

**Key words:** flagellin, vaccine, adjuvant, immunogenic, radioprotective efficacy, entolimod, flagellin based drugs.



**Введение.** В последние годы в различных областях медицины значительно возрастает интерес к семейству белков флагеллинов [1–5] — первичным структурным компонентам бактериальных жгутиков, основная функция которых, как считалось долгое время, заключается в обеспечении движения и хемотаксиса простейших. Однако не так давно было установлено, что флагеллин служит важным фактором вирулентности бактерий, участвуя в формировании реакции организма хозяина на внедрение патогенов, являясь мощным активатором врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Способность флагеллина инициировать врожденный иммунитет впервые была установлена F. Ciacci-Woolwine и соавт. (1998), обнаружившими на культуре промоноцитов человека, что флагеллин грамотрицательных бактерий является потенциальным индуктором синтеза цитокинов с высокой активностью в субнанолярном диапазоне доз [6]. В работе M. Vijay-Kumar и соавт. (2006) было показано участие флагеллина в проявлении вирулентности бактерий: инфицирование мышей штаммом лишенных жгутиков бактерий *Salmonella typhimurium* приводило к более тяжелой клинической картине течения заболевания, чем при введении дикого штамма, однако внутрибрюшинное введение флагеллина через 2 ч после заражения способствовало значительному снижению тяжести инфекционного процесса [7].

В настоящее время известно, что флагеллин является типичным патогенассоциированным молекулярным паттерном (*PAMP*), распознающимся рецепторами клеточной поверхности TLR5 (*toll-like receptor 5*) и/или рецепторами NAIIP5 (*Nod-like receptor apoptosis-inhibitory protein-5*), представителями семейства цитозольных рецепторов NLRs (*nucleotide binding and oligomerization domain-like receptor*). Связывание флагеллина с TLR5 клеток-мишеней (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток, Т-клеток, а также многих типов эпителиальных клеток) приводит к MyD88-опосредованной активации ядерного фактора транскрипции каппа В (NF- $\kappa$ B), являющегося одним из основных регуляторов экспрессии генов антиапоптотических белков, белков антиоксидантов, провоспалительных цитокинов и факторов роста [8, 9]. В отличие от лигандов других толл-подобных рецепторов, также стимулирующих активацию NF- $\kappa$ B-сигнального пути, образование комплекса флагеллин–TLR5 не приводит к гиперпродукции провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  и развитию «цитокинового шторма», а стимулирует развитие защитных реакций организма. M. Vijay-Kumar и соавт. (2008) было показано, что системное введение флагеллина мышам не только безопасно, но и оказывало про-

текторное действие в отношении различных патогенных воздействий — токсикантов, бактерий, вирусов и радиации [10]. Позднее этими же авторами были представлены данные, полученные в опытах на мышах с нокаутированным геном TLR5, свидетельствующие о том, что в отсутствие TLR5 способность флагеллина потенцировать иммунный ответ сохранялась, вероятно, за счет активации цитозольной системы NLRC4-инфламмасом [11]. В настоящее время известно, что связывание флагеллина цитозольными рецепторами NAIIP5 вызывает их олигомеризацию в NLRC4-инфламмосомы — мультипротеиновые комплексы, образование которых служит пусковым механизмом к активации каспаза-1-сигнального пути, индукции генов цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 и, в конечном счете, к гибели клеток путем пироптоза [12, 13].

Вместе с тем, как недавно было показано в экспериментах на нокаут-мышах A.H. Lopez-Yglesias и соавт. (2014) [14], стимуляция экспрессии провоспалительных цитокинов и антителобразованию может осуществляться и в отсутствие основных известных рецепторов и адаптеров флагеллина, что может служить доказательством существования иного, не описанного ранее пути стимуляции флагеллином иммунного ответа.

Молекула флагеллина содержит два высококонсервативных домена (D0 и D1), составляющих N- и C-концевые участки протеина, и центральный гипервариабельный домен (D2/D3), обеспечивающий стабилизацию филаментов бактериальных жгутиков за счет гидрофобных взаимодействий между субъединицами белка [15–17]. Распознавание флагеллина рецепторами TLR5 осуществляется N-концевым участком домена D1, образованным 90–97 аминокислотными остатками. 35 аминокислотных остатков C-терминального участка полипептидной последовательности ответственны за связывание флагеллина с рецепторами NAIIP5 [18]. Домен D2/D3 у разных видов и штаммов бактерий существенно различается как по размеру, так и по аминокислотному составу. В работах ряда авторов было показано, что частичное или полное удаление гипервариабельного домена, а также встраивание в него белковых фрагментов различных иммуногенов практически не изменяло способность флагеллина стимулировать врожденный и адаптивный иммунитет [19–22].

Структурные особенности молекулы флагеллина, позволяющие конструировать на ее основе гибридные белки, в сочетании с хорошей переносимостью млекопитающими и высокой способностью стимулировать иммунный ответ определяют перспективность применения флагеллина в составе иммуногенных препаратов и вакцинных композиций.

следований, направленных на разработку нового поколения средств химической защиты от радиационного поражения. Полученные данные показали, что введение рекомбинантного флагеллина (1,0 мг/кг и 2,0 мг/кг внутривнутрибрюшинно) в короткие сроки до облучения мышей в диапазоне доз  $СД_{70-100/30}$  обеспечивало выживаемость 67–87% животных (фактор изменения дозы составил ~1,60). Отмечены хорошая переносимость мышами синтезированного отечественными специалистами препарата, а также его значимое модифицирующее влияние на динамику и степень радиационно-индуцированной потери массы тела облученных животных (результаты исследования готовятся к публикации).

**Заключение.** Проведенный анализ современной научной литературы свидетельствует о возрастающем интересе специалистов, работающих в различных областях медицины, прежде всего иммунологии, онкологии и радиобиологии, к препаратам на основе бактериального флагеллина, синтезированным методами генной инженерии. Данный интерес закономерен, поскольку базируется на уникальной биологической активности как нативного флагеллина, так и его рекомбинантных производных, а именно способности при введении в малых дозах стимулировать развитие защитных реакций организма, повышающих его устойчивость к воздействию различных патогенных факторов — бактерий, вирусов, токсикантов и ионизирующего излучения. Наиболее перспективными направлениями исследований в настоящее время являются следующие:

1. Разработка вакцин против инфекций, вызванных разными патогенами, прежде всего, против гриппа, при этом флагеллин может быть использован и/или в качестве белкового носителя, и как адъювант. В США разные фазы клинических испытаний успешно проходят вакцины против гриппа VAX102, VAX125 и VAX2012Q (*VaxInnate Corporation*); эффективность разработанных в России

(НИИ гриппа, Санкт-Петербург) вакцин против гриппа в настоящее время изучается на животных. Важно отметить, что флагеллиносодержащие вакцины перспективны не только для профилактики инфекционных заболеваний, но и как альтернативные средства терапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами. Также в настоящее время исследуется эффективность гибридных флагеллинсодержащих молекул в составе комплексной терапии онкологических заболеваний.

2. Применение в качестве средства химической защиты от лучевого поражения как в случае облучения большими дозами радиации, так и для снижения побочных эффектов лучевой терапии у онкологических больных. В основе противолучевой эффективности флагеллина и его производных, как агонистов TLR5, лежит способность оказывать влияние на течение основных патологических процессов, приводящих организм к гибели после радиационного воздействия. Стимулированная флагеллином и опосредованная адаптерным белком MyD88 активация NF- $\kappa$ B-сигнального пути приводит к ингибированию радиационно-индуцированного апоптоза, повышению активности ферментов антиоксидантной защиты организма, усилению экспрессии генов цитокинов, способствующих сохранению и ускоренному восстановлению костномозгового кроветворения и клеток кишечного эпителия. Высокая противолучевая эффективность производного флагеллина — препарата энтолимода (*Cleveland BioLabs, США*) — установлена в модельных экспериментах на мышцах и приматах; исследования на добровольцах показали хорошую переносимость энтолимода человеком. В России (ГосНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург) разработаны методические подходы для синтеза высокоочищенных гибридных белков флагеллина, которые могут служить основой для разработки отечественных радиопротекторов нового поколения.

### Литература

1. Honko A.N., Mizel S.B. Effects of flagellin on innate and adaptive immunity // *Immun. Research*. 2005. Vol. 33, No 1. P. 83–101.
2. Mizel S.B., Bates J.T. Flagellin as an adjuvant: cellular mechanisms and potential // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, No 10. P. 5677–5682.
3. Rossez Y., Wolfson E.B., Holmes A., Gally D.L., Holden N.J. Bacterial flagella: twist and stick, or dodge across the kingdoms // *PLOS Pathol.* 2015. Vol. 11, No 1. P. 1004483. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295861/>
4. Fruehlich E.E., Mayerhofer R., Holzer P. Reevaluating the hype: four bacterial metabolites under scrutiny // *Eur. J. Microbiol. Immunol.* 2015. Vol. 5, No 1. P. 1-13.
5. Dowling J.K., Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development // *Clin. Transl. Immunol.* 2016. Vol. 5, No 5. P. 85. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910119/>
6. Ciacci-Woolwine F., Blomfield I.C., Richardson S.H., Mizel S.B. Salmonella flagellin induces tumor necrosis factor alpha in a human promonocytic cell line // *Infect. Immun.* 1998. Vol. 66, No 3. P. 1127–1134.

7. Vijay-Kumar M., Wu H., Jones R., Grant G., Babbin B., King T.P., Kelly D., Gewirtz A.T., Neish A.S. Flagellin suppresses epithelial apoptosis and limits disease during enteric infection // *Am. J. Pathol.* 2006. Vol. 169, No 5. P. 1686–1700.

8. Gewirtz A.T., Navas T.A., Lyons S., Godowski P.J., Madara J.L. Cutting edge: bacterial Flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression // *J. Immunol.* 2001. Vol. 167, No 4. P. 1882–1885.

9. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A., Hawn T.R., Yi E.C., Goodlett D.R., Eng J.K., Akira S., Underhill D.M., Anderem A. The innate immune response to bacterial-flagellin is mediated by Toll-like receptor 5 // *Nature.* 2001. Vol. 410, No 6832. P. 1099–1103.

10. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Sanders C.J., Frias A., Sloane V.M., Xu J., Neish A.S., Rojas M., Gewirtz A.T. Flagellin treatment protects against chemicals, bacteria, viruses, and radiation // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180, No 12. P. 8280–8285.

11. Vijay-Kumar M., Carvalho F.A., Aitken J.D., Fifadara N.H., Gewirtz A.T. TLR5 or NLRC4 is necessary and sufficient for promotion of humoral immunity by flagellin // *Eur. J. Immunol.* 2010. Vol. 40, No 12. P. 3528–3534.

12. Kofoed E.M., Vance R.E. Innate immune recognition of bacterial ligands by NAIIPs determines inflammasome specificity // *Nature.* 2011. Vol. 477, No 7366. P. 592–595.

13. Zhao Y., Yang J., Shi J., Gong Y.N., Lu Q., Xu H., Liu L., Shao F. The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus // *Nature.* 2011. Vol. 477, No 7366. P. 596–600.

14. Lypczyk A.H., Zhao X., Quarles E.K., Lai M.A., VanDenBos T., Strong R.K., Smith K.D. Flagellin induces antibody responses through a TLR5- and inflammasome-independent pathway // *J. Immunol.* 2014. Vol. 192, No 4. P. 1587–1596.

15. Yonekura K., Maki-Yonekura S., Namba K. Complete atomic model of the bacterial flagellar filament by electron cryomicroscopy // *Nature.* 2003. Vol. 424. P. 643–650.

16. Song W.S., Yoon S.I. Crystal structure of FliC flagellin from *Pseudomonas aeruginosa* and its implication in TLR5 binding and formation of the flagellar filament // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. Vol. 444, No 2. P. 109–115.

17. Lu Y., Swartz J.R. Functional properties of Flagellin as a stimulator of innate immunity // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 12, No 6. P. 18379. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709591/>

18. Lightfield K.L., Persson J., Brubaker S.W., Witt C.E., von Moltke J., Dunipace E.A., Henry T., Sun Y.H., Cado D., Dietrich W.F., Monack D.M., Tsolis R.M., Vance R.E. Critical function for Naip5 in inflammasome activation by a conserved carboxy-terminal domain of Flagellin // *Nat. Immunol.* 2008. Vol. 9, No 10. P. 1171–1178.

19. Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T.C., Strom E., Gleiberman A.S., Gupta D., Kurmasov O.V., Fort F.L., Osterman A.L., Didonato J.A., Feinstein E., Gudkov A.V. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models // *Science.* 2008. Vol. 320, No 5873. P. 226–230.

20. Song L., Zhang Y., Yun N.E., Poussard A.L., Smith J.N., Smith J.K., Borisevich V., Linde J.J., Zacks M.A., Li H., Kavita U., Reiserova L., Liu X., Dumuren K., Balasubramanian B., Weaver B., Parent J., Umlauf S., Liu G., Huleatt J., Tussey L., Paessler S. Superior efficacy of a recombinant flagellin:H5N1 HA globular head vaccine is determined by the placement of the globular head within Flagellin // *Vaccine.* 2009. Vol. 27, No 42. P. 5875–5884.

21. Bennett K.M., Gorham R.D., Gusti V., Gusti V., Trinh L., Motikis D., Lo D.D. Hybrid flagellin as a T cell independent vaccine scaffold // *BMC Biotechnol.* 2015. Vol. 15. P. 71. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4534063/>

22. Tanomand A., Farajnia S., Peerayeh S.N., Majidi J. Cloning, expression and characterization of recombinant exotoxin A-flagellin fusion protein as a new vaccine candidate against *Pseudomonas aeruginosa* infections // *Iran. Biomed. J.* 2013. Vol. 17, No 1. P. 1–7.

23. McEwen J., Levi R., Horwitz R.J., Arnon R. Synthetic recombinant vaccine expressing influenza haemagglutinin epitope in *Salmonella* flagellin leads to partial protection in mice // *Vaccine.* 1992. Vol. 10, No 6. P. 405–411.

24. Levi R., Arnon R. Synthetic recombinant influenza vaccine induces efficient long-term immunity and cross-strain protection // *Vaccine.* 1996. Vol. 14, No 1. P. 85–92.

25. Cuadros C., Lopez-Hernandez F.J., Dominguez A.L., McClelland M., Lustgarten J. Flagellin fusion proteins as adjuvants or vaccines induce specific immune responses // *Infect. Immun.* 2004. Vol. 72, No 5. P. 2810–2816.

26. Bates J.T., Honko A.N., Graff A.H., Kock N.D., Mizel S.B. Mucosal adjuvant activity of flagellin in aged mice // *Mech. Ageing Dev.* 2008. Vol. 129, No 5. P. 271–281.
27. Honko A.N., Sriranganathan N., Lees C.J., Mizel S.B. Flagellin is an effective adjuvant for immunization against lethal respiratory challenge with *Yersinia pestis* // *Infect. Immun.* 2006. Vol. 74, No 2. P. 1113–1120.
28. Turley C.B., Rupp R.E., Johnson C., Taylor D.N., Wolfson J., Tussey L., Kavita U., Stanberry L., Shaw A. Safety and immunogenicity of a recombinant M2e-flagellin influenza vaccine (STF2. 4xM2e) in healthy adults // *Vaccine.* 2011. Vol. 29, No 32. P. 5145–5152.
29. Weimer E.T., Ervin S.E., Wozniak D.J., Mizel S.B. Immunization of young African green monkeys with OprF epitope 8-OprI-type A- and B-flagellin fusion proteins promotes the production of protective antibodies against nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* // *Vaccine.* 2009. Vol. 27, No 48. P. 6762–6769.
30. Taylor D.N., Treanor J.J., Strout C., Johnson C., Fitzgerald T., Kavita U., Ozer K., Tussey L., Shaw A. Induction of a potent immune response in the elderly using the TLR-5 agonist, flagellin, with a recombinant hemagglutinin influenza-flagellin fusion vaccine (VAX125, STF2. HA1 SI) // *Vaccine.* 2011. Vol. 29, No 31. P. 4897–4902.
31. Tussey L., Strout C., Davis M., Johnson C., Luckinger G., Umlauf S., Song L., Liu G., Abraham K., White C.J. Phase 1 safety and immunogenicity study of a quadrivalent seasonal flu vaccine comprising recombinant hemagglutinin-flagellin fusion proteins // *Open Forum Infect. Dis.* 2016. Vol. 3, No 1. ofw015. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766387/>
32. Huleatt J.W., Nakaar V., Desai P., Huang Y., Hewitt D., Jacobs A., Tang J., McDonald W., Song L., Evans R.K., Umlauf S., Tussey L., Powell T.J. Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2 to TLR5 ligand flagellin // *Vaccine.* 2008. Vol. 26, No 2. P. 201–214.
33. Asadi Karam M.R., Oloomi M., Mahdavi M., Habibi M., Bouzari S. Vaccination with recombinant FimH fused with flagellin enhances cellular and humoral immunity against urinary tract infection in mice // *Vaccine.* 2013. Vol. 31, No 8. P. 1210–1216.
34. Степанова Л.А., Ковалева А.А., Потапчук М.В., Коротков А.В., Курприянов В.В., Блохина Е.А., Котляров Р.Ю., Цыбалова Л.М. Иммуногенные свойства рекомбинантных белков, включающих эктодомен белка М2 вируса гриппа А // *Вопр. вирусол.* 2013. Т. 58, No 3. С. 21–25 [Stepanova L.A., Kovaleva A.A., Potapchuk M.V., Korotkov A.V., Kupriyanov V.V., Blohina E.A., Kotlyarov R.Yu., Cybalova L.M. Immunogenicity of recombinant proteins including ectodomain of M2 influenza virus A, *Vopr. Virusol.* 2013. vol. 58. No 3. pp. 21–25].
35. Delavari S., Sohrabi M., Ardestani M.S., Faezi S., Tebianian M., Taghizadeh M., Shajiei S.Y., Moghaddampour M., Mahdavi M. *Pseudomonas aeruginosa* flagellin as an adjuvant: superiority of a conjugated form of flagellin versus a mixture with a human immunodeficiency virus type 1 vaccine candidate in the induction of immune responses // *J. Med. Microbiol.* 2015. Vol. 64, No 11. P. 1361–1368.
36. Степанова Л.А., Сергеева М.В., Шуклина М.А., Шалджян А.А., Потапчук М.В., Коротков А.В., Цыбалова Л.М. Гибридный белок на основе второй субъединицы гемагглютинина вирусов гриппа А/Н2N2 формирует перекрестный иммунитет // *Acta Naturae (русскоязычная версия).* 2016. Т. 8, No 2 (29). С. 129–140 [Stepanova L.A., Sergeeva M.V., Shuklina M.A., Shaldzhyan A.A., Potapchuk M.V., Korotkov A.V., Cybalova L.M. A fusion protein based on the second subunit of hemagglutinin of influenza A/H2N2 viruses provides cross immunity. *Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya).* 2016. vol. 8. No 2 (29). pp. 129–140].
37. Farajnia S., Peerayeh S.N., Tanomand A., Majidi J., Goudarzi G., Naghili B., Rahbarnia L. Protective efficacy of recombinant exotoxin A-flagellin fusion protein against *Pseudomonas aeruginosa* infections // *Can. J. Microbiol.* 2015. Vol. 61, No 1. P. 6064.
38. Behrouz B., Mahdavi M., Amirmozafari N., Fatemi M.J., Irajian G., Bahroudi M., Hashemi F.B. Immunogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* recombinant b-type flagellin as a vaccine candidate: Protective efficacy in a murine burn wound sepsis model // *Burns.* 2016. doi: 10.1016/j.burns.2016.03.015.
39. Духовлинов И.В., Богомолова Е.Г., Федорова Е.А., Симбирцев А.С. Исследование защитивной эффективности кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции на основе рекомбинантного белка FliCVP6VP8 // *Мед. иммунол.* 2016. Т. 18, No 5. С. 417–424. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-5-417-424 [Dukhovlinov I.V., Bogomolova E.G., Fedorova E.A., Simbirtsev A.S. Protective activity study of a candidate vaccine against rotavirus infection based on recombinant protein FliCVP6VP8, *Medical Immunology (Russia).* 2016. Vol. 18 (5). pp. 417–424. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-2016-5-417-424].

40. Xiao X. X., Zhang Y., Liu J.X., Wei Q.L., Yin X.P. Immunoenhancement with flagellin as an adjuvant to whole-killed rabies vaccine in mice // Arch. Virol. 2016. Vol. 161, No 3. P. 685–691.

41. Lee S.E., Hong S.H., Verma V., Lee Y.S., Duong T.N., Jeong K., Uthaman S., Sung Y.C., Lee J.T., Park I.K., Nin J.J., Rhee J.H. Flagellin is strong vaginal adjuvant of a therapeutic vaccine for genital cancer // Oncoimmunology. 2015. Vol. 5, No 2. e1081328. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801456/>

42. Lee S.E., Nquyen C.T., Kim S.Y., Thi T.N., Rhee J.H. Tetanus toxin fragment C fused to flagellin makes a potent mucosal vaccine // Clin. Exp. Vaccine Rec. 2015. Vol. 4, No 1. P. 59–67.

43. Porte U.S., Fougeron D., Munoz-Wolf N., Tabareau J., Georgel A.F., Walle F., Paget C., Trotein F., Chabalgoity J.A., Carnoy C., Sirard J.C. A Toll-Like receptor 5 agonist improves the efficacy of antibiotics in treatment of primary and influenza virus-associated pneumococcal mouse infections // Antimicrob. Agents Chemother. 2015. Vol. 5, No 10. P. 6064–6072.

44. Schulke S., Wolfheimer S., Gadermaier G., Wangorsch A., Siebeneicher S., Briza P., Spreitzer I., Schiller D., Loeschner B., Uematsu S., Ryffel B., Akira S., Waibler Z., Vieths S., Toda M., Scheurer S. Prevention of intestinal allergy in mice by rflaA:Ova is associated with enforced antigen processing and TLR5-dependent IL-10 secretion by mDC // PLoS One. 2014. Vol. 9, No 2. e87822. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917841/>

45. Shim J.U., Lee S.E., Hwang W., Lee C., Park J.W., Sohn J.H., Nam J.H., Kim Y., Rhee J.H., Im S.H., Koh Y.I. Flagellin suppresses experimental asthma by generating regulatory dendritic cells and T cells // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137, No 2. P. 426–435.

46. Krivokrysenko V. I., Shakhov A. N., Singh V. K., Bone F., Kononov Y., Shyshynova I., Cheney A., Maitra R.K., Purmal A., Whitnall M.H., Gudkov A.V., Feinstein E. Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. Vol. 343, No 2. P. 497–508.

47. Krivokrysenko V.I., Toshkov I.A., Gleiberman A.S., Krasnov P., Shyshynova I., Bespalov I., Maitra R.K., Narizhneva N.V., Sighn V.K., Whitnall M.H., Purmal A.A., Shakhov A.N., Gudkov A.V., Feinstein E. The toll-like receptor 5 agonist Enolimod mitigates lethal acute radiation syndrome in non-Human primates // Plos One. 2015. Vol. 10, No 9. e0135388. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569586/pdf/pone.0135388.pdf>

48. Chen H., Wang Z.D., Chen M.S., Zhang X.Q., Shen L.P., Chen Y. Activation of Toll-like receptors by intestinal microflora reduces radiation-induced DNA damage in mice // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 2014. Vol. 774. P. 22–28.

49. Epperly M.W., Sikora C.A., DeFilippi S.J., Gretton J.A., Zhan Q., Kufe D.W., Greenberger J.S. Manganese superoxide dismutase (SOD2) inhibits radiation-induced apoptosis by stabilization of the mitochondrial membrane // Radiat. Res. 2002. Vol. 157, No 5. P. 568–577.

50. Li W., Ge C., Yang L., Wang R., Lu Y., Gao Y., Li Z., Wu Y., Zheng X., Wang Z., Zhang C. CBLB502, an agonist of Toll-like receptor 5, has antioxidant and scavenging free radicals activities *in vitro* // Int. J. Biol. Macromol. 2016. Vol. 82. P. 97–103.

51. Wang Z.D., Qiao Y.L., Tian X.F., Zhang X.O., Zhou S.X., Liu H.X., Chen Y. Toll-like receptor 5 agonism protects mice from radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. Vol. 13, No 9. P. 4763–4767.

52. Burdelya L.G., Gleiberman A.S., Toshkov I., Aygun-Sunar S., Vapardekar M., Mandercheid-Kern P., Krivokrysenko V.I., Feinstein E., Gudkov A.V. Toll-like receptor 5 agonist protects mice from dermatitis and oral mucositis caused by local radiation: implications for head-and-neck cancer radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 83, No 1. P. 228–234.

53. Zhou S.X., Li F.S., Qiao Y.L., Zhang X.Q., Wang Z.D. Toll-like receptor 5 agonist inhibition of growth of A549 lung cancer cells *in vivo* in a Myd88 dependent manner // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. Vol. 13, No 6. P. 2807–2812.

54. Fukuzawa N., Petro M., Baldwin W.M., Gudkov A.V., Fairchild R.L. A TLR5 agonist inhibits acute renal ischemic failure // J. Immunol. 2011. Vol. 187, No 7. P. 3831–3839.

55. Kojouharov B.M., Brackett C.M., Veith J.M., Jonson C.P., Gitlin I.I., Toshkov I.A., Gleiberman A.S., Gudkov A.V., Burdelya L.G. Toll-like receptor-5 agonist Entolimod broadens the therapeutic window of 5-fluorouracil by reducing its toxicity to normal tissues in mice // Oncotarget. 2014. Vol. 5, No 3. P. 802–814.

56. Burdelya L.G., Brackett C.M., Kojouharov B., Gitlin I.I., Leonova K.I., Gleiberman A.S., Aygun-Sunar S., Veith J., Johnson C. *et al.* Central role of liver in anticancer and radioprotective activities of Toll-like receptor 5 agonist // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110, No 20. P. 1857–1866.

57. Rhee S.H., Im E., Riegler M., Kokkotou E., O'brien M., Pothoulakis C. Pathophysiological role of Toll-like receptor 5 engagement by bacterial flagellin in colonic inflammation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102, No 38. P. 13610–13615.

58. Blohmke C.J., Victor R.E., Hirschfeld A.F., Elias I.M., Hancock D.G., Lane C.R., Davidson A.G., Wilcox P.G., Smith K.D., Overhage J., Hancock R.E., Turvey S.E. Innate immunity mediated by TLR5 as a novel antiinflammatory target for cystic fibrosis lung disease // J. Immunol. 2008. Vol. 180, No 11. P. 7764–7773.

59. Xiao Y., Liu F., Yang J., Zhong M., Zhang E., Li Y., Zhou D., Cao Y., Li W., Yu J., Yang Y., Yan H. Over-activation of TLR5 signaling by high-dose flagellin induces liver injury in mice // Cell Mol. Immunol. 2015. Vol. 12, No 6. P. 729–742.

60. Cleveland BioLabs, Inc. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://www.cbiolabs.com> (Дата обращения 10. 08. 2016).

61. Аль-Шехадат Р.И., Матюнина Е.А., Шарафутдинова Т.А., Пигарева Н.В., Климов Н.А., Петров А.В., Симбирцев А.С. Получение и изучение свойств рекомбинантного бактериального флагеллина // Хим. и биол. безопас. 2012. Спец. вып. С. 109–116. [Al'-Shekhatat R.I., Matyunina E.A., Sharafutdinova T.A., Pigareva N.V., Klimov N.A., Petrov A.V., Simbircev A.S. Poluchenie i izuchenie svojstv rekombinantnogo bakterial'nogo flagellina, *Him. i biol. bezopas.* 2012. Спец. вып. pp. 109–116].

62. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Петров А.В., Аль-Шехадат Р.И., Климов Н.А., Симбирцев А.С. Получение различных вариантов рекомбинантного флагеллина и оценка их радиозащитной эффективности // Вестн. Рос. военно-мед. акад. 2013. Т. 43, № 3. С. 75–80 [Grebnyuk A.N., Ak-senova N.V., Petrov A.V., Al'-Shekhatat R.I., Klimov N.A., Simbircev A.S. Obtaining different variants of recombinant flagellin and evaluation of their radioprotective efficiency, *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.* 2013. Vol. 43. No 3. pp. 75–80].

Поступила в редакцию: 01.06.2017 г.

Контакт: Мурзина Елена Викторовна, [elenmurzina@mail.ru](mailto:elenmurzina@mail.ru)

#### Сведения об авторах:

Софронов Генрих Александрович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6); научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12; председатель ФГБУ «Северо-Западное отделение медицинских наук», Санкт-Петербург;

Мурзина Елена Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6, e-mail: [elenmurzina@mail.ru](mailto:elenmurzina@mail.ru);

Болехан Василий Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6;

Веселова Ольга Михайловна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6;

Симбирцев Андрей Семенович — член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по науке ФГУП «Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов» ФМБА РФ; 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7; заведующий отделом молекулярной биотехнологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

УДК 543.51:616

## МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ В МЕДИЦИНЕ

<sup>1</sup>Б.Л. Мильман, <sup>2</sup>И.К. Журкович<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Институт токсикологии, Санкт-Петербург, Россия

## MASS SPECTROMETRY IN MEDICINE

<sup>1</sup>B.L. Mil'man, <sup>2</sup>I.K. Zhurkovich<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Institute of Toxicology, St. Petersburg, Russia

© Б.Л. Мильман, И.К. Журкович, 2017 г.

Кратко рассмотрен метод масс-спектрометрического анализа, представлен обзор его применения в медицинских исследованиях и клинической диагностике. Обсуждается определение биомаркеров. Характеризуются области диагностики, в которых масс-спектрометрия играет значительную роль: анализ выдыхаемого воздуха, скрининг новорожденных, идентификация микроорганизмов, эндокринология, лекарственная терапия, маркерные пептиды и белки, масс-спектрометрическая визуализация.

**Ключевые слова:** масс-спектрометрия, хроматография — масс-спектрометрия, клиническая диагностика, биомаркеры, метаболомика, протеомика.

Techniques of mass spectrometric analyses are briefly considered, its fields of application in medical research and clinical diagnostics are reviewed. The determination of biomarkers is discussed. The fields of diagnostics in which mass spectrometry plays an important role, namely, human breath analysis, newborn screening, identification of microorganisms, endocrinology, drug therapy, peptide and protein markers, and mass spectrometric visualization, are characterized.

**Key words:** mass spectrometry, chromatography — mass spectrometry, clinical diagnostics, biomarkers, metabolomics, proteomics.

**Введение.** Прогресс в медицине связан с собственными научными исследованиями и успехами в других научных и технологических областях. Немалую роль играет развитие методов химического (биохимического) анализа. Аналитические методы незаменимы в биохимии и экспериментальной медицине для установления природы (идентификации) и определения количества биологически важных соединений (биомаркеров), участвующих в процессах жизнедеятельности, связанных с особыми физиологическими состояниями живых организмов, показывающих возможности появления или наличие у них тех или иных заболеваний, характеризующих особенности их протекания, позволяющих провести их диагностику. Среди методов химического (физико-химического) анализа на первые роли выдвинулась масс-спектрометрия (МС). Этот метод характеризуется высокой чувствительностью (способностью обнаруживать малые количества биохимических соединений, менее  $10^{-12}$  г), селективностью (способностью раз-

личать похожие по структуре и свойствам соединения) и точностью количественного определения (достижимая относительная погрешность не более нескольких процентов). В последние годы именно биология и медицина представляют собой главные области приложения МС, причем история клинической МС насчитывает уже более трех десятилетий [1].

В настоящей статье дана краткая характеристика МС и представлен обзор медицинских применений этого метода.

**Цель работы:** предоставить исследователям и практикующим врачам различных медицинских специальностей начальные сведения о методе МС с учетом перспектив его использования. Более полные сведения о медицинской МС можно найти в книгах [2, 3], обзоре авторов [4] и двух недавних специализированных выпусках журналов *Clinical Chemistry* [5] и *Trends in Analytical Chemistry* [6].

**Принципы масс-спектрометрии.** Масса молекулы и их отдельных фрагментов — важная ха-

тами и лекарствами (FDA, США) также начало уделять внимание вопросам клинической МС, начиная с регулирования процедур определения такролимуса (иммунодепрессант), скрининга новорожденных и идентификации микроорганизмов [60]. Десятки отработанных клинически ориентированных аналитических протоколов помещены в книгу [3].

**Практика МС.** Масс-спектрометры и хромато-масс-спектрометры — дорогие приборы, их стоимость составляет десятки млн. рублей. Покупкой приборов, однако, расходы, не ограничиваются. Необходимы постоянное сервисное обслуживание масс-спектрометров, их ремонт, закупка необходимых материалов и реактивов и т.д. Соответствующие расходы при полной загрузке приборов могут составлять 40% от их первоначальной стоимости [61]. Без этих затрат, по крайней мере, их части, приборы перестают работать, и существование МС лаборатории теряет смысл.

Необходимая составная часть функционирования МС лаборатории — подготовка проб, т.е. выделение, например экстракция, анализируемых соединений из исходных биообразцов в индивидуальном виде или в составе менее сложных сме-

сей. Поэтому неизбежно создание химической подлаборатории; расходы на нее также необходимо планировать. Частично, но не полностью, роль пробоподготовки играют хроматографические системы на входе в масс-спектрометр. Их нет в случае МАЛДИ (и новых МС систем с ионизацией на воздухе, см. выше), но это не является преимуществом при детальном анализе сложных смесей.

**Заключение.** В обзоре рассмотрено современное состояние медицинской МС, основы этого метода, применение в научно-медицинских исследованиях и, главное, в клинической диагностике. Указаны основные реализуемые преимущества метода: высокая чувствительность и специфичность/селективность определения, высокая точность количественного анализа. Будущее применения МС в медицине связано с преодолением ограничений этого метода: необходимо удешевление приборов, упрощение и автоматизация процедур пробоподготовки и др. Другая сторона вопроса — увеличение бюджетов клинических лабораторий и совершенствование образования врачей. Целесообразен постоянный межпрофессиональный диалог врачей и химиков.

### Литература

1. Jannetto P.J., Fitzgerald R.L. Effective use of mass spectrometry in the clinical laboratory // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 92–98.
2. Vékey K., Telekes A., Vertes A. (eds.). *Medical applications of mass spectrometry*. Amsterdam: Elsevier, 2008. 606 p.
3. Garg U., Hammett-Stabler H. (eds.). *Clinical applications of mass spectrometry. Methods and Protocols*. New York: Humana Press, 2010. 540 p.
4. Мильман Б.Л., Журкович И.К. Масс-спектрометрический анализ медицинских объектов и проблемы клинической диагностики // *Журнал аналитической химии*. 2015. Т. 70, No 10. С. 1026–1039 [Mil'man B.L., Zhurkovich I.K., *Zhurnal analiticheskoi khimii*, 2015. Vol. 70, No. 10. pp. 1026–1039].
5. *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62. No 1. P. 1–306.
6. *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. Part B. P. 1–164.
7. Мильман Б.Л., Утсаль В.А., Луговкина Н.В., Котряхов И.А., Журкович И.К. Сравнительное определение жирнокислотного состава низкомолекулярных компонентов плазмы крови тремя методами масс-спектрометрии: «старо-новое упражнение по липидомике // *Масс-спектрометрия*. 2015. Т. 12, No 2. С. 73–84 [Mil'man B.L., Utsal' V.A., Lugovkina N.V., Kotryakhov I.A., Zhurkovich I.K., *Mass-spektrometriya*, 2015. Vol. 12, No. 2. pp. 73–84].
8. Мильман Б.Л., Ильясов Ю.Ю., Луговкина Н.В., Головина А.А., Дмитриев А.В. «Низкомолекулярный» подход к идентификации микроорганизмов методом масс-спектрометрии МАЛДИ // *Масс-спектрометрия*. 2016. Т. 13, No 3. С. 158–167 [Mil'man B.L., Il'yasov Yu.Yu., Lugovkina N.V., Golovina A.A., Dmitriev A.V., *Mass-spektrometriya*. 2016. Vol. 13, No. 3. pp. 158–167].
9. Shushan B. A review of clinical diagnostic applications of liquid chromatography – tandem mass spectrometry // *Mass spectrometry reviews*. 2010. Vol. 29, No 6. P. 930–944.
10. *Metabolomics*. Электронный ресурс <https://en.wikipedia.org/wiki/Metabolomics> (дата обращения 19.03.2017).
11. *Proteomics*. Электронный ресурс <https://en.wikipedia.org/wiki/Proteomics> (дата обращения 19.03.2017).
12. Madsen R., Lundstedt T., Trygg J. Chemometrics in metabolomics — a review in human disease diagnosis // *Analytica chimica acta*. 2010. Vol. 659, No 1. P. 23–33.



13. *Anderson L.* Within sight of a rational pipeline for development of protein diagnostics // *Clinical chemistry*. 2012. Vol. 58, No 1. P. 28–30.
14. *Parker C.E., Borchers C.H.* Mass spectrometry based biomarker discovery, verification, and validation—quality assurance and control of protein biomarker assays // *Molecular oncology*. 2014. Vol. 8, No 4. P. 840–858.
15. *Liesenfeld D.B., Habermann N., Owen R.W., Scalbert A., Ulrich C.M.* Review of mass spectrometry-based metabolomics in cancer research // *Cancer epidemiology and prevention biomarkers*. 2013. Vol. 22, No 12. P. 2182–2201.
16. *Johnson C.H., Ivanisevic J., Siuzdak G.* Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms // *Nature reviews molecular cell biology*. 2016. Vol. 17, No 7. P. 451–459.
17. *Gillespie T.A., Winger B.E.* Mass spectrometry for small molecule pharmaceutical product development: a review // *Mass spectrometry reviews*. 2011. Vol. 30, No 3. P. 479–490.
18. *Görög S.* Identification in drug quality control and drug research // *Trends in analytical chemistry*. 2015. Vol. 69. P. 114–122.
19. *Rentsch K.M.* Knowing the unknown — State of the art of LCMS in toxicology // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 88–93.
20. *Kushnir M.M., Rockwood A.L., Bergquist J.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometry applications in endocrinology // *Mass spectrometry reviews*. 2010. Vol. 29, No 3. P. 480–502.
21. Medical laboratory sciences. Электронный ресурс <http://www.mayo.edu/mayo-clinic-school-of-health-sciences/careers/laboratory-sciences> (дата обращения 19. 03. 2017).
22. *Meng Q.H.* Mass spectrometry applications in clinical diagnostics // *Journal of clinical and experimental pathology suppl*. 2013. Vol. 6. P. 001.
23. *Vogeser M., Seger C.* Mass spectrometry methods in clinical diagnostics—state of the art and perspectives // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 1–4.
24. *Журкович И.К., Мильман Б.Л.* Общая характеристика современных методик анализа. Пример масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии // *Журнал аналитической химии*. 2009. Т. 64, No 10. С. 1012–1021 [*Mil'man B.L., Zhurkovich I.K., Zhurnal analiticheskoi khimii*. 2009. Vol. 64. No. 10. pp. 1012–1021].
25. *Bouillon R.* The power of mass spectroscopy as arbiter for immunoassays // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 6–8.
26. *Saint-Marcoux F., Sauvage F.L., Marquet P.* Current role of LC-MS in therapeutic drug monitoring // *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2007. Vol. 388, No 7. P. 1327–1349.
27. Clinical mass spectrometry worldwide market overview. Электронный ресурс [http://www.notey.com/@prsync\\_unofficial/external/14218667/clinical-mass-spectrometry-worldwide-market-overview-by-region-type-application-and-forecast-to-2021.html](http://www.notey.com/@prsync_unofficial/external/14218667/clinical-mass-spectrometry-worldwide-market-overview-by-region-type-application-and-forecast-to-2021.html) (дата обращения 20. 03. 2017).
28. *Степанов Е.В.* Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха // *Труды института общей физики им. А.М. Прохорова*. 2005. Т. 61. С. 5–47 [*Stepanov E. V., Trudy instituta obschei fiziki im. A. M. Prokhorova*. 2005. Vol. 61. pp. 5–47].
29. *Modak A.S.* Regulatory issues on breath tests and updates of recent advances on [13C]-breath tests // *Journal of breath research*. 2013. Vol. 7, No 3. P. 037103.
30. *Yoshida M., Hatano N., Nishiumi S., Irino Y., Izumi Y., Takenawa T., Azuma T.* Diagnosis of gastroenterological diseases by metabolome analysis using gas chromatography-mass spectrometry // *Journal of gastroenterology*. 2012. Vol. 47, No 1. P. 9–20.
31. *Beck O., Olin A.C., Mirgorodskaya E.* Potential of mass spectrometry in developing clinical laboratory biomarkers of nonvolatiles in exhaled breath // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 84–91.
32. *Modak A.S.* Stable isotope breath tests in clinical medicine: a review // *Journal of breath research*. 2007. Vol. 1, No 1. P. 014003.
33. *Charrow J., Goodman S.I., McCabe E.R. G., Rinaldo P.* Tandem mass spectrometry in newborn screening // *Genetics in medicine*. 2000. Vol. 2, No 4. P. 267–269.
34. *Chace D.H., Kalas T.A., Naylor E.W.* Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns // *Clinical chemistry*. 2003. Vol. 49. No 11. P. 1797–1817.
35. *Rousseau F., Guérette D., Girard J.G., Berthier M.T., Déry M., Giguère Y.* Newborn screening by tandem mass spectrometry: impacts, implications and perspectives. Электронный ресурс <http://cdn.intechweb.org/pdfs/29024.pdf> (дата обращения 20.03.2017).

36. Mak C.M., Lee H.C.H., Chan A.Y.W., Lam C.W. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update // *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2013. Vol. 50, No 6. P. 142–162.

37. Осипов Г.А., Демина А.М. Хромато-масс-спектрометрическая индикация микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // *Вестник РАМН*. 1996. Т. 13, No 2. С. 15–27 [Osipov G.A., Demina A.M., *Vestnik RAMN*. 1996. Vol. 13, No. 2. pp. 15–27].

38. Inglis T. J. J. Aravena-Roman M., Ching S., Croft K., Wuthiekanun V., Mee B. J. Cellular fatty acid profile distinguishes *Burkholderia pseudomallei* from avirulent *Burkholderia thailandensis* // *Journal of clinical microbiology*. 2003. Vol. 41, No 10. P. 4812–4814.

39. Li D., March J.K., Bills T.M., Holt B.C., Wilson C.E., Lowe W., Tolley H.D., Lee M.L., Robison R.A. Gas chromatography-mass spectrometry method for rapid identification and differentiation of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* from each other, *Burkholderia thailandensis* and several members of the *Burkholderia cepacia* complex // *Journal of applied microbiology*. 2013. Vol. 115. No 5. P. 1159–1171.

40. Slabbinck B., De Baets B., Dawyndt P., De Vos P. Towards large-scale FAME-based bacterial species identification using machine learning techniques // *Systematic and applied microbiology*. 2009. Vol. 32, No 3. P. 163–176.

41. Sauer S., Kliem M. Mass spectrometry tools for the classification and identification of bacteria // *Nature reviews microbiology*. 2010. Vol. 8, No 1. P. 74–82.

42. Van Belkum A., Welker M., Erhard M., Chatellier S. Biomedical mass spectrometry in today's and tomorrow's clinical microbiology laboratories // *Journal of clinical microbiology*. 2012. Vol. 50, No 5. P. 1513–1517.

43. Khot P.D., Fisher M.A. Mass spectrometry in the clinical microbiology laboratory, Part I: PCR-MS // *Clinical microbiology newsletter*. 2012. Vol. 34, No 17. P. 135–140.

44. Grebe S.K., Singh R.J. LC-MS/MS in the clinical laboratory — where to from here // *The Clinical biochemist reviews*. 2011. Vol. 32, No 1. P. 5–31.

45. Shipkova M., Valbuena H. Liquid chromatography tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs: Achievements, lessons and open issues // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 23–33.

46. Veringa A., Sturkenboom M.G., Dekkers B.G., Koster R.A., Roberts J.A., Peloquin C.A., Touw D.J., Alffenaar J.W. C. LC-MS/MS for therapeutic drug monitoring of anti-infective drugs // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 34–40.

47. Douxfils J., Pochet L., Lessire S., Vancraeynest C., Dogné J. M., Mullier F. Mass spectrometry in the therapeutic drug monitoring of direct oral anticoagulants. Useful or useless? // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 41–50.

48. Indovina P., Marcelli E., Pentimalli F., Tanganelli P., Tarro G., Giordano A. Mass spectrometry-based proteomics: The road to lung cancer biomarker discovery // *Mass spectrometry reviews*. 2013. Vol. 32, No 2. P. 129–142.

49. Cho Y.T., Su H., Huang T.L., Chen H.C., Wu W.J., Wu P.C., Wu D.C., Shiea J. Matrix-assisted laser desorption ionization/time-of-flight mass spectrometry for clinical diagnosis // *Clinica chimica acta*. 2013. Vol. 415. P. 266–275.

50. Savaryn J.P., Catherman A.D., Thomas P.M., Abecassis M.M., Kelleher N.L. The emergence of top-down proteomics in clinical research // *Genome medicine*. 2013. Vol. 5, No 6. P. 53.

51. Grebe S.K.G., Singh R.J. Clinical peptide and protein quantification by mass spectrometry (MS) // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 131–143.

52. Schöne C., Hufner H., Walch A. MALDI imaging mass spectrometry in cancer research: combining proteomic profiling and histological evaluation // *Clinical biochemistry*. 2013. Vol. 46, No 6. P. 539–545.

53. Norris J.L., Caprioli R.M. Imaging mass spectrometry: a new tool for pathology in a molecular age // *PROTEOMICS — Clinical Applications*. 2013. Vol. 7, No 11–12. P. 733–738.

54. McDonnell L. A., Angel P. M., Lou S., Drake R. R. Mass spectrometry imaging in cancer research: Future perspectives // *Advances in cancer research*. 2016. Vol. 134. P. 283–289.

55. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия с ионизацией на воздухе // *Успехи химии*. 2015. Т. 84, No 7. С. 665–692 [Lebedev A.T., *Uspekhi khimii*. 2015. Vol. 84, No. 7. pp. 665–692].

56. Ferreira C.R., Yannell K.E., Jarmusch A.K., Pirro V., Ouyang Z., Cooks R.G. Ambient ionization mass spectrometry for point-of-care diagnostics and other clinical measurements // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 99–110.

57. Ifa D.R., Eberlin L.S. Ambient ionization mass spectrometry for cancer diagnosis and surgical margin evaluation // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 111–123.

58. Van den Ouweland J.M.W. Analysis of vitamin D metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 117–130.

59. Lynch K.L. CLSI C62-A: a new standard for clinical mass spectrometry // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 24–29.

60. Lathrop J.T., Jeffery D.A., Shea Y.R., Scholl P.F., Chan M.M. US Food and Drug Administration perspectives on clinical mass spectrometry // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 41–47.

61. Журкович И.К., Мильман Б.Л. Аналитические приборы в биологии и медицине: мировые тренды, ситуация в России // Тезисы докладов 4-й Всероссийской конференции «Аналитические приборы». Санкт-Петербург, 26–30 июня 2012 г. [Zhurkovich I.K., Mil'man B.L., *Tezisy dokladov 4 Vserossiiskoi konferentsii «Analiticheskie pribory»*, Iyun' 26–30, 2012, Saint-Petersburg].

Поступила в редакцию: 27.03.2017 г.

Контакт: Мильман Борис Львович, [bormilman@yandex.ru](mailto:bormilman@yandex.ru)

#### **Сведения об авторах:**

Мильман Борис Львович — доктор химических наук, зав. лабораторией биомедицинской и фармацевтической масс-спектрометрии, Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12; e-mail: [bormilman@yandex.ru](mailto:bormilman@yandex.ru);

Журкович Инна Константиновна — кандидат химических наук, зав. лабораторией токсикологической химии органических соединений, Институт токсикологии, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1; e-mail: [zhurkovich@toxicology.ru](mailto:zhurkovich@toxicology.ru).

УДК 616.24+616.11-085

## КАРДИОГЕМОДИНАМИКА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

<sup>1,2</sup>В.И. Евлахов, <sup>1,3</sup>И.З. Поясов, <sup>1</sup>В.И. Овсянников, <sup>1</sup>Е.В. Шайдаков

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения,  
Санкт-Петербург, Россия

## THE RIGHT VENTRICULAR CARDIOHEMODYNAMICS FOLLOWING CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

<sup>1,2</sup>V.I. Evlakhov, <sup>1,3</sup>I.Z. Poyassov, <sup>1</sup>V.I. Ovsyannikov, <sup>1</sup>E.V. Shaidakov

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>State University of Aerospace Instrumentation, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

В обзоре рассмотрены механизмы изменений кардиогемодинамики правого желудочка и методы оценки сократимости миокарда в условиях хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В указанных условиях длительное повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии приводит к развитию гипертрофии правого желудочка и дилатации с последующим снижением сократимости миокарда. Однако ее точное измерение связано со значительными методическими сложностями, поскольку в реальных условиях деятельности сердца исходная длина волокон миокарда и давление крови в желудочке являются величинами переменными. Снижение сократимости миокарда правого желудочка сопровождается не только уменьшением фракции выброса, но и развитием диастолической дисфункции. Перспективными направлениями исследований следует, по-видимому, считать разработку новых критериев оценки сократимости миокарда и диастолической функции правого желудочка при моделировании хронической тромбоэмболической легочной гипертензии на животных, а также дальнейшее развитие методов эхокардиографии и электрокардиографии высокого разрешения в клинической практике.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, недостаточность правого желудочка, кардиогемодинамика, сократимость миокарда, диастолическая дисфункция.

In the review we have discussed the mechanisms of the right ventricular cardiohemodynamic changes and methods of the evaluation of the myocardial contractility following chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In this condition the long-term elevating of the pulmonary vascular resistance causes the development of the right ventricular hypertrophy and its dilatation with the decreasing of the myocardial contractility. However, the accurate and precise measurement of the right ventricular contractility remains the unsolved problem, because in intact cardiovascular system the preload and afterload of the heart are variable parameters. The decreasing of the right ventricular contractility leads not only to the diminution of the ejection fraction, but also to the development of the cardiac diastolic dysfunction. Obviously, the perspective directions of the future investigations could be the elaboration of the new methods of the estimation of the right ventricular contractility and diastolic function following modeling of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension in animals and future development of the echocardiography and high frequency electrocardiography methods in clinical practice.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, right ventricular failure, cardiohemodynamics, myocardial contractility, diastolic dysfunction.

**Введение.** Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия — патология, обусловленная хронической окклюзией или стенозом легочно-

го артериального русла после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий [1–12]. Несмотря на то, что вероятность развития хронической тромбо-

них будет низким. Это обусловлено тем, что миокард обладает так называемыми вязко-упругими свойствами. Эксперименты, проведенные на остановленном сердце, показали, что напряжение в стенке желудочков зависит не только от объема крови, но и от скорости их наполнения [22]. Вязко-упругие свойства миокарда приводят к снижению его жесткости, особенно во время фазы быстрого наполнения правого желудочка, что способствует уменьшению конечно-диастолического давления. Выраженная нелинейность соотношений показателей конечно-диастолическое давление и конечно-диастолический объем даже в норме существенно затрудняет оценку диастолической функции сердца [22]. Вместе с тем при увеличении «жесткости» миокарда, что имеет место, например, при его гипертрофии, даже при низких величинах конечно-диастолического объема желудочков отмечается резкое повышение конечно-диастолического давления в их полостях [24]. В силу сказанного, при оценке диастолической функции представляется целесообразным учитывать динамические характеристики изменения отношения «давление-объем». Это, по-видимому, можно изучать при изменениях пред- и постнагрузки правого сердца в моделях хронической тромбоэмболической гипертензии на животных. В клинической практике диастолические показатели правого желудочка определяются, в основном, методами эхокардиографии [25–27]. При регистрации потока крови через трикуспидальный клапан определяются волна E — раннее наполнение правого желудочка, и волна A — позднее наполнение, соответствующая систоле право-

го предсердия. В норме соотношение E/A около 1 или больше. Считается, что о диастолической дисфункции свидетельствует преобладание волны A ( $E/A < 1$ ) [25–27]. Однако вряд ли можно считать достаточным для характеристики диастолической дисфункции только один этот индекс.

### Выводы

1. Снижение сократимости миокарда правого желудочка при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии сопровождается ремоделированием миокарда и развитием диастолической дисфункции.

2. Точное измерение величины сократимости миокарда правого желудочка связано со значительными методическими сложностями, поскольку в реальных условиях деятельности сердца его нагрузочные характеристики (исходная длина волокон, давление крови в желудочках) являются величинами переменными. Выраженная нелинейность соотношений показателей конечно-диастолическое давление и конечно-диастолический объем существенно затрудняет оценку диастолической функции сердца в указанных условиях.

3. Перспективными направлениями исследований следует, по-видимому, считать разработку новых критериев оценки сократимости миокарда и диастолической функции правого желудочка при моделировании хронической тромбоэмболической легочной гипертензии на животных, а также дальнейшее развитие методов эхокардиографии и электрокардиографии высокого разрешения в клинической практике.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 15-07-03705.

### Литература

1. Крахмалова Е.О. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия. Терапевтические аспекты // Серцева недостатність. 2010. № 1. С. 45–61. [Krachmalova E.O. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The Therapeutics aspects, *Serceva Nedostatnist*. 2010. No 1. pp. 45–61.]
2. Флебология: Руководство для врачей / под ред. В.С. Савельева. М: Медицина, 2001. 664 с. [*Phlebology: Handbook for Physicians*. Editor: V.S. Saveliev. Moscow: Medicine, 2001. 664 p.]
3. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Новиков И.В. Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7, № 2. С. 199–203. [Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Novikov I.V. Pathogenic mechanisms and principles of the treatment of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Rational Pharmacotherapy in the cardiology*. 2011. Vol. 7. No 2. pp. 199–203.]
4. Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Sem. Resp. Crit. Care Med*. 2009. Vol. 30. No 3. P. 471–483.
5. Darteville P., Fadel E., Mussot S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J*. 2004. Vol. 23. No 5. P. 637–648.
6. Dentali F., Donadini M., Gianni M. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism // *Thromb Res*. 2009. Vol. 124. No 3. P. 256–258.
7. Dixon J.E., King M.A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *New Engl. J. Med*. 2001. Vol. 235. No 1. P. 344–644.

8. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. No 4. P. 1465–1472.
9. Galie N., Palazzini M., Leci E., Manes A. Current Therapeutic Approaches to Pulmonary Arterial Hypertension // *Rev. Esp. Cardiol.* 2010. Vol. 63. No 6. P. 708–724.
10. McNeil K., Dunning J. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (СТЕРН) // *Heart.* 2007. Vol. 93. P. 1152–1158.
11. Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease // *Rev. Esp. Cardiol.* 2010. Vol. 63. No 7. P. 832–849.
12. Wittine L.M., Auger W.R. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2010. Vol. 12. No 2. P. 131–141.
13. Harrison A., Hatton N., Ryan J.J. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series) // *Pulm Circ.* 2015. Vol. 5. No 1. P. 29–47.
14. Pinsky M.R. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation // *Crit. Care.* 2016. Vol. 20. No 8. P. 266–275.
15. Grapsa J., Dawson D., Nihoyannopoulos P. Assessment of right ventricular structure and function in pulmonary hypertension // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2011. Vol. 19. No 3. P. 115–125.
16. Matthews J.C., McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management // *Curr. Cardiol. Rev.* 2008. Vol. 4. No 1. P. 49–59.
17. Naeije R., Brimiouille S., Dewachter L. Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series) // *Pulm Circ.* 2014. Vol. 4. No 3. P. 395–406.
18. Naeije R., Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. Rev.* 2014. Vol. 134. P. 476–487.
19. Walker L.A., Buttrick P.M. The right ventricle: biologic insights and response to disease: updated. // *Curr. Cardiol. Rev.* 2013. Vol. 9. No 1. P. 73–81.
20. Физиология и патофизиология легочных сосудов: пер. с англ. / ред. Е.К. Уэйр, Дж.Т. Ривс. М.: Медицина, 1995. 672 с. [Translated from: *Pulmonary vascular physiology and pathophysiology*. Edited by E.K. Weir, J.T. Reeves. Moscow: Medicine, 1995. 672 p.]
21. Евлахов В.И., Пуговкин А.П., Шалковская Л.Н., Рудакова Т.Л. Основы физиологии сердца: учебное пособие / под ред. А.П. Пуговкина. СПб.: СпецЛит, 2015. 335 с. [Evlakhov V.I., Pugovkin A.P., Shalkovskaya L.N., Rudakova T.L. *The Basic of the Physiology of the Heart*, Textbook. Editor A.P. Pugovkin. Saint-Petersburg: SpecLit, 2015. 335 p.]
22. Изаков В.Я., Мархасин В.С., Ясников Г.П., Белоусов В.С., Проценко Ю.Л. Введение в биомеханику пассивного миокарда. М.: Наука, 2000. 260 с. [Isakov V.Ya., Marchasin V.S., Yasnikov G.P., Belousov V.S., Procenko Yu.L. *The introduction in the biomechanics of the passive myocardium*. Moscow: Nauka, 2000. 260 p.]
23. Bellofiore A., Chesler N.C. Methods for measuring right ventricular function and hemodynamic coupling with the pulmonary vasculature // *Ann. Biomed. Eng.* 2013. Vol. 41. No 7. P. 1384–1398.
24. Borgdorff M.A., Dickinson M.G., Berger R.M., Bartelds B. Right ventricular failure due to chronic pressure load: What have we learned in animal models since the NIH working group statement? // *Heart Fail. Rev.* 2015. Vol. 20. No 4. P. 475–491.
25. Howard L.S., Grapsa J., Dawson D., Bellamy M., Chambers J.B., Masani N.D., Nihoyannopoulos P., Simon R. Gibbs J. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure // *Eur. Respir. Rev.* 2012. Vol. 125. P. 239–248.
26. Mahran Y., Schueler R., Weber M., Pizarro C., Nickenig G., Skowasch D., Hammerstingl C. Noninvasive model including right ventricular speckle tracking for the evaluation of pulmonary hypertension // *World Journ. Cardiol.* 2002. Vol. 8. № 8. P. 472–480.
27. Ristow B., Ali S., Ren X., Whooley M.A., Schiller N.B. Elevated pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography predicts hospitalization for heart failure and mortality in ambulatory stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 49. No 1. P. 43–49.
28. Гуляев Ю.В., Зайченко К.В. Электрокардиография сверхвысокого разрешения. Задачи. Проблемы. Перспективы // *Биомедицинская радиоэлектроника.* 2013. № 9. С. 5–15. [Gulyaev Yu.V., Zaytchenko K.V. The High-frequency Electrocardiography. The tasks. The problems. The perspectives, *Biomedical Electronics.* 2013. No 9. pp. 5–15.]

29. Новые методы электрокардиографии. Серия: Мир биологии и медицины / под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина. М.: Техносфера, 2007. 552 с. [*The new methods of electrocardiography. Series: The world of biology and medicine. Edited by S.V. Grachev, G.G. Ivanov, A.L. Sirkin. Moscow: Technosphaera, 2007. 552 p.*]

30. Norton G.R., Woodiwiss A.J., Gaasch W.H., Mela T., Chung E.S., Aurigemma G.P., Meyer T.E. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol. 2002. Vol. 39. № 4. P. 664–671.

Поступила в редакцию: 31.01.2017 г.

Контакт: Евлахов Вадим Иванович, [viespbbru@mail.ru](mailto:viespbbru@mail.ru)

### Сведения об авторах:

*Евлахов Вадим Иванович* — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией системного и регионарного кровообращения отдела физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; доцент кафедры нормальной физиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Раб. тел.: (812) 234-54-12, e-mail: [viespbbru@mail.ru](mailto:viespbbru@mail.ru);

*Поясов Илья Залманович* — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системного и регионарного кровообращения отдела физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; профессор кафедры медицинской радиоэлектроники Санкт-Петербургского государственного университета аэрокосмического приборостроения, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 67. Раб. тел.: (812) 234-93-17, e-mail: [ilroar@yandex.ru](mailto:ilroar@yandex.ru);

*Овсянников Владимир Иванович* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории адаптивной регуляции висцеральных функций отдела физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Раб. тел.: (812) 234-93-17, e-mail: [vladovs@mail.ru](mailto:vladovs@mail.ru);

*Шайдаков Евгений Владимирович* — доктор медицинских наук, профессор, временно исполняющий обязанности директора ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12 Раб. тел. (812) 234-15-17, e-mail: [evgenyshaydakov@gmail.com](mailto:evgenyshaydakov@gmail.com).

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616-092.9+612.82

## РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПЕПТИДНОГО АНТАГОНИСТА К РЕЦЕПТОРУ ОРЕКСИНОВ

И.В. Духовлинов, Н.А. Климов, Е.А. Федорова, Ю.В. Жеребцова, Е.А. Черняева, А.И. Орлов  
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

## DEVELOPMENT OF A MEDICINAL AGENT BASED ON THE PEPTIDE ANTAGONIST OF OREXIN RECEPTOR FOR SUPPRESSION OF ALCOHOL DEPENDENCE

I.V. Duhovlinov, N.A. Klimov, E.A. Fedorova, Yu.V. Zherebcova, E.A. Chernyaeva, A.I. Orlov  
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель исследования: синтез гена, кодирующего сконструированный ранее искусственный белок анторекс — антагонист рецептора орексина OхR1, изучение его экспрессии в клетках *Escherichia coli* и разработка метода очистки данного белка из лизатов бактериальных клеток. Использовались методы химико-ферментативного синтеза ДНК, генетической инженерии, селекции и хроматографической очистки белков. Результаты: синтезирован ген, кодирующий белок анторекс, последовательно получены содержащая данный ген плазмидная ДНК рЕТ-antorex и штамм бактерий *Escherichia coli* BL21(рЕТ-antorex) — стабильный продуцент рекомбинантного белка анторекс, разработаны методы культивирования штамма-продуцента и хроматографической очистки белка анторекс с помощью обратнофазной и ионообменной хроматографии. Произведено культивирование полученного штамма-продуцента в ферментере объемом 10 литров. Нарботана опытная партия белка анторекс массой 480 мг с чистотой 97,5%. Заключение: разработанные методы продукции искусственного белка анторекс в бактериальных клетках и его очистки позволяют набирать данный белок для проведения доклинических и клинических испытаний.

**Ключевые слова:** рецептор орексина, антагонист, экспрессия в *Escherichia coli*, очистка белка.

The aims of the research were to synthesize gene, coding previously designed artificial protein antorex — the antagonist of orexins receptor OхR1, to explore it's expression in *Escherichia coli* cells and to develop the process of this protein purification from *Escherichia coli* cell lysates. Methods of chemical and enzymatic DNA synthesis, genetic engineering, selection and chromatography were used. The gene coding antorex protein was synthesized, the plasmid DNA рЕТ-antorex, containing this gene and *Escherichia coli* strain BL21(рЕТ-antorex) — the stable producer of recombinant protein antorex were obtained. Methods of *Escherichia coli* producer strain cultivation and antorex protein purification with the use of reverse-phase and ion-exchange chromatography was developed. Large-scale cultivation of producer strain was performed in 10L fermenter and the pilot lot of 480 mg of antorex protein with the purity of 97,5% was produced.

The developed methods lead to production and purification of antorex artificial protein for conducting pre-clinical and clinical trials.

**Key words:** orexin's receptor, antagonist, expression in *Escherichia coli*, protein purification.

**Введение.** Орексинами называется группа из двух нейропептидов: орексина А, длиной 33 аминокислоты, и орексина Б, длиной 28 аминокислот, которые синтезируются сравнительно небольшой популяцией клеток латерального гипоталамуса, чьи аксоны достигают практически всех регионов мозга. Известны два рецептора орексинов: ОхR1 и ОхR2. Орексин А имеет примерно одинаковую

аффинность к обоим рецепторам, в то время как орексин Б реагирует в основном с ОхR2 и в 5 раз слабее орексина А [1].

Основной функцией орексинов является поддержание состояния бодрствования. Эндогенная нехватка орексинов приводит к нарколепсии — заболеванию, характеризующемуся нарушениями циклов сна-бодрствования.



зультатам ЛАЛ-теста составило менее 0,016 ЕЭ/мг.

**Заключение.** Синтезирован ген, кодирующий антагонист рецептора орексина ОхR1 (анторекс), сконструирована плазмидная ДНК рЕТ-antorex, экспрессирующая данный белок, получен стабильный штамм бактерий *Escherichia coli* BL21(рЕТ-antorex) — продуцент рекомбинантного белка анторекс, разработаны методы культивирования штамма-продуцента

и хроматографической очистки белка анторекс. Для дальнейших исследований получена опытная партия белка анторекс массой 480 мг с чистотой 97,5%.

**Финансирование.** Данная работа выполнена в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», шифр «2013-2.5-14-N08-0002-007».

### Литература

1. Sakurai T. Reverse pharmacology of orexin: from an orphan GPCR to integrative physiology // *Regulatory peptides*. 2005. Vol. 126, No 1. P. 3–10.
2. DiLeone R.J., Georgescu D., Nestler E.J. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction // *Life Sci*. 2003. Vol. 73, No 6. P. 759–768.
3. Paneda C., Winsky-Sommerer R., Boutrel B., de Lecea L. The corticotropin-releasing factor hypocretin connection: implications in stress response and addiction // *Drug News Perspect*. 2005. Vol. 18, No 4. P. 250–255.
4. Harris G.C., Wimmer M., Aston J.G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking // *Nature*. 2005. Vol. 437, No 7058. P. 556–559.
5. Borgland S.L., Taha S.A., Sarti F., Fields H.L., Bonci A. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine // *Neuron*. 2006. Vol. 49, No 4. P. 589–601.
6. Pasumarthi R.K., Reznikov L.R., Fadel J. Activation of orexin neurons by acute nicotine // *Eur. J. Pharmacol*. 2006. Vol. 535, No 1–3. P. 172–176.
7. Narita M., Nagumo Y., Hashimoto S., Narita M., Khotib J., Miyatake M., Sakurai T., Yanagisawa M., Nakamachi T., Shioda S., Suzuki T. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine // *J. of Neurosci*. 2006. Vol. 26, No 2. P. 398–405.
8. Majumder K. Ligation-free gene synthesis by PCR: synthesis and mutagenesis at multiple loci of a chimeric gene encoding OmpA signal peptide and hirudin // *Gene*. 1992. Vol. 110, No 1. P. 89–94.
9. Laemmly U.K. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4 // *Nature*. 1970. Vol. 227. P. 680–685.
10. Studier F.W. Stable expression clones and auto-induction for protein production in *E. coli* // *Methods Mol Biol*. 2014. Vol. 1091, No 1. P. 17–32.

Поступила в редакцию: 08.04.2017 г.

Контакт: Климов Николай Анатольевич, [nklimov@mail.ru](mailto:nklimov@mail.ru)

### Сведения об авторах:

Духовлинов Илья Владимирович — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генной инженерии белков ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(921) 765-65-46, e-mail: [dukhovlinov@gmail.com](mailto:dukhovlinov@gmail.com);

Климов Николай Анатольевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией генной терапии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(964) 376-88-28, e-mail: [nklimov@mail.ru](mailto:nklimov@mail.ru)

Федорова Екатерина Алексеевна — научный сотрудник лаборатории генной инженерии белков, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(904)515-12-12, e-mail: [science.eaf@yandex.ru](mailto:science.eaf@yandex.ru);

Жеребцова Юлия Владиславовна — научный сотрудник лаборатории генной инженерии белков ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(921) 996-30-30, e-mail: [juliazh@yandex.ru](mailto:juliazh@yandex.ru);

Черняева Екатерина Николаевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генной инженерии белков ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(911) 102-02-98, e-mail: [echernya@gmail.com](mailto:echernya@gmail.com);

Орлов Антон Иосифович — доктор химических наук, руководитель отдела молекулярной биотехнологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(911) 259-66-53, e-mail: [anton.orlov@mail.ru](mailto:anton.orlov@mail.ru).

УДК 616.28-008.14-08:615.847

## ВЛИЯНИЕ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ УШНОГО ШУМА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМ СНИЖЕНИЕМ СЛУХА И ГЛУХОТОЙ

Академик РАН Ю.К. Янов, А.А. Корнеев, Е.А. Левина, Е.Э. Серова, С.В. Левин, В.Е. Кузовков,  
С.В. Астащенко

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия

## INFLUENCE OF COCHLEAR IMPLANTATION OF THE DEGREE OF TINNITUS IN PATIENTS WITH PROFOUND HEARING LOSS AND DEAFNESS

Full member of the RAS Y.K. Yanov, A.A. Korneev, E.A. Levina, E.E. Serova, S.V. Levin, V.E. Kuzovkov,  
S.V. Astaschenko

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

© Коллектив авторов, 2017 г.

**Цель исследования:** изучение динамики ушного шума у пациентов после кохлеарной имплантации и оценка эффекта кохлеарной имплантации на выраженность ушного шума. **Материалы и методы исследования.** Проведен анализ результатов анкетирования 392 пациентов, выполнена оценка динамики изменений уровня шума у пациентов после кохлеарной имплантации на протяжении полугода в четыре этапа. **Результаты.** Согласно полученным результатам исследования, снижение уровня шума в ушах при использовании кохлеарного имплантата связано не столько с эффектом габитуации, как было принято считать ранее, а, вероятнее, с прямой электрической стимуляцией слухового нерва и акустической маскировкой. **Заключение.** Наблюдения обеспечивают доказательную базу для нового показания к применению кохлеарной имплантации в качестве эффективного лечения для пациентов с односторонней глухотой и выраженным ушным шумом. **Ключевые слова:** ушной шум, кохлеарная имплантация, реабилитация.

The aim of the study was to study the dynamics of tinnitus in patients after cochlear implantation and to assess the effect of cochlear implantation on the severity of tinnitus. The authors analyzed the results of the questionnaire of 392 patients, assessed the dynamics of changes in the degree tinnitus in patients after cochlear implantation during six months in four stages. The assumptions about the mechanisms of tinnitus reduction after cochlear implantation are made. **Conclusion.** According to the results of the study, a decrease in the level of noise in the ears with the use of a cochlear implant is associated not so much with the effect of habituation, as was generally assumed earlier, but, more likely, with direct electric stimulation of the auditory nerve and acoustic masking. These observations provide the evidence base for a new indication for cochlear implantation as an effective treatment for patients with unilateral deafness and pronounced tinnitus.

**Key words:** tinnitus, ear noise, cochlear implantation, rehabilitation.

**Введение.** Шум в ушах (УШ) в настоящее время представляет собой серьезную проблему в медицине, он приводит к значительному снижению качества жизни человека, препятствует или ограничивает его способности к бытовой, общественной и профессиональной деятельности [1, 2]. УШ имеет высокую распространенность и встречается у 10–15% взрослого населения, при этом в 1–3% случаев наблюдается тяжелая форма ушного шума [3, 4]. Для субъективной оценки ушного шума используются различные методы —

анкетирование и визуальные аналоговые шкалы, которые позволяют оценить выраженность УШ, сравнить его в процессе лечения и медицинской реабилитации больного [1–3].

В мире существует более 60 методов лечения ушного шума [1, 4, 5]. Так как УШ является не самостоятельным заболеванием, а симптомом, эти методы в первую очередь направлены на выявление и устранение (если это возможно) специфических причин возникновения шума [5–7]. Наиболее часто используются медикаментозная терапия,

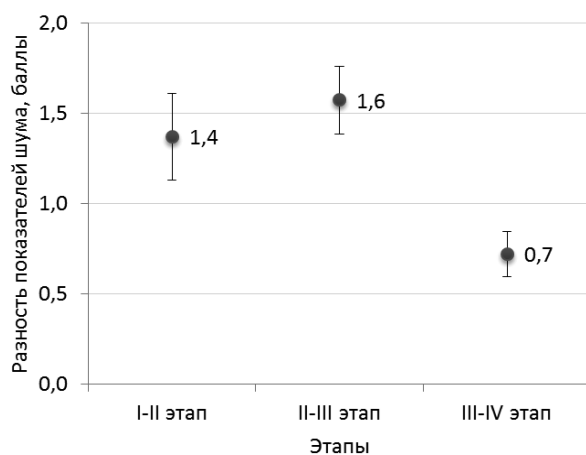


Рис. 3. Разность оценок уровня шума на каждом этапе, баллы.

Таблица  
Разность оценок уровня шума на каждом этапе, баллы

Этапы	Среднее значение (95% ДИ)	Медиана (квартили)
I–II	1,4 (1,1; 1,6)	1,0 (0,0–3,0)
II–III	1,6 (1,4; 1,8)	2,0 (0,0–3,0)
III–IV	0,7 (0,6; 0,8)	1,0 (0,0–2,0)

Изменения происходили на каждом этапе исследования. Пациенты отмечали снижение уровня шума после операции в основном на 1 балл, после подключения — на 2 балла и на последнем этапе еще на 1 балл. Дисперсия оценок уменьшалась на каждом из этапов.

Таким образом, наибольшее изменение происходило в течение первого месяца и уже после первого подключения составило в среднем 2,9 (2,7; 3,2) балла ( $Mn=3,0$  (2,0–4,0) балла), в последующие 6 месяцев — на 0,7 (0,6; 0,8) балла на последнем этапе ( $Mn=1,0$  (0,0–2,0) балла). Статистически значимое ( $p<0,05$ ) уменьшение шума в ушах от использования кохлеарного имплантата проявляется после первого подключения речевого процессора.

Уменьшение ушного шума после кохлеарной имплантации можно объяснить несколькими при-

чинами [5, 6, 7, 8, 17, 18]: эффект привыкания, эффект акустической маскировки, прямая стимуляция слухового нерва; реорганизация в слуховых зонах коры головного мозга.

Согласно полученным результатам исследования, снижение уровня шума в ушах при использовании кохлеарного импланта связано не столько с эффектом габитуации, как было принято считать ранее [6, 7, 17, 18], а, вероятнее, с прямой электрической стимуляцией слухового нерва и акустической маскировкой [5, 17, 19].

**Заключение.** Таким образом, по результатам исследования, кохлеарная имплантация оказывает статистически значимое ( $p<0,05$ ) влияние на выраженность патологического ушного шума у пациентов с глубоким снижением слуха и глухотой. Выявлено, что через 6 месяцев после первого включения речевого процессора у 86% пациентов УШ либо исчез (у 18% пациентов), либо уменьшился (у 68% пациентов). Значение субъективной оценки УШ в балах уменьшалось в течение всего наблюдения. Через 7 дней после имплантации средняя разность (изменение) УШ составила 1,4 (1,1; 1,6) балла, при первом подключении речевого процессора средняя разность УШ составила 1,6 (1,4; 1,8) балла, а через 6 месяцев после подключения средняя разность УШ составила 0,7 (0,6; 0,8) балла.

В среднем выборочные оценки УШ для всей группы пациентов снизились от начала исследования, т.е. до проведения кохлеарной имплантации, с 5,0 (4,9; 5,2) до 1,4 (1,3; 1,5) балла через 6 месяцев после первого подключения речевого процессора. Выраженный эффект от использования кохлеарного имплантата на снижение шума проявился в послеоперационном периоде и сразу после подключения речевого процессора.

Эти наблюдения обеспечивают доказательную базу для нового показания к применению кохлеарной имплантации в качестве эффективного лечения для пациентов с односторонней глухотой и выраженным ушным шумом [5, 7, 12, 17].

## Литература

1. Tyler R.C. Tinnitus treatment: Clinical Protocols. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 2005. 240 p.
2. Морозова С.В., Павлюшина Е.М., Аксенова О.В. Шум в ушах: основные принципы диагностики и лечения // Consilium Medicum. (Прил.). 2006. № 10. С. 5–10. [Morozova S.V., Pavlyushina E.M., Aksenova O.V. Tinnitus: the basic principles of diagnosis and treatment, *Consilium Medicum. (Att.)*, 2006. No 10. pp. 5–10.]
3. Manchaiah V.K.C., Molander P., Runnberg J., Andersson G., Lunner T. The acceptance of hearing disability among adults experiencing hearing difficulties: a cross-sectional study // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4 (1): e004066. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004066.

4. Солдатов И.Б., Маркин А.Я., Храппо Н.С. Шум в ушах как симптом патологии слуха. М.: Медицина, 1984. 231 с. [Soldatov I.B., Markin A.Ya., Храппо N.S. *Tinnitus as a symptom of the pathology of hearing*. Moscow: Medicine, 1984. 231 p.]
5. Левина Е.А., Левин С.В., Кузовков В.Е., Серова Е.Э., Астащенко С.В. Особенности ушного шума у пациентов с кохлеарным имплантом // Материалы XIX съезда оториноларингологов России, 2016. С. 312. [Levina E.A., Levin S.V., Kuzovkov V.E., Serova E.E., Astaschenko S.V. Features of ear noise in patients with cochlear implant, *Materials of the XIX Congress of Otorhinolaryngologists of Russia*, 2016. p. 312.]
6. Vallés-Varela H., Royo-Lopez J., Carmen-Sampüriz L., Sebastián-Cortés J.M., Alfonso-Collado I. The cochlear implant as a tinnitus treatment // *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013. Vol. 64. P. 253–257. doi: 10.1016/j.otoeng.2013.08.013.
7. Van de Heyning P., Vermeire K., Diebl M., Nopp P., Anderson I., De Ridder D. Incapacitating unilateral tinnitus in single-sided deafness treated by cochlear implantation // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2008. Vol. 117, No 9. P. 645–652. doi: 10.1177/000348940811700903.
8. Servais J.J., Hurmann K., Wallhäusser-Franke E. Unilateral Cochlear Implantation Reduces Tinnitus Loudness in Bimodal Hearing: A Prospective Study // *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8 (60). P. 34–40. doi: 10.3389/fneur.2017.00060.
9. Vernon J.A., Meikle M.B. Masking devices and alprazolam treatment for tinnitus // *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2003. Vol. 36, No 2. P. 307–320. doi: 10.1016/S0030-6665(02)00163-9.
10. Jastreboff P.J. 25 years of tinnitus retraining therapy // *HNO.* 2015. Vol. 63, № 4. P. 307–311. doi: 10.1007/s00106-014-2979-1.
11. McMillan G.P., Thielman E.J., Wypych K., Henry J.A. A Bayesian Perspective on Tinnitus Pitch Matching // *Ear Hear.* 2014. Vol. 35, No 6. P. 687–694. doi: 10.1097/AUD.000000000000081.
12. Левина Е.А., Левин С.В., Кузовков В.Е., Астащенко С.В., Сугарова С.Б. Односторонняя глухота: пути решения // *Consilium Medicum.* 2015. № 11. С. 99–102. [Levina E.A., Levin S.V., Kuzovkov V.E., Astaschenko S.V., Sugarova S.B. Unilateral deafness: solutions, *Consilium Medicum.* 2015. No 11. pp. 99–102.]
13. Левина Е.А. Сенсоневральная тугоухость — общие принципы медикаментозного подхода // *Consilium Medicum.* 2013. № 15 (11). С. 64–71. [Levina E.A. Sensorineural hearing loss — general principles of the drug approach, *Consilium Medicum.* 2013. No 15 (11). pp. 64–71.]
14. Кузовков В.Е., Янов Ю.К., Левин С.В. Аномалии развития внутреннего уха и кохлеарная имплантация // *Рос. оторинолар.* 2009. № 2. С. 102–107. [Kuzovkov V.E., Yanov Y.K., Levin S.V. Anomalies in the development of the inner ear and cochlear implantation, *Ros. otorinolar.* 2009. No 2. pp. 102–107.]
15. Королева И.В. Реабилитация глухих детей и взрослых после кохлеарной и стволомозговой имплантации. СПб: КАРО, 2016. 872 с. [Koroleva I. V. *Rehabilitation of deaf children and adults after cochlear and brain stem implantation*. Saint-Petersburg: KARO, 2016. 872 p.]
16. Bortz J. *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer-Verlag, 1993. 137 p.
17. Arts R.A., George E.L., Janssen M., Griessner A., Zierhofer C., Stokroos R.J. Tinnitus Suppression by Intracochlear Electrical Stimulation in Single Sided Deafness — A Prospective Clinical Trial: Follow-Up // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, No 4: e0153131. doi: 10.1371/journal.pone.0153131.
18. Olze H., Knopke S., Gräbel S., Szczepek A.J. Rapid positive influence of cochlear implantation on the quality of life in adults 70 years and older // *Ear Hear.* 2016. Vol. 37, N 6. P. 402–408. doi: 10.1097/AUD.0000000000000341.
19. Stelzig Y., Jacob R., Mueller J.J. Preliminary speech recognition results after cochlear implantation in patients with unilateral hearing loss: a case series // *J. Med. Case Report.* 2011. Vol. 5. P. 343. doi: 10.1186/1752-1947-5-343.

Поступила в редакцию: 29.05.2017 г.

Контакт: Янов Юрий Константинович, 3162256@mail.ru

#### Сведения об авторах:

Янов Юрий Константинович — заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел.: +7 (812) 316-22-56, e-mail: 3162256@mail.ru;

*Корнеев Алексей Александрович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией информатики и статистики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел.: +7 (812) 595-74-48, e-mail: korneev@yandex.ru;

*Левина Елена Алексеевна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел.: +7 (812) 495-36-71, e-mail: xramoval@gmail.com;

*Серова Елена Эмильевна* — инженер лаборатории информатики и статистики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел. +7 (911) 996-08-89, e-mail: vyazemskaya.elena@gmail.com;

*Левин Сергей Владимирович* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел. +7 (812) 495-36-71, e-mail: megalor@gmail.com;

*Кузовков Владислав Евгеньевич* — доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики и реабилитации нарушений слуха Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел. +7 (812) 317-84-42, e-mail: v\_kuzovkov@mail.ru;

*Астащенко Светлана Витальевна* — доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением для взрослых Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел.: +7 (812) 317-84-42, e-mail: docte@yandex.ru.

УДК 616.381-002:616.94

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

*<sup>1</sup>Член-корреспондент РАН П.Н. Ромащенко, <sup>1</sup>академик РАН Н.А. Майстренко, <sup>2</sup>Р.В. Орлова,  
<sup>1</sup>М.В. Лысанюк*

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, с Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

## PREDICTION OF TREATMENT OUTCOMES GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

*<sup>1</sup>Corresponding member of the RAS P.N. Romashchenko, <sup>1</sup>full member of the RAS*

*N.A. Maistrenko, <sup>2</sup>R.V. Orlova, <sup>1</sup>M.V. Lysanuk*

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель исследования: уточнить клинико-морфологические критерии прогноза исходов лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей. Изучены результаты лечения 190 больных, среди которых нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы диагностированы у 84 (44,2%), различных отделов желудочно-кишечного тракта — у 89 (46,3%), метастатическое поражение печени без выявленной локализации первичной опухоли — у 17 (9,5%) больных. Установлено, что основными неблагоприятными прогностическими факторами течения заболевания являются: возраст пациента старше 60 лет, локализация опухоли в толстой кишке и поджелудочной железе, индекс пролиферативной активности (Ki-67) опухоли >10%, III–IV стадия онкологического процесса. Показано, что существенным фактором прогноза у больных генерализованными формами заболевания является возможность проведения комплексного лечения, позволившего увеличить медиану выживаемости больных нейроэндокринными опухолями в 2 раза и нейроэндокринными карциномами в 2,7 раза. Полученные данные свидетельствуют, что при наличии установленных клинико-морфологических критериев неблагоприятного прогноза нейроэндокринных опухолей целесообразно проведение более агрессивных вариантов лечения с целью улучшения отдаленных результатов лечения и качества жизни больных.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, критерии прогноза заболевания, комплексное лечение.

The aim of the study was to clarify clinical and morphological criteria for prediction of treatment outcomes gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Treatment results were analyzed in 190 patients with neuroendocrine tumors of the pancreas diagnosed in 84 (44,2%), various gastrointestinal tract — 89 (46,3%), liver metastases revealed no localization of primary tumor in 17 (9,5%) of patients. It was determined that the main adverse prognostic factors of the disease are: patient age older than 60 years, tumor localization in the colon and pancreas, the index of proliferative activity (Ki-67) tumor >10%, III-IV stage oncologic process. It is shown that significant prognostic factor in patients with generalized forms of the disease is the possibility of complex treatment allowed to increase the median survival of patients with neuroendocrine tumors 2 times and neuroendocrine carcinomas 2.7 times. The findings suggest that the presence of established clinical and morphological criteria of adverse prognosis of neuroendocrine tumors is advisable a more aggressive treatment option to improve long-term results of treatment and quality of life of patients.

**Key words:** neuroendocrine tumors, criteria for prediction of the disease, complex treatment.

**Введение.** Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу злокачественных новообразований, развивающихся из клеток диффузной эндокринной системы, характеризующихся широким спектром клинических проявлений, которые определяются локализацией опухоли, ее функциональной активностью и распространенностью онкологического процесса [1]. НЭО считаются относительно редкой патологией с заболеваемостью 4–6 случаев на 100 тыс. населения в год, составляющей менее 2% в структуре всех онкологических заболеваний человека [2]. Вместе с тем результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о повсеместном росте заболеваемости НЭО, частота выявления которых за последние три десятилетия увеличилась более чем в 5 раз [3]. НЭО могут развиваться в любых органах, где имеются нейроэндокринные клетки, однако в 75% случаев локализуются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и поджелудочной железе [4].

Пик заболеваемости НЭО приходится на возраст 50–60 лет, при этом у женщин данные новообразования встречаются несколько чаще, чем у мужчин [5]. Несмотря на синтез гормонов и биологически активных пептидов, в 60–80% случаев НЭО поджелудочной железы (ПЖ) являются нефункционирующими и не сопровождается развитием клинических эндокринных синдромов [6]. И поэтому их дифференциальная диагностика с аденокарциномой ПЖ в 30–50% случаев возможна только после морфологического исследования удаленной опухоли [7].

Карциноидный синдром развивается у 20–30% больных НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как правило, при опухолях тонкой кишки с обширным метастатическим поражением печени [8]. В связи с особенностями клинических проявлений, диагностика НЭО зачастую представляет существенные трудности и запаздывает на 5–7 лет [9]. Существующие объективные трудности диагностики НЭО приводят к выявлению заболевания на стадии генерализации у 50% больных, при этом применение доступного арсенала топических методов исследований не позволяет определить локализацию первичной опухоли в 13% случаев [3]. Несмотря на злокачественный характер, НЭО характеризуются более благоприятным течением заболевания в отличие от других опухолей аналогичных локализаций [10]. Вместе с тем НЭО представляют разнородную группу новообразований, включающую опухоли с различным потенциалом злокачественности и прогнозом течения заболевания [1]. Учитывая существующие клиничко-морфологические отличия гастроэнтеро-

панкреатических НЭО от других злокачественных новообразований, прогнозирование исходов заболевания имеет существенное практическое значение для индивидуализации лечебной тактики. Однако до сих пор общепризнанные критерии, позволяющие с высокой степенью достоверности спрогнозировать исход лечения гастроэнтеропанкреатических НЭО, отсутствуют.

**Материалы и методы исследования.** Изучены результаты лечения 190 больных гастроэнтеропанкреатическими НЭО. Опухоли ПЖ диагностированы у 84 (44,2%) пациентов, среди которых инсулиномы — у 40 (22,6%), нефункционирующие — у 32 (16,3%), гастриномы — у 9 (5,3%) больных соответственно. В структуре НЭО ЖКТ преобладали опухоли желудка, которые диагностированы у 49 (25,5%) пациентов. НЭО других отделов ЖКТ составили: тонкой кишки — у 25 (13,1%), червеобразного отростка — у 2 (1,1%), толстой кишки — у 7 (3,7%), прямой кишки — у 5 (2,6%) больных соответственно.

Отдельную группу составили 17 (9,5%) пациентов НЭО брюшной полости с метастатическим поражением печени, у которых доступными методами топической диагностики локализовать первичную опухоль не представилось возможным. Женщин было 116 (61,1%), мужчин — 74 (38,9%). Возраст больных варьировал от 22 до 86 лет и составил в среднем  $57,2 \pm 2,2$  года. Среди обследованных I стадия онкологического заболевания диагностирована у 43,7% больных, II стадия — у 15,8%, III стадия — у 12,1%, IV стадия — у 28,4% обследованных соответственно. Результаты морфологического исследования позволили установить наличие НЭО G-1 — у 39,8%, НЭО G-2 — у 46,9%, НЭО G-3 — у 13,3% больных соответственно (табл. 1).

Обследование больных НЭО включало оценку клинических проявлений заболевания, выполнение лабораторных исследований, применение лучевых и эндоскопических методов топической диагностики, направленных на выявление опухоли и оценку распространенности онкологического процесса [11, 12]. Критерием включения в исследование было морфологическое подтверждение нейроэндокринного характера новообразования желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы в результате исследования биоптатов первичной опухоли и метастатических очагов печени при невыявленной локализации первичного опухолевого очага [5].

Нефункционирующие НЭО ПЖ, как правило, выявляли при обследовании по поводу абдоминального болевого синдрома, диспепсических нарушений, либо они были «случайной» находкой при инструментальном обследовании. Оценка клинических проявлений заболевания у пациентов инсулиномой

характер метастатического поражения, наряду с индексом Ki-67, является важным прогностическим фактором и должен учитываться при определении тактики лечения больных, что также подтверждают результаты других исследований [50, 51].

Существенным фактором прогноза НЭО является возможность проведения пациентам комплексного лечения, что особенно актуально у больных распространенными формами заболевания. Проведение комплексного лечения, включающего сочетание различных вариантов хирургического лечения и лекарственной терапии у больных метастатическими формами заболевания, позволило нам увеличить медиану выживаемости больных НЭО в 2 раза (с 24 до 48 мес) и НЭЖ в 2,7 раза (с 6,1 до 16,5 мес), что согласуется с результатами других исследователей. В частности, К.Е. Oberg, изучив результаты лечения больных НЭО, установил, что медиана выживаемости лечившихся в специализированном онкоэндокринологическом центре была достоверно больше по сравнению с теми пациентами, которые лечились в клиниках общего профиля, составив 117 и 33 мес соответственно [4]. Проведя изучение канцер-регистров 12 европейских стран Leraге и соавт. выявили, что выживаемость пациентов, получавших лечение в клиниках северной Европы, была достоверно лучше, чем у больных, лечившихся в клиниках Восточной Европы, составив 60,3% и 37,6% соответственно [18]. Полученные результаты исследования авторы объясняют различным уровнем медицинской помощи и возможностью проведения пациентам НЭО специализированного лечения в клиниках северной Европы.

В заключение необходимо отметить, что гастроэнтеропанкреатические НЭО представляют гетерогенную группу новообразований, включающую опухоли с различной локализацией, функ-

циональной активностью, потенциалом злокачественности, которые существенно различаются по клиническому течению и прогнозу. В этой связи прогноз течения заболевания не может быть достоверно оценен без учета всех клинико-морфологических особенностей НЭО. Несмотря на многообразие установленных критериев прогноза, решающее значение принадлежит морфологическим характеристикам НЭО. Проведенное нами исследование позволило установить, что критериями неблагоприятного прогноза исходов лечения НЭО являются: возраст пациента старше 60 лет, локализация опухоли в толстой кишке и ПЖ, индекс Ki-67 опухоли >10%, III–IV стадия онкологического процесса. Необходимо подчеркнуть, что без детализации прогностических критериев и оценки их статистической достоверности невозможно говорить о реальном прогнозе течения заболевания у больных НЭО. Немаловажное значение в определении прогноза течения НЭО принадлежит возможности проведения пациентам исчерпывающего лечения, что является особенно актуальным у больных генерализованными формами заболевания. Полученные нами данные подтверждают, что лечение генерализованных НЭО в специализированном медицинском центре позволяет достоверно улучшить показатели выживаемости. Учитывая установленные клинико-морфологические критерии прогноза в случаях их сочетания, по крайней мере, одного из клинических и морфологических критериев, представляется целесообразным проведение более агрессивных вариантов лечения с целью улучшения отдаленных результатов лечения больных НЭО. Вместе с тем необходимы дополнительные, основанные на большем числе пациентов, исследования для этапной оценки и уточнения предложенных критериев с целью улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов.

### Литература

1. Modlin I.M., Moss S.F., Chung D.C., Jensen R.T., Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 100. No 18. P. 1282–1289.
2. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., de Herder W.W., Valk G.D. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature // *Endocrine-Related Cancer.* 2014. Vol. 21. No 3. P. 153–163.
3. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares J.E., Adalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.-N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. No 18. P. 3063–3072.
4. Oberg K.E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors // *Annals of oncology.* 2010. Vol. 21 (Suppl. 7). P. 72–80.
5. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Endocrine-Related Cancer.* 2011. Vol. 18. P. 1–16.



6. Lawrence B., Gustafsson B.I., Chan A., Svejda B., Kidd M., Modlin I.M. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2011. Vol. 40. P. 1–18.
7. Niederle M.B., Niederle B.N. Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data on a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical multicenter investigation // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. P. 602–613.
8. Frilling A., Akerstrom G., Falconi M., Pavel M., Ramos J., Kidd M., Modlin I.M. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape // *Endocrine-Related Cancer.* 2012. Vol. 19. P. 163–185.
9. Vinik A.I., Woltering E.A., Warner R.P., Caplin M., O'Dorisio T.M., Wiseman G.A., Coppola D., Go V.W. NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor // *Pancreas.* 2010. Vol. 39. No 6. P. 713–734.
10. Rindi G., Falconi M., Klersy C., Albarello L., Boninsegna L., Buchler M. W., Capella C., Caplin M., Couvelard A., Doglioni C., Delle Fave G., Fischer L., Fusai G., de Herder W.W., Jann H., Komminoth P., de Krijger R.R., La Rosa S., Luong T.V., Pape U., Perren A., Ruzsniwski P., Scarpa A., Schmitt A., Solcia E., Wiedenmann B. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study // *JNCI.* 2012. Vol. 104. No 10. P. 764–777.
11. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: проблемы и пути решения // *Доктор.Ру.* 2014. Т. 100, ц 12. С. 62–68 [Maistrenko N.A. Romashchenko P.N., Lisanyuk M.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas: problems and solutions, *Doctor. Ru.* 2014. Vol. 100. No 12. pp. 62–68].
12. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., Кондрашин С.А., Парнова В.А., Васильев И.А., Лежинский Д.В. Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Анн. хирург. гепатол.* 2016. Т. 21, ц 1. С. 21–27 [Egorov A.V., Musaev G.H., Fominykh E.V., Kondrashin S.A., Parnova V.A., Vasiliev I.A., Lesinski D.V. Evolution algorithm for diagnostic localization of hormone-active neuroendocrine tumors of the pancreas, *Ann. surgeon. hepatol.* 2016. Vol. 21. No 1. pp. 21–27].
13. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // *Анн. хирург. гепатол.* 2016. Т. 21, No 1. С. 13–20 [Maistrenko N.A. Romashchenko P.N., Lisanyuk M.V. Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and the gastrointestinal tract, *Ann. surgeon. hepatol.* 2016. Vol. 21. No 1. pp. 13–20].
14. Bosman F., Carneiro F., Hruban R., Theise N., eds. WHO Classification of tumours of the digestive system. France, Lyon, 2010. P. 13–14.
15. Klimstra D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging // *Seminars in Oncology.* 2013. Vol. 40. No 1. P. 23–36.
16. Norlen O., Stalberg P., Oberg K., Eriksson J., Hedberg J., Hessman O., Janson E.T., Hellman P., Akerstrom G. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center // *World J. Surg.* 2012. Vol. 36. P. 1419–1431.
17. Lee L., Igarashi H., Fujimori N., Hijioka M. Long-term outcomes and prognostic factors in 78 Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms: a single-center retrospective study // *Jap. J. Clinic. Oncol.* 2015. Vol. 45. No 12. P. 1131–1138.
18. Lepage C., Ciccolallo L., De Angelis R., Bouvier A.M., Faivre J., Gatta G. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 126. P. 2928–2934.
19. Schimmack S., Svejda B., Lawrence B., Kidd M., Modlin I.M. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Langenbecks Arch. Surg.* 2011. Vol. 396. No 3. P. 273–298.
20. D'Haese J.G., Tosolini C., Ceyhan G.O., Kong B., Esposito I., Michalski C.W., Kleeff J. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. No 38. P. 13893–13898.
21. Panizza A., Edil B.H., Schulick R.D. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: an Update // *Indian J. Surg.* 2015. Vol. 77. No 5. P. 395–402.
22. Partelli S., Maurizi A., Tamburrino D., Baldoni A., A. Baldoni, Polenta V., Crippa S., Falconi M. A review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors // *European Journal of Endocrinology.* 2014. Vol. 171. No 4. P. 153–162.
23. Jann H., Roll S., Couvelard A., Hentic O., M. Pavel, J. Müller-Nordhorn, M. Koch, C. Röcken, Rindi G., Ruzsniwski P., Wiedenmann B., Pape U.-F. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome // *Cancer.* 2011. Vol. 117. No 15. P. 3332–3341.

24. *Ter-Minassian M., Chan J.A., Hooshmand S.M., Brais L.K., Daskalova A., Heafield R., Buchanan L., Qian Z.R., Fuchs C.S., Lin X., Christiani D.C., Kulke M.H.* Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database // *Endocrine-Related Cancer*. 2013. Vol. 20. P. 187–196.

25. *Yang P., Liu J., Lin D., Fu H., Chu J., Li F., Han G., Li Y., Fu W.* Clinical characteristics and prognostic analysis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm (GEP-NEN) // *Chinese-German J. Clin. Oncol*. 2014. Vol. 13. No 12. P. 578–583.

26. *Russolillo N., Vigano L., Razzore P., Langella S., Motta M., Bertuzzo F., Papotti M., Ferrero A.* Survival prognostic factors of gastro-enteric-pancreatic neuroendocrine tumors after primary tumor resection in a single tertiary center: comparison of gastro-enteric and pancreatic locations // *EJSO*. 2015. Vol. 41. No 6. P. 751–757.

27. *Jiao X., Li Y., Wang H., Liu S., Zhang D., Zhou Y.* Clinicopathological features and survival analysis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a retrospective study in a single center of China // *Chin. J. Cancer Res*. 2015. Vol. 27. No 3. P. 258–266.

28. *Crippa S., Zerbi A., Boninsegna L., Capitanio V., Partelli S., Balzano G., Pederzoli P., Di Carlo V., Falconi M.* Surgical Management of Insulinomas. Short- and Long-term Outcomes After Enucleations and Pancreatic Resections // *Arch. Surg*. 2012. Vol. 147. No 3. P. 261–266.

29. *Tavcar I., Kikovic S., Bezmarevic M., Rusovic S., Perisic N., Mirkovic D., Kuzmic-Jankovic S., Dragovic T., Karajovic J., Sekulovic L., Hajdukovic Z.* A 60-year experience in the treatment of pancreatic insulinoma in the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia // *Vojnosanit Pregl*. 2014. Vol. 71. No 3. P. 293–297.

30. *Moller J.E., Pellikka P.A., Bernheim A.M., Schaff H.V., Rubin J., Connolly H.M.* Prognosis of carcinoid heart disease analysis of 200 cases over two decades // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 3320–3327.

31. *Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F., Pavel M., Tsolakis A.V., Kidd M.* Chromogranin A — biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease // *Ann. Surg. Oncol*. 2010. Vol. 17. P. 2427–2443.

32. *Oberg K., Krenning E., Sundin A., Bodei L.* A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management // *Endocrine Connections*. 2016. Vol. 175. No 5. P. 174–187.

33. *Ekeblad S., Skogseid B., Dunder K., Oberg K., Eriksson B.* Prognostic Factors and Survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution // *Clin. Cancer Res*. 2008. Vol. 14. No 23. P. 7798–7803.

34. *Arnold R., Wilke A., Rinke A., Mayer C.* Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008. No 6. P. 820–827.

35. *Yao J.C., Pavel M., Phan A.T., Kulke M.H., Hoosen S., Peter J., Cherfi A., Uberg K.E.* Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96. No 12. P. 3741–3749.

36. *Khan M.S., Kirkwood A., Tsigani T., Garcia-Hernandez J., Hartley J.A., Caplin M.E., Meyer T.* Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors // *J. Clin. Oncol*. 2013. Vol. 31. No 3. P. 365–372.

37. *Miller H.C., Drymoussis P., Flora R., Goldin R., Spalding D., Frilling A.* Role of Ki-67 Proliferation Index in the assessment of patients with neuroendocrine neoplasias regarding the stage of disease // *World J. Surg*. 2014. No 38. P. 1353–1361.

38. *Hentic O., Couvelard A., Rebours V., Zappa M., Dokmak S., Hammel P., Maire F., O'Toole D., Levy P., Sauvanet A., Ruszniewski P.* Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas // *Endocrine-Related Cancer*. 2011. No 18. P. 51–59.

39. *Yamaguchi T., Fujimori T., Tomita S., Ichikawa K., Mitomi H., Ohno K., Shida Y., Kato H.* Clinical validation of the gastrointestinal NET grading system: Ki67 index criteria of the WHO 2010 classification is appropriate to predict metastasis or recurrence // *Diagn. Pathol*. 2013. Vol. 65. No 8 P. 1–7.

40. *Richards-Taylor S., Ewings S.M., Jaynes E., Tilley C., Ellis S.G., Armstrong T., Pearce N., Cave J.* The assessment of Ki-67 as a prognostic marker in neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Pathol*. 2016. Vol. 69. No 7. P. 612–618.

41. *Hauck L., Bitzer M., Malek N., Plentz R.R.* Subgroup analysis of patients with G2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Scandinavian J. Gastroenterol*. 2016. No 51. P. 55–59.

42. *Caplin M.E., Pavel M., Cwikła J.B., Phan A.T.* Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med*. 2014. Vol. 371. P. 224–233.

43. Basturk O., Yang Z., Tang L.H., Hruban R.H. The high grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms // *Am. J. Surg. Pathol.* 2015. Vol. 39. No 5. P. 683–690.
44. Haugvik S.-P., Janson E.T., Osterlund P., Langer S.W. Surgical Treatment as a Principle for Patients with High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Nordic Multicenter Comparative Study // *Ann. Surg. Oncol.* 2016. No 23. P. 1721–1728.
45. Sorbye H., Welin S., Langer S.W., Vestermark L.W. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study // *Ann. Oncol.* 2013. No 24. P. 152–160.
46. Heetfeld M., Chougnat C.N., Olsen I.H., Rinke Borbath A., I., Crespo G., Barriuso J., Pavel M., O'Toole D., Walter T. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Endocrine-Related Cancer.* 2015. Vol. 22. No 4. P. 657–664.
47. Milione M., Maisonneuve P., Spada F., Pellegrinelli A., Spaggiari P., Albarello L., Pisa E., Barberis M., Vanoli A., Buzzoni R., Pusceddu S., Concas L., Sessa F., Solcia E., Capella C., Fazio N., La Rosa S. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories // *Neuroendocrinol.* 2017. Vol. 104. P. 85–93.
48. Fischer L., Bergmann F., Schimmack S., Hinz U., Prie S., Muller-Stich B.P., Werner J., Hackert T., Buchler M.W. Outcome of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms // *BJS.* 2014. Vol. 101. P. 1405–1412.
49. Shiba S., Morizane C., Hiraoka N., Sasaki M., Koga F., Sakamoto Y., Kondo S., Ueno H., Ikeda M., Yamada T., Shimada K., Kosuge T., Okusaka T. Pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center 20-year experience with 100 patients // *Pancreatol.* 2016. Vol. 16. No 1. P. 99–105.
50. Strosberg J.R., Cheema A., Weber J., Han G., Kvols L.K. Prognostic Validity of a Novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. No 22. P. 3044–3049.
51. Janot M.S., Kersting S., Herzog T., Chromik A.M., Uhl W. Prognosis and Long-Term Survival after Operation in Patients with Pancreatic and Peripancreatic Neuroendocrine Tumors of a Single Center // *J. Pancreas (Online).* 2016. Vol. 17. No 2. P. 182–188.
52. Bertani E., Falconi M., Grana C., Botteri E., Chiappa A., Misitano P., Spada F., Ravizza D., Bazzoli B., Fazio N. Small intestinal neuroendocrine tumors with liver metastases and resection of the primary: prognostic factors for decision making // *International Journal of Surgery.* 2015. No 20. P. 58–64.
53. Panzuto F., Merola E., Rinziivillo M., Partelli S. Advanced digestive neuroendocrine tumors: metastatic pattern is an independent factor affecting clinical outcome // *Pancreas.* 2014. Vol. 43. No 2. P. 212–218.

Поступила в редакцию: 27.04.2017 г.

Контакт: Лысанюк Максим Викторович, [lysanjuk-maksim@rambler.ru](mailto:lysanjuk-maksim@rambler.ru).

#### Сведения об авторах:

Ромашченко Павел Николаевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: [romashchenko@rambler.ru](mailto:romashchenko@rambler.ru);

Майстренко Николай Анатольевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: [nik.m.47@mail.ru](mailto:nik.m.47@mail.ru);

Орлова Рашида Вахидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: [orlova\\_rashida@mail.ru](mailto:orlova_rashida@mail.ru);

Лысанюк Максим Викторович — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия» им. С.М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: [lysanjuk-maksim@rambler.ru](mailto:lysanjuk-maksim@rambler.ru).

УДК 615.371.03:616.921.5-084.012.6

## МЫШИ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТЕПЕНИ АТТЕНУАЦИИ ХОЛОДОАДАптиРОВАННЫХ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА

<sup>1</sup>И.В. Киселева, <sup>1</sup>Е.В. Крутикова, <sup>1</sup>А.Р. Рекстин, <sup>2</sup>К.Л. Крышень, <sup>1</sup>Л.Г. Руденко

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт доклинических исследований, Ленинградская область, Россия

## MOUSE MODEL FOR THE STUDY OF ATTENUATION OF COLD-ADAPTED INFLUENZA VIRUSES

<sup>1</sup>I.V. Kiseleva, <sup>1</sup>E.V. Krutikova, <sup>1</sup>A.R. Rekstin, <sup>2</sup>K.L. Kryshen, <sup>1</sup>L.G. Rudenko

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Institute of Pre-Clinical Research Ltd., Leningrad Region, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Выбор модельных животных играет важную роль в исследованиях, направленных на понимание механизмов аттенуации холодоадаптированных (ХА) вирусов гриппа. Хорьки широко используются для изучения патогенеза гриппозной инфекции и оценки аттенуации ХА живых гриппозных вакцин (ЖГВ). ХА доноры аттенуации ЖГВ отличаются между собой по числу и набору аттенуирующих мутаций, и, хотя все они аттенуированы для хорьков, на этой модели сложно оценить возможные различия в уровне их аттенуации. Целью исследования явился поиск модели, позволяющей выявить в системе *in vivo* тонкие различия в степени аттенуации ХА вирусов. Самок линейных мышей BALB/сi хорьков заражали интраназально «дикими» и ХА вирусами гриппа. Выделение вирусов из носовых ходов и/или легких зараженных животных проводили в развивающихся куриных эмбрионах. «Дикие» вирусы гриппа активно размножались в верхних (ВДП) и нижних (НДП) отделах респираторного тракта хорьков. ХА вакцинные штаммы и доноры аттенуации утратили способность к репликации в НДП при выраженной репродукции в ВДП. В отличие от хорьков, на мышинной модели более аттенуированные вирусы гриппа репродуцировались в НДП менее активно, чем менее аттенуированные варианты. Чем больше аттенуирован ХА вирус, что прежде всего определяется числом аттенуирующих мутаций, тем больше выражена редукция его инфекционной активности в легких мышей. Была установлена закономерность между степенью аттенуации ХА вирусов и выраженностью их репродукции в легких мышей. Это позволяет под иным углом взглянуть на мышей как модель для изучения вирусов гриппа и рекомендовать их для оценки уровня аттенуации ХА вирусов.

**Ключевые слова:** модельные животные для изучения гриппозной инфекции, мыши, хорьки, холодоадаптированные вирусы гриппа, живая гриппозная вакцина, аттенуация.

Animal models of influenza infection are crucial to understanding of mechanisms of attenuation of cold-adapted (*ca*) influenza viruses. Ferrets are a common model for study of pathogenesis of influenza infection and evaluation of attenuation of *ca* live influenza vaccine (LAIV). A number of *ca* master donor viruses (MDVs) for LAIV exist which are different by number and localization of attenuating mutations. All known MDVs are attenuated for ferrets. However, this animal model is not sufficient to estimate detailed differences in attenuation level of different MDVs. Objective of the study was to search for an animal model that allows revealing *in vivo* subtle differences in the level of attenuation of different MDVs. BALB/cfe male mice and female ferrets were inoculated intranasally with wild-type and *ca* influenza viruses. Virus isolation from nasal turbinated or nasal washes and/or lung tissue was performed in embryonated chicken eggs. Wild-type influenza viruses multiplied both in upper (URT) and lower (LRT) respiratory tract of ferrets. In contrast, *ca* LAIV strains and MDVs lost the ability to replicate in the LRT with a pronounced reproduction in URT. Unlike ferrets, on a mouse model, more attenuated influenza viruses reproduced in the LRT less actively than less attenuated variants. More attenuated *ca* viruses, which contains more attenuating mutations, demonstrated lower infectious titers in mice LRT compared to less attenuated viruses. A correlation between attenuation level of *ca* viruses and the severity of their reproduction in the mice lungs was established. This finding allows us to consider mice as a model for studying the level of attenuation of *ca* influenza viruses.

**Key words:** animal models for study of influenza, mice, ferrets, cold-adapted influenza viruses, live attenuated influenza vaccine, attenuation.

**Введение.** Заражение человека вирусом гриппа приводит к респираторному заболеванию, варьирующему по степени тяжести от субклинической инфекции до тяжелой формы первичной вирусной пневмонии, которая может закончиться летальным исходом. Модельные животные играют важную роль в исследованиях, направленных на понимание факторов и процессов, способствующих развитию заболевания. Кроме того, эти модели позволяют провести доклиническое тестирование противовирусных препаратов и вакцин, направленных на снижение заболеваемости и смертности среди населения.

Для изучения различных сторон проявления гриппозной инфекции и отбора лечебно-профилактических препаратов используются разнообразные модельные животные, такие как мыши, хорьки, морские свинки, хлопковые крысы, свиньи, хомяки, макаки [1–3] и даже аквариумные рыбки данио, которые в последние несколько лет активно используются для изучения иммунного ответа к гриппу и отбора противогриппозных химиопрепаратов [4, 5]. Каждая модель имеет свои уникальные преимущества и недостатки. Грамотное моделирование различных сторон проявления гриппозной инфекции на соответствующих чувствительных животных является залогом успеха.

Хорьки широко используются для изучения патогенеза гриппозной инфекции [2, 3, 6–9], трансмиссивности вируса гриппа [2, 3, 10] и, по требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [11], для доклинической характеристики потенциально пандемических гриппозных вакцин [12–19]. В экспериментальных научных исследованиях для изучения гриппозной инфекции повсеместно применяются мыши, хотя они и считаются менее удачной моделью [2, 3, 20].

Гриппозные вакцины являются основным инструментом профилактики гриппа. В последние годы значительно возрос интерес к живым холодадаптированным (ХА) реассортантным гриппозным вакцинам (ЖГВ). Большую роль в этом сыграла позиция ВОЗ, которая признала преимущества ЖГВ перед инактивированной гриппозной вакциной, особенно при наступлении пандемической ситуации [21, 22].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ для оценки аттенуирующих свойств ХА доноров аттенуации и реассортантных вакцинных штаммов ЖГВ, подготовленных на их основе, проводится комплексное исследование, включающее в себя определение температурочувствительности репродукции, холодадаптированности и эксперименты на животных, призванные продемонстрировать аттенуирующие свойства исследуемых препаратов

[23]. Эти эксперименты включают в себя оценку безвредности, генетической и фенотипической стабильности изолятов после репликации ХА вируса в чувствительном организме, иммуногенности и протективности [12–19].

Традиционно доклинические исследования ХА штаммов проводятся на хорьках. Существующие ХА доноры аттенуации, используемые для подготовки коммерческой ЖГВ, обладают разным набором и разным числом аттенуирующих мутаций в генах, кодирующих внутренние белки [24–26]. Однако до настоящего времени не были изучены в экспериментах *in vivo* возможные различия в степени аттенуации ХА доноров живой гриппозной вакцины, обладающих разным числом аттенуирующих мутаций. Более того, на основании ограниченных экспериментов [27] можно предположить, что хорьки являются не самой подходящей моделью для такого рода исследований.

По этой причине в задачу настоящей работы вошел поиск альтернативной модели, позволяющей выявить в системе *in vivo* те тонкие различия в степени аттенуации ХА вирусов, которые невозможно оценить в экспериментах на хорьках.

**Материалы и методы исследования. Вирусы.** В работе использовали (1) «дикие» вирусы гриппа: А/Ленинград/134/57 (H2N2) (Лен/WT), А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), В/Lee/40, В/Брисбен/60/2008 (линия Виктория), В/Пхукет/3073/2013 (линия Ямагата); (2) холодадаптированные (ХА) доноры аттенуации: В/СССР/60/69 (В/60), В/Ленинград/14/17/55 (В/14), А/Ленинград/134/17/57 (H2N2) (Лен/17), А/Ленинград/134/47/57 (H2N2) (Лен/47) и (3) ХА реассортантные вакцинные штаммы для ЖГВ: А/17/Новая Каледония/99/145 (H1N1), В/60/Брисбен/2008/83, В/60/Пхукет/2013/26 из коллекции Отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева ФГБНУ «ИЭМ». Вирусы поддерживали в развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ).

**Животные.** Самки линейных мышей BALB/c в возрасте 6–8 недель массой 10–12 г и самки хорьков в возрасте 5–6 месяцев массой 0,8–1,0 кг. Животных заражали интраназально вирусами гриппа в дозе 5,0 lg ЭИД<sub>50</sub>/мл (мыши) и 6,0 lg ЭИД<sub>50</sub>/мл (мыши, хорьки) (1) под легким эфирным наркозом или путем охлаждения льдом (мыши) и (2) после внутримышечного введения кетамина либо ингаляционного наркоза препаратом изофлюран (хорьки).

**Выделение вирусов** из носовых ходов и/или легких зараженных животных проводилось в 10–11-дневных РКЭ. Эмбрионы заражали 10-кратными падающими разведениями суспензий

В результате наших исследований было показано, что мышей можно использовать для оценки уровня аттенуации ХА вирусов. Чем более аттенуирован ХА вирус, что определяется числом аттенуирующих мутаций в его внутренних генах, тем более выражена редукция его инфекционной активности в легких подопытных животных.

Отмеченное статистически достоверное снижение репликационной активности ХА вируса В/Ленинград/14/17/55 в легких мышей по сравнению с используемым в настоящее время донором аттенуации В/СССР/60/69 позволяет считать его перспективным кандидатом в доноры аттенуации живой гриппозной вакцины для самых маленьких детей.

### Литература

1. *Barnard D.L.* Animal models for the study of influenza pathogenesis and therapy // *Antiviral Res.* 2009. Vol. 82, No 2. P. 110–122.
2. *Bouvier N.M., Lowen A.C.* Animal models for influenza virus pathogenesis and transmission // *Viruses.* 2010. Vol. 2. P. 1530–1563.
3. *Oh D.Y., Hurt A.C.* Using the ferret as an animal model for investigating influenza antiviral effectiveness // *Front Microbiol.* 2016. Vol. 7, No 80. P. 1–12.
4. *Gabor K.A., Goody M.F., Mowel W.K., Breitbart M.E., Gratacap R.L., Witten P.E., Kim C.H.* Influenza A virus infection in zebrafish recapitulates mammalian infection and sensitivity to anti-influenza drug treatment // *Dis Model Mech.* 2014. Vol. 7, No 11. P. 1227–1237.
5. *Goody M.F., Sullivan C., Kim C.H.* Studying the immune response to human viral infections using zebrafish // *Dev Comp Immunol.* 2014. Vol. 46, No 1. P. 84–95.
6. *Matsuoka Y., Lamirande E.W., Subbarao K.* The ferret model for influenza // *Curr Protoc Microbiol.* 2009. Vol. 15G, No 2. DOI: 10.1002/9780471729259.
7. *Belser J.A., Katz J.M., Tumpey T.M.* The ferret as a model organism to study influenza A virus infection // *Dis Model Mech.* Vol. 4, No 5. P. 575–579.
8. *Thangavel R.R., Bouvier N.M.* Animal models for influenza virus pathogenesis, transmission, and immunology // *J. Immunol. Methods.* 2014. Vol. 410. P. 60–79.
9. *Enkirch T., von Messling V.* Ferret models of viral pathogenesis // *Virology.* 2015. Vol. 479–480. P. 259–270.
10. *Belser J.A., Eckert A.M., Tumpey T.M., Maines T.R.* Complexities in ferret influenza virus pathogenesis and transmission models // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016. Vol. 80, N 3. P. 733–744.
11. WHO Biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines. In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 941) // Электрон. дан. режим доступа URL: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza/Annex%205%20human%20pandemic%20influenza.pdf> (дата обращения 01.05.2017).
12. *Palker T., Kiseleva I., Johnston K., Su Q., Toner T., Szymkowiak C., Kwan W.S., Rubin B., Petrukhin L., Wlochowski J., Monteiro J., Kraiouchkine N., DiStefano D., Rudenko L., Shaw A., Youil R.* Protective efficacy of intranasal cold-adapted influenza A/New Caledonia/20/99 (H1N1) vaccines comprised of egg- or cell culture-derived reassortants // *Virus Res.* 2004. Vol. 105, No 2. P. 183–194.
13. *Stittelaar K.J., Veldhuis Kroeze E.J., Rudenko L., Dhere R., Thirapakpoomanunt S., Kieny M.P., Osterhaus A.D.* Efficacy of live attenuated vaccines against 2009 pandemic H1N1 influenza in ferrets // *Vaccine.* 2011. Vol. 29, No 49. P. 9265–9270.
14. *De Jonge J., Isakova-Sivak I., van Dijken H., Spijkers S., Mouthaan J., de Jong R., Smolonogina T., Roholl P., Rudenko L.* H7N9 live attenuated influenza vaccine is highly immunogenic, prevents virus replication, and protects against severe bronchopneumonia in ferrets // *Mol Ther.* 2016. Vol. 24, No 5. P. 991–1002.
15. *Larionova N., Kiseleva I., Isakova-Sivak I., Rekestin A., Dubrovina I., Bazhenova E., Ross T.M., Swayne D., Gubareva L., Tsvetnitsky V., Fedorova E., Doroshenko E., Rudenko L.* Live attenuated influenza vaccines against highly pathogenic H5N1avian influenza: Development and preclinical characterization // *J. Vaccines Vaccin.* 2013. Vol. 4, No 8. DOI: 10.4172/2157–7560.1000208.
16. *Mann A.J., Noulin N., Catchpole A., Stittelaar K.J., de Waal L., Veldhuis Kroeze E.J., Hinchcliffe M., Smith A., Montomoli E., Piccirella S., Osterhaus A.D., Knight A., Oxford J.S., Lapini G., Cox R.,*

*Lambkin-Williams R.* Intranasal H5N1 vaccines, adjuvanted with chitosan derivatives, protect ferrets against highly pathogenic influenza intranasal and intratracheal challenge // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 5. e93761.

17. *Rekstin A., Desheva Y., Kiseleva I., Ross T., Swayne D., Rudenko L.* Live attenuated influenza H7N3 vaccine is safe, immunogenic and confers protection in animal models // *Open Microbiol J*. 2014. Vol. 8. P. 154–162.

18. *Isakova-Sivak I., de Jonge J., Smolonogina T., Rekstin A., van Amerongen G., van Dijken H., Mouthaan J., Roholl P., Kuznetsova V., Doroshenko E., Tsvetnitsky V., Rudenko L.* Development and pre-clinical evaluation of two LAIV strains against potentially pandemic H2N2 influenza virus // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 7. e102339.

19. *Major D., Chichester J.A., Pathirana R.D., Guilfoyle K., Shoji Y., Guzman C.A., Yusibov V., Cox R.J.* Intranasal vaccination with a plant derived H5 HA vaccine protects mice and ferrets against highly pathogenic avian influenza virus challenge // *Hum Vaccin Immunother*. 2015. Vol. 11, No 5. P. 1235–1343.

20. *Matsuoka Y., Lamirande E.W., Subbarao K.* The ferret model for influenza // *Curr Protoc Microbiol*. 2009. 15G.3. DOI: 10.1002/9780471729259.mc15g03s13.

21. WHO. Global influenza pandemic action plan to increase vaccine supply. Geneva, Belgium. WHO/IVB/06.13. WHO/ODS/EPR/GIP/2006.1. 2006 // Электрон. дан. режим доступа URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_IVB\\_06.13\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_IVB_06.13_eng.pdf). [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_IVB\\_06.13\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_IVB_06.13_eng.pdf) (дата обращения 01.05.2017)

22. WHO. Global influenza preparedness plan. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5. 2005 // Электрон. дан. режим доступа URL: [www.who.int/csr/resources/publications/influenza/en/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005\\_5.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/en/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf) (дата обращения 01.05.2017).

23. WHO Expert Committee on Biological Standardization. 60<sup>th</sup> report. Annex 4. WHO recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration // Электрон. дан. режим доступа URL: [http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS\\_977\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS_977_Annex_4.pdf?ua=1) (дата обращения 01.05.2017).

24. *Klimov A.I., Cox N.J., Yotov W.V., Rocha E., Alexandrova G.I., Kendal A.P.* Sequence changes in the live attenuated, cold-adapted variants of influenza A/Leningrad/134/57 (H2N2) virus // *Virology*. 1992. Vol. 186, No 2. P. 795–797.

25. *Isakova-Sivak I., Chen L.M., Matsuoka Y., Voeten J.T.M., Kiseleva I., Heldens J.G.M., Van den Bosch H., Klimov A., Rudenko L., Cox N.J., Donis R.O.* Genetic bases of the temperature-sensitive phenotype of a master donor virus used in live attenuated influenza vaccines: A/Leningrad/134/17/57 (H2N2) // *Virology*. 2011. Vol. 412, No 2. P. 297–305.

26. *Kiseleva I., Voeten J.T.M., Teley L.C.P., Larionova N., Drieszen van der Crujisen S.K.M., Basten S.M.C., Heldens J.G.M., van den Bosch J.F., Rudenko L.* PB2 and PA genes control the expression of the temperature sensitive phenotype of cold-adapted B/USSR/60/69 influenza master donor virus // *J. Gen. Virol*. 2010. Vol. 91. P. 931–937.

27. *Klimov A.I., Kiseleva I.V., Alexandrova G.I., Cox N.J.* Genes coding for polymerase proteins are essential for attenuation of the cold-adapted A/Leningrad/134/17/57 (H2N2) influenza virus // *International Congress Series*. 2001. Vol. 1219. P. 955–959.

28. *Reed L.J., Muench H.* A simple method of estimating fifty per cent endpoints // *Amer J. Hyg*. 1938. Vol. 27. P. 493–497.

29. *Bhardwaj S., Gupta D.* Study of acute, sub acute and chronic toxicity test // *IJARPB*. 2012. Vol. 2, No 2. P. 103–129.

30. *Carolan A.L., Rockman S., Borg K., Guarnaccia T., Reading P., Mosse J., Kelso A., Barr L., Lauriea L.K.* Characterization of the localized immune response in the respiratory tract of ferrets following infection with influenza and B viruses // *J. Virol*. 2016. Vol. 90, No 6. P. 2838–2848.

31. *Schulman J.L., Kilbourne E.D.* Experimental transmission of influenza virus infection in mice. I. The period of transmissibility // *J. Exp. Med*. 1963. Vol. 118. P. 257–266.

32. *Schulman J.L., Kilbourne E.D.* Experimental transmission of influenza virus infection in mice. II. Some factors affecting the incidence of transmitted infection // *J. Exp. Med*. 1963. Vol. 118. P. 267–275.

33. *Schulman J.L.* Experimental transmission of influenza virus infection in mice III. Differing effects of immunity induced infection and by inactivated influenza virus vaccine on transmission of infection // *J. Exp. Med*. 1967. Vol. 125, No 3. P. 467–478.

34. Schulman J.L. Experimental transmission of influenza virus infection in mice IV. Relationship of transmissibility of different strains of virus and recovery of airborne virus in the environment of infector mice // *J. Exp. Med.* 1967. Vol. 125, No 3. P. 479–488.

35. Lowen A.C., Mubareka S., Tumpey T.M., Garcia-Sastre A., Palese P. The guinea pig as a transmission model for human influenza viruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. P. 9988–9992.

36. Lowen A.C., Steel J., Mubareka S., Carnero E., Garcia-Sastre A., Palese P. Blocking inter-host transmission of influenza virus by vaccination in the guinea pig model // *J. Virol.* 2009. Vol. 83. P. 2803–2818.

37. Григорьева Е.П., Дешева Ю.А., Дони́на С.А., Найхин А.Н., Рекстин А.Р., Баранцева И.Б., Завиткова Е.А., Москвичева Т.М., Жаворонков В.Г., Руденко Л.Г. Сравнительная оценка безвредности, иммуногенной активности и профилактической эффективности взрослого и детского вариантов живой гриппозной вакцины у школьников 7–14 лет при стандартных схемах введения. Вопросы вирусологии // *Вопросы вирусологии.* 2002. Т. 47, вып. 4. С. 24–27. [Grigorieva E.P., Desheva I., Donina S.A., Naikhin A.N., Rekstin A.R., Barantseva I.B. The comparative characteristics of the safety, immunogenic activity and prophylactic potency of the adult and children types of live influenza vaccine in schoolchildren aged 7–14 years, *Vopr. Virusol.* Vol. 47 (4). pp. 24–27.]

38. Дешева Ю.А., Данини Г.В., Григорьева Е.П., Дони́на С.А., Киселева И.В., Рекстин А.Р., Ермакова Л.А., Нацина В.К., Николаева В.М., Лонская Н.И., Епишина Г.А., Жаворонков В.Г., Дринецкий В.П., Ерофеева М.К., Найхин А.Н., Руденко Л.Г. Изучение безвредности, генетической стабильности и иммуногенности живой гриппозной вакцины для взрослых при вакцинации детей 3–6 лет // *Вопросы вирусологии.* 2002. Т. 47, вып. 4. С. 21–24. [Desheva Yu.A., Danini G.V., Grigor'eva E.P., Donina S.A., Kiseleva I.V., Rekstin A.R., Ermakova L.A., Natsina V.K., Nikolaeva V.M., Lonskaia N.I., El'shina G.A., Zhavoronkov V.G., Drinevskii V.P., Erofeeva M.K., Naikhin A.N., Rudenko L.G. The investigation of the safety, genetic stability and immunogenicity of live influenza vaccine for adults in vaccination of 3–6 years old children, *Vopr. Virusol.* 2002. Vol. 47 (4). pp. 21–24.]

39. Lu X., Edwards L.E., Desheva J.A., Nguyen D.C., Rekstin A., Stephenson I., Szretter K., Cox N.J., Rudenko L.G., Klimov A., Katz J.M. Cross-protective immunity in mice induced by live-attenuated or inactivated vaccines against highly pathogenic influenza A (H5N1) viruses // *Vaccine.* 2006. Vol. 24. P. 6588–6593.

40. Lu X., Tumpey T.M., Morken T., Zaki S.R., Cox N.J., Katz J.M. A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans // *J. Virol.* 1999. Vol. 73, No 7. P. 5903–5911.

41. Chen J.R., Yua Y.H., Tsenga Y.C., Chianga W.L., Chianga M.F., Koa Y.A., Chiuu Y.K., Maa H.H., Wuа C.Y., Jana J.T., Lina K.I., Maa C., Wonga C.H. Vaccination of monoglycosylated hemagglutinin induces cross-strain protection against influenza virus infections // *PNAS.* 2014. Vol. 111, No 7. P. 2471–2481.

42. Рекстин А.Р., Лу К., Катц Д., Руденко Л.Г. Особенности продукции ранних цитокинов *in vivo* после инфицирования вирусом гриппа А/Ленинград/134/57 (H2N2) и его холодоадаптированными аттенуированными вариантами // *Вопросы вирусологии.* 2006. Т. 51, Вып. 2. С. 27–30. [Rekstin A.R., Lu K., Kats D., Rudenko L.G. The specific features of *in vivo* production of early cytokines after infection with A/Leningrad/134/57 (H2N2) wide-type virus and cold-adapted attenuated vaccine viruses, *Vopr. Virusol.* 2006. Vol. 51 (2). pp. 27–30].

43. Middleton D., Rockman S., Pearse M., Barr I., Lowther S., Klippel J., Ryan D., Brown L. Evaluation of vaccines for H5N1 Influenza virus in ferrets reveals the potential for protective single-shot immunization // *J. Virol.* 2009. Vol. 83, No 15. P. 7770–7778.

44. Huang S.S.H., Banner D., Paquette S.G., Leon A.J., Kelvin A.A., Kelvin D.J. Pathogenic influenza B virus in the ferret model establishes lower respiratory tract infection // *J Gen Virol.* 2014. V. 95 P. 2127–2139.

45. Paquette S.G., Banner D., Huang S.S.H., Almansa R., Leon A., Xu L., Bartoszko J., Kelvin D.J., Kelvin A.A. Influenza transmission in the mother–infant dyad leads to severe disease, mammary gland infection, and pathogenesis by regulating host responses // *PLoS Pathog.* 2015. Vol. 11, No 10. e1005173.

46. Xu L., Bao L., Deng W., Zhu H., Chen T., Lv Q., Li F., Yuan J., Xiang Z., Gao K., Xu Y., Huang L., Li Y., Liu J., Yao Y., Yu P., Yong W., Wei Q., Zhang L., Qin C. The mouse and ferret models for studying the novel avian-origin human influenza A (H7N9) virus // *Virol J.* 2013. Vol. 10. P. 253.

47. Broadbent A.J., Santos C.P., Anafu A., Wimmer E., Mueller S., Subbarao K. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets // *Vaccine.* 2016. Vol. 34, No 4. P. 563–570.



48. *Pascua P.N.Q., Marathe B.M., Burnham A.J., Vogel P., Webby R.J., Webster R.G., Govorkova E.A.* Competitive fitness of influenza B viruses possessing E119A and H274Y neuraminidase inhibitor resistance-associated substitutions in ferrets // *PLoS One*. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0159847.

49. *Russier M., Yang G., Marinova-Petkova A., Vogel P., Kaplan B.S., Webby R.J., Russell C.J.* H1N1 influenza viruses varying widely in hemagglutinin stability transmit efficiently from swine to swine and to ferrets // *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13, No 3. e1006276.

50. *Kim E.H., Park S.J., Kwon H.I., Kim S.M., Kim Y.I., Song M.S., Choi E.J., Pascua P.N.Q., Choi Y.K.* Mouse adaptation of influenza B virus increases replication in the upper respiratory tract and results in droplet transmissibility in ferrets. *Scientific Reports* // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 15940. DOI: 10.1038.

51. *Крутикова Е.В., Киселева И.В., Федорова Е.А., Дубровина И.А., Руденко Л.Г.* Холодоадаптированный вирус В/Ленинград/14/17/55 — альтернативный донор аттенуации живой гриппозной вакцины для детей младшего возраста // *Медицинский академический журнал*. 2016. Т. 16, вып. 4. С. 156–157. [Krutikova E.V., Kiseleva I.V., Fedorova E.A., Dubrovina I.A., Rudenko L.G. Cold-adapted B/Leningrad/14/17/57 influenza strain as a backup master donor virus for live attenuated influenza vaccine for young children, *Medical Academic Journal*. 2016. Vol. 16 (4). pp. 156–157.]

Поступила в редакцию: 18.05.2017 г.

Контакт: Киселева Ирина Васильевна, [irina.v.kiseleva@mail.ru](mailto:irina.v.kiseleva@mail.ru)

#### Сведения об авторах:

*Киселева Ирина Васильевна* — доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией вакцинных штаммов отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7(812) 234-68-60, e-mail: [irina.v.kiseleva@mail.ru](mailto:irina.v.kiseleva@mail.ru);

*Крутикова Елена Витальевна* — аспирант отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7(812) 234-42-92, e-mail: [krutikova.iem@mail.ru](mailto:krutikova.iem@mail.ru);

*Рекстин Андрей Роальдович* — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей вирусологии отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7(812) 234-42-92, e-mail: [arekstin@yandex.ru](mailto:arekstin@yandex.ru);

*Крышень Кирилл Леодидович* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ООО «Институт доклинических исследований», 188663, РФ, Ленинградская обл., г.п. Кузьмоловский, к. 245, тел.: +7(812) 603-24-32, 063-24-33, e-mail: [kryshen.kl@doclinika.ru](mailto:kryshen.kl@doclinika.ru);

*Руденко Лариса Георгиевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7(812) 234-92-14, e-mail: [vaccine@mail.ru](mailto:vaccine@mail.ru).

УДК 616.831.544

## НАКОПЛЕНИЕ БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИГЛУТАМИННУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ, В НЕЙРОНАХ КРАСНОГО ЯДРА ЧЕЛОВЕКА

*И.П. Григорьев, М.А. Сырцова, Е.Г. Сухорукова, О.В. Кирик, О.С. Алексеева*  
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

## ACCUMULATION OF POLYGLUTAMINE PROTEINS IN NEURONS OF THE HUMAN RED NUCLEUS

*I.P. Grigorev, M.A. Syrtsova, E.G. Sukhorukova, O.V. Kirik, O.S. Alekseeva*  
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Одним из признаков развивающегося нейродегенеративного процесса является внутриядерная концентрация белков, имеющих в составе полипептидной цепи полиглутаминную последовательность. Целью настоящего исследования было выявление таких белков и определение характера их распределения в нейронах красного ядра у людей, не страдавших нейродегенеративными заболеваниями. В работе были использованы фрагменты среднего мозга человека (n=7). Полиглутаминную последовательность (poly-Q) выявляли иммуноцитохимически с помощью моноклональных мышинных антител (клон 1C2). Анализ полученных препаратов показал наличие слабой диффузной реакции структур клеточного ядра в большинстве клеток (как нервных, так и глиальных) красного ядра. При этом в крупных нейронах в двух из семи исследованных случаев реакция внутриядерных структур была диффузной, а в остальных пяти случаях в ядрах крупных нейронов определялись нечетко контурирующиеся иммунопозитивные скопления, которые всегда располагались вне ядрышка. Полученные данные свидетельствуют о том, что в ядрах нервных и глиальных клеток красного ядра может происходить накопление характерных для патологических структур полиглутамин-содержащих белков, не ассоциированное с нейродегенеративным процессом.

**Ключевые слова:** полиглутаминовая последовательность, красное ядро, человек.

One of typical features of neurodegeneration is intranuclear accumulation of proteins containing polyglutamine sequence in their polypeptide chain. The aim of the present study was to identify such proteins, and to determine their distribution in the neurons of the red nucleus in humans not suffered from neurodegenerative diseases. Fragments of the human midbrain were used in the study (n=7). Polyglutamine sequence (poly-Q) in proteins was revealed using immunocytochemistry to monoclonal mouse antibody (clone 1C2). Analysis of the preparations revealed the presence of a weak diffuse reaction in the cell nucleus structures in most cells (both nerve and glial) of the red nucleus. In large neurons in two of the seven cases studied, the reaction of the intranuclear structures was diffuse, and in the other five cases, slightly contoured 1C2-immunopositive accumulations, always located outside of the nucleolus, were determined in the nucleus of large neurons. The obtained data suggest that the polyglutamine proteins typical for pathological structures can be accumulated in nucleus of nerve and glial cells of the red nucleus in humans without neurodegenerative pathology.

**Key words:** poly-Q, red nucleus, human.

**Введение.** Красное ядро у человека участвует в сложных сенсомоторных и когнитивных процессах, требующих сенсорного различения и контроля исполнения [1]. Характерной чертой этого нервного центра является способность его клеток накапливать негемовое железо [2], что понижает их устойчивость к окислительному стрессу. Одним

из признаков развивающегося нейродегенеративного процесса является внутриядерная концентрация белков, имеющих в составе полипептидной цепи полиглутаминную последовательность [3]. Так, накопление белков с повторяющимися полиглутаминовыми последовательностями наблюдается в нейронах различных областей центральной

была диффузной, а в остальных пяти случаях в ядрах крупных нейронов определялись нечетко контурирующиеся скопления иммунопозитивного материала, которые всегда располагались вне ядрышка (рисунок, а). В одном из исследованных случаев (возраст 47 лет) определялись цитоплазматические сетчатые структуры (рисунок, б), реакция части из которых была более интенсивной, чем у внутриядерных скоплений иммунопозитивного материала. Эти структуры имели форму глыбок и линейных фрагментов, переходящих из цитоплазмы перикариона в цитоплазму начальных сегментов отростков нейрона.

Селекция белков по аминокислотной последовательности в протеомной базе данных, в состав которых входят фрагменты poly-Q (более 30 аминокислотных остатков глутамина), показала, что в протеоме человека идентифицировано более 15 белков, содержащих такую последовательность. В этом списке присутствуют такие распространенные белки, как атаксин 2 (ataxin 2), ТАТА-бокс-связывающий протеин (ТАТА box binding protein), хантингтин (huntingtin) и другие.

Имеется большое число работ, в которых исследовались механизмы экспансии полиглутаминных последовательностей в полипептидной цепи и аккумуляции таких аномальных белков в нейронах при полиглутаминных нейродегенеративных заболеваниях, однако сведения о функциях полиглутаминных белков в норме ограничены. Показано, что полиглутаминные тракты могут стабилизировать белок-белковые взаимодействия [7] и участвуют в активации транскрипции (именно поэтому их экспансия может нарушать транскрипцию гена, что и наблюдается, например, в случае болезни Гентингтона) [8]. Имеются данные о функциях отдельных полиглутаминных белков, например, хантингтина, который, как было установлено, в нервных клетках участвует в транспорте белков из ядра в цитоплазму, регулирует транскрипцию генов, участвует в везикулярном транспорте, в том числе в синапсах и обладает выраженным антиапоптотическим действием [9], по-видимому, за счет ингибирования процессинга про-каспазы-9 [10].

В связи с ограниченностью данных о функциях полиглутаминных белков, выяснение их вну-

триклеточной локализации приобретает большую ценность, поскольку может способствовать выявлению неизвестных пока функций полиглутаминных белков.

Полученные данные свидетельствуют, что вне зависимости от возраста человека полиглутамин-содержащие белки присутствуют в невысокой концентрации в ядрах нервных и глиальных клеток красного ядра. Этот факт не является необычным, поскольку у человека, как свидетельствует анализ протеомных баз данных (NCBI Protein BLAST), полиглутаминные участки присутствуют в аминокислотной последовательности некоторых транскрипционных факторов и белков, связанных с ядерными рецепторами. Неожиданным явился факт присутствия в крупных нейронах большинства исследованных объектов локальных скоплений полиглутаминных белков, которые более характерны для патологических структур, выявляемых в ряде нейронов при врожденных атаксиях [3]. В одном из случаев (мужчина, 47 лет) наблюдались и крупные цитоплазматические скопления полиглутаминных белков. По форме и локализации данные скопления напоминают обнаруженные нами ранее цитоплазматические скопления нейроглобина в клетках Пуркинье мозжечка крысы в виде сгруппированных гранулярных линейных и кольцевых структур, которые присутствовали наряду с перикарионом и в начальных сегментах дендритных стволов [11]. Однако нейроглобин не входит в число ранее выявленных белков в составе которых присутствует последовательность poly-Q. Ранее нами было высказано предположение, что цитоплазматическая сеть, состоящая из нейроглобина, связана с митохондриями нейронов [12]. Не исключено, что аналогичная связь с митохондриями имеется и у полиглутаминных белков нейронов красного ядра.

Таким образом, в нервных клетках красного ядра человека может происходить накопление полиглутамин-содержащих белков, не ассоциированное с нейродегенеративным процессом. Вопрос о том, какие это белки, требует дальнейших исследований с использованием методов протеомного анализа.

### Литература

1. Habas C., Guillevin R., Abanou A. In vivo structural and functional imaging of the human rubral and inferior olivary nuclei: a mini-review // *Cerebellum*. 2010. Vol. 9, No 2. P. 167–173.
2. Dwork A.J., Schon E.A., Herbert J. Nonidentical distribution of transferrin and ferric iron in human brain // *Neurosci*. 1988. Vol. 27, No 1. P. 333–345.

3. Uchihara T., Fujigasaki H., Koyano S., Yagishita S., Iwabuchi K. Non-expanded polyglutamine proteins in intranuclear inclusions of hereditary ataxias-triple-labeling immunofluorescence study // *Acta Neuropathol.* 2001. Vol. 102, No 2. P. 149–152.

4. Blum E.S., Schwendeman A.R., Shaham S. PolyQ disease: misfiring of a developmental cell death program? // *Trends Cell Biol.* 2013. Vol. 23. P. 168–174.

5. Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Тельца Маринеско — внутриядерные включения дофаминергических нейронов // *Мед. акад. журн.* 2015. Т. 15, № 2. С. 28–34 [Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Marinesco bodies: intranuclear inclusion-bodies of dopaminergic neurons, *Med. Acad. Journal.* 2015. Vol. 15. No 2. pp. 28–34].

6. Korzhevskii D.E., Sukhorukova E.G., Gilerovich E.G., Petrova E.S., Kirik O.V., Grigor`ev I.P. Advantages and disadvantages of zinc-ethanol-formaldehyde as a fixative for immunocytochemical studies and confocal laser microscopy // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2014. Vol. 44, No 5. P. 542–545.

7. Schaefer M.H., Wanker E.E., Andrade-Navarro M.A. Evolution and function of CAG/polyglutamine repeats in protein-protein interaction networks // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40, No 10. P. 4273–4287.

8. Freiman R.N., Tjian R. Neurodegeneration. A glutamine-rich trail leads to transcription factors // *Science.* 2002. Vol. 296, No 5576. P. 2149–2150.

9. Cattaneo E., Zuccato C., Tartari M. Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. Vol. 6, No 12. P. 919–930.

10. Rigamonti D., Sipione S., Goffredo D., Zuccato C., Fossale E., Cattaneo E. Huntingtin's neuroprotective activity occurs via inhibition of procaspase-9 processing // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. No 18. P. 14545–14548.

11. Korzhevskii D.E., Grigor`ev I.P., Kirik O.V., Alekseeva O.S. Neuroglobin distribution in the rat cerebellar Purkinje cells // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2015. Vol. 51, No 6. P. 517–519.

12. Kirik O.V., Grigorev I.P., Alekseeva O.S., Korzhevskii D.E. Three-Dimensional Organization of the Cytoplasmic Neuroglobin-Immunopositive Structures in the Rat Medulla Oblongata Neurons // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2016. Vol. 10, No 4. P. 333–337.

Поступила в редакцию: 16.03.2017 г.

Контакт: Кирик Ольга Викторовна, [olga\\_kirik@mail.ru](mailto:olga_kirik@mail.ru); [iemmorphol@yandex.ru](mailto:iemmorphol@yandex.ru)

### Сведения об авторах:

Григорьев Игорь Павлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; тел. +7 (812) 234-24-38, [ipg-iem@yandex.ru](mailto:ipg-iem@yandex.ru);

Кирик Ольга Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; [olga\\_kirik@mail.ru](mailto:olga_kirik@mail.ru); тел.: +7 (812) 234-24-38;

Сухорукова Елена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; тел.: +7(812) 234-24-38; e-mail: [len48@inbox.ru](mailto:len48@inbox.ru);

Сырцова Марина Александровна — лаборант-исследователь отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: [marina.syrzova@mail.ru](mailto:marina.syrzova@mail.ru); тел.: +7 (812) 234-24-38;

Алексева Ольга Сергеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.

УДК 616-008.9

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

<sup>1</sup>Н.Л. Гусева, <sup>2</sup>И.А. Святогор<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

## FEATURES OF THE CNS INFRINGEMENTS AT THE IDIOPATHIC HYPERTENSIA AT MEN AND WOMEN

<sup>1</sup>N.L. Guseva, <sup>2</sup>I.A. Svyatogor<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia

© Н.Л. Гусева, И.А. Святогор, 2017 г.

Цель исследования: оценить особенности функционального состояния ЦНС мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией, по параметрам биоэлектрической активности мозга (БЭА). Всего обследован 136 человек — 67 мужчин в возрасте от 38 до 87 лет и 69 женщин в возрасте от 48 до 86 лет. Запись БЭА осуществлялась на 21-канальном энцефалографе в состоянии покоя и при воздействии функциональных нагрузок — ритмической фотостимуляции и гипервентиляции. Полученные данные позволяют полагать, что у мужчин заболевание в большей степени связано с атеросклерозом сосудов головного мозга, что приводит к гипоксии мозга, снижая возбудимость и лабильность корковых нейронов; у большинства женщин, наоборот, заболевание может быть обусловлено возбудимостью симпатических структур нервной системы в результате дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, что проявляется выраженной реакцией раздражения корковых нейронов.

**Ключевые слова:** электроэнцефалограмма, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, ЭЭГ, центральная нервная система, атеросклероз.

Study objective: to estimate features of the functional condition of the central nervous system of patients with arterial hypertension by background and jet patterns of a brain bioelectric activity. In total 136 persons were examined, from them 67 men aged from 38 up to 87 years and 69 women aged from 48 up to 86 years, record brain bioelectric activity was carried out by the 21-channel encephalograph at rest and at influence of the functional loadings — a rhythmic photostimulation and hyperventilation. The obtained data allow to believe that at men the disease is more bound to an atherosclerosis of a brain vessels that leads to a brain hypoxia, reducing excitability and lability of cortical neurons; at most of women, on the contrary, the disease can be caused by excitability of sympathetic structures of nervous system as a result of degenerative and dystrophic diseases of a backbone that is shown by the expressed reaction of cortical neurons irritation.

**Key words:** electroencephalogram, EEG, arterial hypertension, idiopathic hypertension, central nervous system, atherosclerosis.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения, артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь (I10 по МКБ-10), одно из самых распространенных заболеваний в мире. Им страдает уже 1 млрд человек, и ежегодно от гипертензии погибает 9 млн человек [1]. В России по данным Минздрава РФ число страдающих повышенным кровяным давлением растет с каждым годом, в частности, с 2014 по

2015 г. оно увеличилось на 9% [2]. При этом по статистике распространенность гипертонии в мире примерно одинакова как среди мужчин, так и среди женщин. Причинами возникновения заболевания могут быть различные факторы, среди них: наследственность, недостаточная физическая активность, неправильное питание, неспособность справляться с стрессовыми ситуациями, злоупотребление алкоголем, курение и др.

заболеваний позвоночника, в частности, остеохондроза шейного отдела позвоночника [9–12], который был выявлен у большинства обследованных женщин (83%). Имеются данные о том, что дегенеративные изменения позвоночника в виде костных разрастаний оказывают непосредственное воздействие на нервно-сосудистые образования позвоночной артерии, сдавливая или раздражая симпатические сплетения и центры. Хроническое раздражение симпатических сплетений, учитывая свойство симпатической нервной системы к генерализованным реакциям, приводит к спазмированию позвоночной артерии и дисфункции центров, регулирующих сердечный ритм и артериальное давление [13–15]. Известно, что женщины чаще страдают заболеваниями позвоночника, чем мужчины, что косвенно подтвердили и наши исследования. Этот факт обусловлен физиологическими причинами: более слабым мышечным корсетом и относительно хрупким строением костной ткани (особенно после 50 лет) у женщин по сравнению с мужчинами [16, 17].

В то же время по данным многих исследований у мужчин чаще, чем у женщин выявляется атеросклероз сосудов, что может быть связано с несбалансированным питанием, избыточным весом, недостаточной физической активностью, курением

и злоупотреблением алкоголем, а также склонностью переносить соматические заболевания «на ногах». Острое нарушение мозгового кровообращения, которое чаще развивается у мужчин, во многом связано с тем, что они пренебрегают необходимой терапией при заболевании артериальной гипертензией, в отличие от женщин [18–20].

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно полагать, что у мужчин артериальная гипертензия в большей степени связана с атеросклерозом сосудов головного мозга, что приводит к гипоксии мозга и изменяет функциональное состояние коры больших полушарий, снижая возбудимость и лабильность корковых нейронов. У женщин артериальная гипертензия больше связана с раздражением симпатических структур центральной нервной системы, вызванным дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и проявляющимся в ЭЭГ выраженным повышением процессов возбуждения. Однако, несмотря на то, что данные нейрофизиологического исследования мужчин и женщин с артериальной гипертензией имеют противоположный характер, последствия при отсутствии необходимой терапии могут быть одинаковыми — микроинсульт или острое нарушение мозгового кровообращения.

### Литература

1. World Health Organization [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension) (дата обращения 18.05.2017)
2. Заболеваемость населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть 3. С. 67 [*Morbidity of the population of Russia in 2015. Statistical materials. Part 3. p. 67.*] <https://www.rosminzdrav.ru> (дата обращения 18.05.2017)
3. Нестерова Д.В. Гипертония. М.: РИПОЛ Классик, 2014. 150 с. [Nesterova D.V. *Hypertension*. Moscow: RIPOL Classic, 2014. 150 p.]
4. Юн В.Л., Гороховская Г.Н., Одиноц А.Г. Современный взгляд терапевта на гипертоническую болезнь с цереброваскулярными осложнениями: от ТИА до ишемического инсульта // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2015. No 1. С. 77–85 [Yun V.L., Gorokhovskaya G.N., Odinetz A.G. The modern view of the therapist on hypertension with cerebrovascular complications: from tia to ischemic stroke, *Vest. Neurol. Psych. and Neuro.* 2015. No 1. pp. 77–85.]
5. Аланичев А.Е., Гришаев С.Л., Черкашин Д.В., Святогор И.А., Гусева Н.Л., Боярская Е.М., Ефимов С.В., Макиев Р.Г., Шахнович П.Г., Ткаченко К.Н. Исследование функционального состояния центральной нервной системы по паттернам электроэнцефалограммы у больных с фибрилляцией предсердий // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015. No 3 (51). С. 62–66 [Alanichev A.E., Ghishaev S.L., Cherkashin D.V., Svyatogor I.A., Guseva N.L., Boyarskaya E.M., Efimov S.V., Makiyev R.G., Shakhnovich P.G., Tkachenko K.N. Functional condition research of central nervous system on electroencephalogram patterns in patients with atrial fibrillation, *Vest. Ros. Voen. Med. Acad.* 2015. No 3 (15). pp. 62–66.]
6. Святогор И.А., Гусева Н.Л., Софронов Г.А. Аланичев А.Е., Боярская Е.М., Зуева Н.Г., Ефимов С.В. Оценка функционального состояния центральной нервной системы у пациентов с фибрилляцией предсердий по фоновым и реактивным паттернам ЭЭГ // Медицинский академический журнал. 2015. Т. 15, No 4. С. 39–45 [Svyatogor I.A., Guseva N.L., Sofronov G.A., Alanichev A.E., Boyarskaya E.M., Zueva N.G., Efimov S.V. Assessing CNS conditions in atrial fibrillation patients by background and reactive EEG patterns, *Med. Acad. J.* 2015. Vol. 15. No 4. pp. 39–45.]
7. Святогор И.А. Классификация ЭЭГ-паттернов и их нейрофизиологическая интерпретация при дезадапционных расстройствах // Биологическая обратная связь. 2000. Т. II, No 3. С. 10–19.

[Svyatogor I.A. Classification of EEG patterns and their neurophysiological interpretation with maladaptive disorders, *Biol. Obr. Svyaz.* 2000. Vol. 2. No 3. pp. 10–19]

8. Святогор И.А., Моховикова И.А., Бекшаев С.С., Ноздрачев А.Д. Оценка нейрофизиологических механизмов дезадаптивных расстройств по паттернам ЭЭГ // Журнал ВНД, 2005. Т. 55, No 2. С. 164–174. [Svyatogor I.A., Mokhovichova I.A., Bekshaev S.S., Nozdachev A.D. EEG pattern as an instrument for evaluation of neurophysiological mechanisms underlying adaptation disorders, *J. VND.* 2005. Vol. 55. No 2. pp. 164–174.]

9. Святогор И.А., Гусева Н.Л. ЭЭГ-реакция усвоения ритма в норме и при нарушениях функционального состояния центрально нервной системы // Вестник клинической нейрофизиологии. 2014. No 1. С. 13–21. [Svyatogor I.A., Guseva N.L. EEG reaction of mastering rhythm in norm and at infringements of a functional condition of the central nervous system, *Bull. of Clin. Neurophys.* 2014. No 1 (1). pp. 13–21.]

10. 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. No 1 (21). С. 28–35 [Guseva N.L., Svyatogor I.A., Sofronov G.A., Odinak M.M. Relative analysis of an electroencephalogram of traumatic brain injury in the acute and remote phases, *Vest. Ros. Voен. Med. Acad.* 2008. No 1 (21). pp. 28–35.]

11. Гусева Н.Л., Святогор И.А., Софронов Г.А., Одинак М.М. Электроэнцефалографические корреляты нарушения гемодинамики при различных поражениях головного мозга // Медицинский академический журнал. 2010. Т. 10, No 3. С. 80–88. [Guseva N.L., Svyatogor I.A., Sofronov G.A., Odinak M.M. Electroencephalographic correlates of hemo-liquor-dynamics disturbances at various affection of a brain, *Med. Acad. J.* 2010. Vol. 10. No 3. pp. 80–88.]

12. Гусева Н.Л., Святогор И.А. Электроэнцефалографические корреляты внутричерепной гипертензии // Вестник клинической нейрофизиологии. 2014. No 2 (2). С. 32–40. [Guseva N.L., Svyatogor I.A. Electroencephalographic correlates of intracranial hypertension, *Bull. of Clin. Neurophys.* 2014. No 2 (2). pp. 32–40.]

13. Семке Г.В. Нестабильная гипертензия и шейный остеохондроз // Советская медицина. 1988. No 9. С. 62–64. [Semke G.V. Unstable hypertension and cervical osteochondrosis, *Sov. Med.* 1988. No 9. pp. 62–64.]

14. Тузлуков А.П. Роль шейного остеохондроза в клинике гипертонической болезни и особенности лечения гипертонической болезни при их сочетании: автореф. дис. ... канд. мед. наук. ВКНЦ. М., 1986. [Tuzlukov A.P. *The role of cervical degenerative disc disease at the clinic of hypertension and treatment of hypertension when combined.* Autoreferat k. m. n. VKNC, Moscow, 1986.]

15. Esler M., Ferrier C., Lambert G., Eisenhofer G., Cox H., Jennings G. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension // *Hypertension.* 1991. Apr. Vol. 17 (4 Suppl). P. 29–35.

16. <http://moypaspina.ru/bolezni/sheynnyu-osteohondroz-zhenshchin>.

17. Winzenrieth R., Dufour R., Pothuaud L. et al. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture // *Calif. Tissue Int.* 2010. Vol. 86. P. 104–109.

18. Суслина З.А., Танашиян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения // Атеротромбоз. 2009. No 2 (3). С. 60–67. [Suslina Z.A., Tanashan M.M., Lagoda O.V. Atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disease, *Atherotrom.* 2009. No 2 (3). pp. 60–67.]

19. Маревичев М.М., Жданов В.С., Галахов И.Е. Атеросклероз в зависимости от употребления алкоголя у практически здоровых мужчин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, No 6. С. 226. [Marevichev M.M., Zhdanov V.S., Galakhov I.E. Atherosclerosis, depending on alcohol consumption in healthy men, *Cardiovasc. Ter. and Profil.* 2009. Vol. 8. No 6. p. 226.]

20. Органов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Качество жизни. Медицина. 2003. Т. 2. С. 10–15 [Organov R.G. Risk factors and prevention of cardiovascular diseases, *Kach. Zhizni. Med.* 2003. Vol. 2. pp. 10–15.]

Поступила в редакцию: 4.05.2017 г.

Контакт: Гусева Надежда Леонидовна, [guseva\\_nad@mail.ru](mailto:guseva_nad@mail.ru)

#### Сведения об авторах:

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.: +7 (812) 234-09-25;

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.: +7 (812) 656-29-39, e-mail: [svyatogor372@yandex.ru](mailto:svyatogor372@yandex.ru).

УДК 616-009.7

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕДЛЕННО-ВОЛНОВОГО КОЛЕБАНИЯ МИГАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА

<sup>1</sup>Р.А. Мавлютова, <sup>2</sup>Р.А. Якупов, <sup>1</sup>Л.Э. Рашитов, <sup>3</sup>С.В. Маклецов, <sup>1</sup>А.В. Захаров,  
<sup>1</sup>Ф.А. Хазипова, <sup>3</sup>М.Г. Барышкин

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

<sup>3</sup>Казанский приволжский федеральный университет, г. Казань, Россия

## PHYSIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE LONG-WAVELENGTH COMPONENT OF THE BLINK REFLEX

<sup>1</sup>R.A. Mavlyutova, <sup>2</sup>R.A. Yakupov, <sup>1</sup>L.Z. Rashitov, <sup>3</sup>S.V. Makletsov, <sup>1</sup>A.V. Zakharov,  
<sup>1</sup>F.A. Hazipova, <sup>3</sup>M.G. Baryshkin

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

<sup>3</sup>Kazan Volga Federal University, Kazan, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Целью исследования стало уточнение феноменологии электрофизиологического паттерна мигательного рефлекса. Мигательный рефлекс регистрировался с помощью электромиографа «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново): по стандартной методике стимулировалась первая ветвь тройничного нерва электрическим импульсом длительностью 100 мкс силой тока 30–80 мА. При регистрации медленно-положительной волны использовали функциональную пробу с открытием и закрытием глаз. Медленный дрейф изолинии при регистрации мигательного рефлекса отражает одну из сторон биоактивности круговой мышцы глаза. Изменчивость амплитуды МПВ иллюстрирует функциональную состоятельность надсегментарных модулирующих систем, экстрапирамидной в первую очередь. Целесообразно изучение изменчивости количественных характеристик МПВ при дезорганизации функциональной активности афферентной, вегетативной, экстрапирамидной систем головного мозга, а также мышечного рецепторного аппарата.

**Ключевые слова:** мигательный рефлекс, медленно-волновое колебание.

The aim was to clarify the phenomenology of electrophysiological pattern of blink reflex. Blink reflex was recorded by electromyography "Neuro-MEP" firm "Neurosoft": the standard procedure was stimulated by the first branch of the trigeminal nerve electrical pulse duration of 100 microseconds amperage of 30–80 mA. The functional test with opening and closing of eyes was used during registration. The slow drift of contours during the registration blink reflex represents one side of the bioactivity of the circular muscles of the eye. The variability of the amplitude of the long-wavelength component is a functional viability suprasegmental modulation systems, extrapyramidal first. It is advisable to study the variability of the long-wavelength component's characteristics in cases of the functional activity's disorganization of the afferent, vegetative and extrapyramidal cerebral systems, and the muscular receptor apparatus.

**Key words:** blink reflex, long-wavelength component.

**Введение.** Один из диагностических методов стимуляционной электромиографии — мигательный рефлекс (МР) — используется для оценки функциональной состоятельности афферентной и эфферентной частей олигосинаптического и полисинаптического рефлексов мимических мышц, а

также для оценки эффективности модулирующих влияний ретикулярной формации ствола мозга, надсегментарных регулирующих систем (пирамидной, экстрапирамидной).

**Цель исследования:** уточнение феноменологии электрофизиологического паттерна МР. В каче-



### Литература

1. *Крыжановский Г.Н.* Основы общей патофизиологии. М.: Мед. информ. агентство, 2011. 252 с. [Kryzhanovsky G.N. *Fundamentals of General pathophysiology*. Moscow: Med. inform. agentstvo, 2011. 252 p.]
2. *Общая физиология нервной системы* / под ред. П.Г. Костюка, Л.: Наука, 1979. 716 с. [*General physiology of the nervous system* / edited by P.G. Kostyuk. Leningrad: Science, 1979. 716 p.]
3. *Якупов Э.З., Кузнецова Е.А.* Клинические и электрофизиологические особенности хронических болевых синдромов области головы и шеи в возрастном аспекте // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2009. Т. XLI, вып. 3. [Yakupov E.Z., Kuznetsov E.A. Clinical and electrophysiological features of chronic pain syndromes of the head and neck in the age aspect, *Neurological Bulletin. Log them. V.M. Bekhterev*. 2009. Vol. XLI, vol. 3].
4. *Николаев С.Г.* Практикум по клинической электромиографии. Иваново, 2003. 264 с. [Nikolaev S.G. *Workshop on clinical electromyography*. Ivanovo, 2003. 264 p.]
5. *Кузнецова Е.А., Якупов Э.З.* Применение электрофизиологических методов исследования при двигательных и чувствительных нарушениях в области лица: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Казань, 2011. 49 с. [Kuznetsov E.A., Yakupov E.Z. *Application of electrophysiological studies in motor and sensory disorders in the face: Textbook for students of postgraduate and additional professional education*. Kazan, 2011. 49 p.]

Поступила в редакцию: 20.02.2017 г.

Контакт: Якупов Радик Альбертович, г.а.yakupov@gmail.com

### Сведения об авторах:

*Якупов Радик Альбертович* — доктор медицинских наук, доцент, профессор, кафедра неврологии, рефлексотерапии и остеопатии, «Казанская государственная медицинская академия» филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 36, e-mail: г.а.yakupov@gmail.com;

*Рашитов Ленар Зулфарович* — доктор медицинских наук, доцент кафедра общей гигиены с курсом радиационной гигиены, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: rashitov\_lenar@mail.ru, тел.: +7 (917) 867-40-89;

*Маклецов Сергей Владиславович* — кандидат педагогических наук, доцент, каф. теории функций и приближений Института математики и механики им. Н.И. Лобачевского, ФГАОУ ВО «Казанский приволжский федеральный университет», 420008, Кремлевская, д. 18, e-mail: smak-80@yandex.ru, тел.: +7 (927) 673-00-53;

*Захаров Андрей Викторович* — кандидат биологических наук, ассистент, кафедра нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Казанский федеральный университет, Научно-исследовательская лаборатория нейробиологии, ФГАОУ ВО «Казанский приволжский федеральный университет», 420008, Кремлевская, д. 18, e-mail: AnVZaharov@krfu.ru, тел.: +7 (906) 114.40-54;

*Хазипова Фарида Альбертовна* — аспирант кафедры общей гигиены с курсом радиационной гигиены, тел. +7 (917) 226-00-41, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: farida.hazipova@tatar.ru, тел.: +7 (917) 226-00-41;

*Мавлютова Регина Альбертовна* — студентка VI курса медико-биологического факультета, специальность «Медицинская биофизика» ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: sistercassi@gmail.com, тел.: +7 (986) 932-62-52;

*Барышкин Максим Глебович* — студент IV курса, Институт психологии и образования, специальность «Клиническая психология», ФГАОУ ВО «Казанский приволжский федеральный университет», Россия, 420008, Кремлевская, д. 18, e-mail: maximstrogov@gmail.com, тел.: +7 (906) 328-72-97.

УДК 616. 831-005

## КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

<sup>1</sup>И.В. Стафеева, член-корреспондент РАН <sup>1</sup>И.П. Дуданов, <sup>2</sup>И.А. Вознюк

<sup>1</sup>Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи  
им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

## CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CRITERIA OF EFFICIENCY OF CAROTID ENDARTERECTOMY – WITHIN THE ACUTE PERIOD OF THE ISHEMIC INSULT

<sup>1</sup>I.V. Stafeyeva, corresponding member of the RAS I.P. <sup>1</sup>Dudanov, <sup>2</sup>I.A. Voznyuk

<sup>1</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Изучена динамика спектральных показателей ЭЭГ и показателей соматосенсорных вызванных потенциалов у больных ишемическим атеротромботическим инсультом, которым в острейшем периоде была выполнена каротидная эндартерэктомия на стороне инфаркта мозга. В основу работы положены результаты обследования 54 пациентов — 44 (81%) мужчин и 10 (19%) женщин — с первым в анамнезе нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу с полушарной локализацией инфаркта и атеротромботическим вариантом развития инсульта при гемодинамически значимом поражении внутренней сонной артерии. Средний возраст пациентов составил 69,14±7,4 года. Всем пациентам в течение 2 недель от начала заболевания была выполнена каротидная эндартерэктомия. Суммарный балл по шкале NIHSS в 1-е сутки составил 12,4±2,7. Средняя величина стенозирующего поражения внутренней сонной артерии на стороне инфаркта составила 81,2±3,1. У 34 (62%) пациентов было двустороннее поражение сонных артерий: двустороннее поражение ВСА с контралатеральным стенозом средней степени (стеноз 61–74% просвета) — 31,2% (n=17), двустороннее поражение ВСА с контралатеральным стенозом низкой степени (стеноз менее 60% просвета) — 16,7% (n=9), двусторонний стеноз ВСА высокой степени — 14,8% (n=8). Средняя величина стеноза на противоположной стороне составила 64,6±2,6. Артериальная гипертензия отмечалась у 38 (70,4%) человек. Для регистрации ЭЭГ использовали 19-канальный цифровой электроэнцефалограф-нейрокартограф. Для количественной оценки спектра мощности использовали программу «Нейрокартограф». Проводился анализ монополярных отведений ЭЭГ с референтными ушными электродами. Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) выполняли на 4-канальном электронейромиографе с функциями исследования вызванных потенциалов мозга. У пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS, прооперированных в течение 2 недель после развития инсульта, было характерным уменьшение патологических изменений ЭЭГ в виде снижения мощности спектра медленноволновой активности к концу первой недели после операции. Наиболее выраженными эти изменения были в лобно-центральных и лобно-височных отделах обоих полушарий. К концу 3-й недели после операции, благодаря подключению компенсаторных механизмов, происходит нормализация основных показателей в виде снижения показателей латентности и увеличения амплитуды потенциала на стороне поражения.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, нейрофизиологические критерии, электроэнцефалография, вызванные потенциалы.

The dynamics of spectral indexes of the electroencephalography and indexes of somatosensory evoked potentials has been studied during the examination of people suffering with ischemic atherothrombotic insult; in the course of treatment of these patients in the most acute period the carotid endarterectomy on the side of the brain infarct has been performed. As a basis of the work results of examination of 54 patients have been taken which have the first stroke in their anamnesis, by the ischemic type with hemispheric location of the infarct and atherothrombotic variant of insult development in case of haemodynamically significant involvement of the internal carotid artery. In the course of treatment of all the patients within 2 weeks since the beginning of the disease the carotid endarterectomy has been performed. Among them there were 44 men (81%) and 10 women (19%). The average age of patients amounted to  $69,14 \pm 7,4$  years old. The total score in correspondence with the NIHSS scale during 1 day amounted to  $12,4 \pm 2,7$ . The average value of the constrictive involvement of the internal carotid artery on the side of the infarct amounted to  $81,2 \pm 3,1$ . 34 (62%) patients suffered with the bilateral involvement of carotid arteries: bilateral involvement of the internal carotid artery with the medium severity contralateral stenosis (the stenosis covered 61-74% of the lumen) – 31,2% (n=17), bilateral involvement of the internal carotid artery with the low severity contralateral stenosis (stenosis of less than 60% of the lumen) – 16,7% (n=9), at high severity bilateral stenosis of the internal carotid artery the percentage amounted to 14,8% (n=8). The average value of the stenosis on the opposite side amounted to  $64,6 \pm 2,6$ . The arterial hypertension was noted in the course of examination of 38 (70,4%) persons. For registration of the electroencephalography the 19-channel digital electroencephalographic and neurocartographic medical device was used. For the quantitative estimation of the power spectrum the neurocartographic device software („Neuro-cartographer“) was used. The analysis of monopolar derivations of electroencephalography was carried out with referential ear electrodes. The examination of somatosensory evoked potentials was carried out by using the 4-channel electrical neuro myograph medical device with functions of examination of evoked potentials of the brain. During the treatment of patients suffering with the medium severity neurological deficit in accordance with the NIHSS scale which have been operated within 2 weeks after development of the insult it was definitive that pathological changes of the electroencephalography have been reduced; this was expressed in the form of reduction of the power of slow-wave activity spectrum by the end of the first week after operation. The most expressed degree of these changes was present in frontocentral and frontotemporal parts of the both hemispheres. By the end of the third week after the operation, due to addition of compensatory mechanisms main values are normalized that is expressed in the form of lowering indexes of latency and increase of amplitude of the potential on the side of the involvement.

**Key words:** ischemic insult, carotid endarterectomy, neurophysiological criteria, electroencephalography, evoked potentials.

**Введение.** В настоящее время активно обсуждаются преимущества хирургического лечения перед консервативными методами у пациентов с гемодинамически значимым сужением сонных артерий. Показано, что выполнение реконструктивных операций на сонных артериях в остром периоде позволяет расширить возможности реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) [1–7]. Основными целями хирургического лечения являются как профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения, так и улучшение реабилитационного прогноза у пациентов.

Реваскуляризация головного мозга в остром периоде ишемического инсульта до сих пор является поводом для обсуждения среди специалистов и предметом исследований. Основными дискуссионными вопросами в настоящее время являются

время от начала инсульта до проведения операции и критерии отбора пациентов для выполнения хирургического вмешательства [2, 5–7].

Однако работы, посвященные изучению общих закономерностей восстановления нарушенных функций у больных, перенесших каротидную эндартерэктомию (КЭАЭ) в остром периоде ишемического инсульта, практически отсутствуют [8, 9].

С учетом метаболических и гемодинамических изменений головного мозга после КЭАЭ представляется особенно важным изучить ее влияние на процесс восстановления структур головного мозга после ишемического повреждения с использованием методов исследования спонтанной и вызванной активности головного мозга, которые, будучи одними из наиболее чувствительных основных методов динами-

**Заключение.** Таким образом, для пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS, прооперированных в первые 2 недели после развития инсульта, было характерным уменьшение патологических изменений ЭЭГ в виде снижения мощности спектра медленноволновой активности к концу первой недели после операции. Наиболее выраженными эти изменения были в лобно-центральных и лобно-височных отделах обоих полушарий. На 7-е сутки послеоперационного периода наблюдалось угнетение альфа-активности, преимущественно альфа-2-диапазона, в обоих полушариях. На 14-е сутки выявлялось нарастание депрессии альфа-активности в пораженном полушарии и распространение ее на передние отделы. В то же время в обоих полушариях отмечалось уменьшение показателей мощности спектра медленноволновой активности, статистически значимое ( $p < 0,05$ ) для лобного, центрального и височного отделов пораженного полушария. На 21-е сутки наблюдалось дальнейшее уменьшение медленноволновой активности и выявлялось увеличение показателей мощности спектра альфа-активности.

По нашим данным, редукция альфа-активности является важным функциональным признаком тяжести патологического процесса. Выявленное нами значительное угнетение мощности альфа-активности в период до 3 недель после операции является проявлением охранительного торможения активирующих влияний ствола головного мозга и ретикулярной формаций на кору головного мозга, что определяет более длительное восстановление неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Увеличение мощности спектра альфа-2-активности в конце 3-й недели после операции у пациентов является, по-видимому, благоприятным прогностическим признаком для восстановления нарушенных функций и, вероятно, отражает активацию базисных регуляторных систем головного мозга, которые

составляют мозг как единую интегральную систему.

При выполнении операции в течение первых двух недель после развития инсульта у пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS в 1-е сутки после операции отмечается уменьшение показателей латентности основных пиков, преимущественно N30 и P45, на стороне обоих полушарий, более выраженное на стороне пораженного полушария ( $p < 0,05$ ). Однако в конце 1-й недели послеоперационного периода мы наблюдали увеличение латентности пиков N20, N30 и P45 на стороне обоих полушарий ( $p < 0,05$ ), которое сохранялось в течение первых двух недель после операции. Наряду с этим начиная с первых суток и в течение первой недели после операции отмечалось увеличение амплитуды потенциала на стороне обоих полушарий. Это, по-видимому, является отражением улучшения кровоснабжения в зоне ишемии в первые сутки после операции, которое затем плавно перерастает в развитие легкого гиперперфузионного синдрома вследствие развития вазогенного отека головного мозга, вызывающему угнетение функциональной активности головного мозга. Регистрация дальнейшего увеличения латентности пиков N30 и P45 и снижение амплитуды комплекса N20-P23 как на стороне пораженного, так и на стороне клинически интактного полушария к концу 2-й недели, вероятно, также подтверждает эту теорию. Только к концу 3-й недели после операции, благодаря подключению компенсаторных механизмов, вероятнее, коллатерального кровоснабжения происходит нормализация основных показателей в виде снижения показателей латентности и увеличения амплитуды потенциала на стороне поражения. При этом на стороне клинически интактного полушария показатели латентности были выше, а показатели амплитуды — ниже по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об «истощении» компенсаторного резерва.

### Литература

1. Баркаускас Е., Мескаскене А., Лаурикенас К. Риск, связанный с каротидной эндартерэктомией у пациентов с инфарктом головного мозга // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2005. № 1. С. 103–111. [Barkauskas E., Meskaskene A., Laurikenas K. The risk associated with carotid endarterectomy in patients with cerebral infarction, *Angiology and vascular surgery*. 2005. No 1. pp. 103–111.]
2. Дуданов И.П., Белинская В.Г., Жуков А.Е., Зеленин В.В., Меркулов Д.В., Стафеева И.В., Гохман Е.А. Активная реперфузия головного мозга в острейшем периоде ишемического инсульта. Изменение диагностического стандарта // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2015. Т. VII, специальный выпуск. С. 17–19. [Dudanov I.P., Belinskaya V.G., Zhukov A.E., Zelenin V.V., Merkulov D.V., Stafeeva I.V., Gochman E.A. Active reperfusion of the brain in the acute period of ischemic stroke. Changing the diagnostic standard, *Russian Neurosurgical Journal. Prof. A.L. Polenov*. 2015. Vol. VII, specialissue. pp. 17–19.]

3. Дуданов И.П., Васильченко Н.О., Коблов Е.С. Хирургическое лечение стенозированных сонных артерий у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом в остром периоде ишемического инсульта // Нейрохирургия. 2013. Т. 2. С. 18–24. [Dudanov I.P., Vasilchenko N.O., Koblov E.S. Surgical treatment of stenotic carotid arteries in patients with severe neurologic deficit in acute period of ischemic stroke, *Neurosurgery*. 2013. No 2. pp. 18–24.]

4. AbuRahma A.F., Robinson P., Holt S.M., Herzog T.A., Mowery N.T. Perioperative and late stroke rates of carotid endarterectomy contralateral to carotid artery occlusion: results from a randomized trial // *Stroke*. 2000. No 31 (2). P. 1566–1571.

5. Bruls S., Van Damme H., Defraigne J.O. Timing of carotid endarterectomy: a comprehensive review // *Acta Chirurgie Belgica*. 2012. Vol. 112, No 1. P. 3–7.

6. Capoccia L., Sbarigia E., Speziale F., Toni D., Biello A., Montelione N., Fiorani P. The need for emergency surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack // *Journal Vascular Surgery*. 2012. Vol. 55, No 6. P. 1611–1617.

7. Crozier J.E., Reid J., Welch G.H., Muir K.W., Stuart W.P. Early carotid endarterectomy following thrombolysis in the hyperacute treatment of stroke // *British Journal Surgery*. 2011. Vol. 98. No 2. P. 235–238.

8. Караваев Б.И., Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Куклин А.В. Метаболизм в головном мозге при каротидной эндартерэктомии (оксигенация, электролитный баланс, потребление глюкозы) // Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. № 2 (4). С. 43–47. [Karavaev B.I., Gavrilenko A.V., Skrlev S.I., Kuklin A.V. Metabolism in the brain with carotid endarterectomy (oxygenation, electrolyte balance, glucose consumption), *Angiology and vascular surgery*. 2006. № 2 (4). pp. 43–47.]

9. Malcharek M.J., Herbst V., Bartz G.J., Manceur A.M., Gille J., Hennig G., Sablotzki A., Schneider G. Multimodal evoked potential monitoring in asleep patients versus neurological evaluation in awake patients during carotid endarterectomy — a single-centre retrospective trial of 651 patients // *Minerva Anesthesiol*. 2015. No 6. P. 4–10.

Поступила в редакцию: 10.03.2017 г.

Контакт: Стафеева Ирина Владимировна, [istafeeva@inbox.ru](mailto:istafeeva@inbox.ru)

#### Сведения об авторах:

Стафеева Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра общей и факультетской хирургии, ассистент, 185000, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, e-mail: [istafeeva@inbox.ru](mailto:istafeeva@inbox.ru);

Дуданов Иван Петрович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра общей и факультетской хирургии, заведующий, 185000, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, e-mail: [ipdudanov@gmail.com](mailto:ipdudanov@gmail.com);

Вознюк Игорь Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», заместитель директора по научной и учебной работе, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, e-mail: [voznjouk@yandex.ru](mailto:voznjouk@yandex.ru).

УДК 616-091.8

## РОЛЬ *CHLAMIDIA PNEUMONIAE* И TNF- $\alpha$ 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 *CHLAMIDIA PNEUMONIAE* AND TNF- $\alpha$ IN DESTABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE IN HUMAN

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, 2017 г.

**Цель исследования:** сравнительное исследование содержания ХЛП и TNF- $\alpha$  в нестабильных и стабильных атеросклеротических поражениях у человека и оценка их роли в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки. **Материалы и методы:** Исследовали 50 образцов ткани аорты, полученных от мужчин 61 $\pm$ 7 лет, умерших от ИБС. Верификацию нестабильных прогрессирующих атеросклеротических бляшек проводили, используя гистологическое окрашивание Oil Red O и гематоксилин Майера. ХЛП выявляли двумя методами: с использованием моноклональных антител против *Chlamydia pneumoniae* и по модифицированному методу Романовского-Гимзе. Определение TNF- $\alpha$  было осуществлено высокочувствительным двухступенчатым стрептавидин-биотиновым методом. Анализ результатов проводился с помощью светового микроскопа «Leica» DM 2500 и компьютерной программы «Leica Application Suit Version 3.4.0». **Результаты:** В нестабильных атеросклеротических поражениях в одних и тех же зонах и клеточных типах, составляющих воспалительные инфильтраты, а также в гладкомышечных клетках покрышки этих бляшек выявляются одновременно ХЛП и мощный провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$ . В стабильных поражениях ни внутри-, ни внеклеточной экспрессии этого цитокина не наблюдалось. **Заключение:** На формирование нестабильной бляшки большое влияние может оказывать сочетанное действие ХЛП и TNF- $\alpha$ , способствуя развитию в сосудистой стенке иммуновоспалительного процесса. Потенциальный механизм усиливающего действия на тяжесть заболевания может быть связан с прямым или косвенным влиянием инфекции, как на повреждение сосудистой стенки, так и на усиление продукции провоспалительных цитокинов клетками, которые участвуют в дестабилизации покрышки бляшки.

**Ключевые слова:** атеросклероз, нестабильная бляшка, хламидия пневмония, фактор некроза опухоли альфа, иммуновоспалительные реакции в сосудистой стенке.

**Research objective:** The aim of this work was a comparative study of the contents of the *Chlamydia pneumoniae* and TNF- $\alpha$  in the unstable and stable atherosclerotic lesions in humans and their role in the destabilization of atherosclerotic plaques. **Material and methods:** Investigated 50 aortic tissue samples received from 61  $\pm$  7 years men who died from coronary heart disease. Verification of unstable progressive atherosclerotic plaques was conducted using histological staining Oil Red O and hematoxylin Mayer. *Chlamydia pneumoniae* identified in two ways: by using monoclonal antibodies and by modified Romanowski-Giemsa. Determination of TNF- $\alpha$  was made highly sensitive two-stage biotin-streptavidin method. Analysis of the results was carried out using a light microscope Leica DM 2500 and computer program «Leica Application Suite Version 3.4.0». **Results:** In unstable atherosclerotic lesions in the same areas and cell types that make up the inflammatory infiltrates, as well as in cells smooth muscle cells of these plaques are detected simultaneously *Chlamydia pneumoniae* and powerful inflammation cytokine TNF- $\alpha$ . In stable lesions intra- and extracellular expression of this cytokine is not detected. **Conclusion:** On the formation of unstable plaques a large impact could have the combined effect of *Chlamydia pneumoniae* and TNF- $\alpha$ , contributing to the development of the immunoinflammatory process in the vascular wall. Potential mechanism for strengthening action on the severity of the disease may be associated with direct or indirect influence of infection, as damage to the vascular wall, and increased production of proinflammatory cytokines cells, which are involved in the destabilization of plaque.

**Key words:** atherosclerosis, unstable plaque, *Chlamydia pneumoniae*, tumor necrosis factor- $\alpha$  immune inflammatory reactions in vessel wall.

**Введение.** В настоящее время имеются доказательства в пользу причинно-следственной связи между хронической *Chlamydia pneumoniae* инфекцией (ХЛП) и атеросклерозом [1–3]. Показано, что ХЛП играют важную роль в развитии воспалительных и иммунологических процессов и могут инициировать атерогенез. Этот возбудитель обнаруживается в атеросклеротических бляшках и на сегодняшний момент точно известно, что он может вызывать сложный комплекс местных воспалительных и иммунологических реакций в сосудистой стенке [4]. Удалось установить, что ХЛП могут включаться в атерогенез на различных стадиях процесса и рассматриваются как важный фактор обострения ИБС и развития острого инфаркта миокарда при высоком титре антихламидиальных антител в крови [1, 5]. Однако данные литературы о возможном участии облигатных паразитов в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека практически отсутствуют. Отсутствуют и сведения о возможном влиянии инфекционных агентов на развитие конкретных механизмов иммуновоспалительных реакций в сосудистой стенке. В частности, на активацию синтеза провоспалительных цитокинов лимфоцитами, макрофагами и другими клетками воспалительного очага. Известно, что активация системы цитокинов у больных атеросклерозом является маркером прогрессирования заболевания с вовлечением в патогенез новых составляющих [6]. С этой точки зрения большой интерес представляет фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), который является мощным плеiotропным цитокином с несколькими клеточными функциями. Он играет роль в воспалении и инициировании заболеваний коронарных артерий. Биологическую роль TNF- $\alpha$  альфа оценивают как ведущую к прогрессии осложнений при развитии атеросклероза, нестабильной стенокардии и коронарных рестенозов [7]. Считается, что TNF- $\alpha$  играет роль в индукции апоптоза и обладает иммуномодулирующими свойствами [8]. До настоящего времени было известно, что TNF- $\alpha$  продуцируется преимущественно моноцитами/макрофагами, эндотелиальными и тучными клетками [6].

Данные об одновременном обнаружении в стенке артерий ХЛП и TNF- $\alpha$  и о их роли на формирование нестабильной атеросклеротической бляшки у человека в мировой литературе отсутствуют.

**Цель исследования:** сравнительное исследование содержания ХЛП и TNF- $\alpha$  в нестабильных и стабильных атеросклеротических поражениях у человека и оценка их роли в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки.

**Материалы и методы исследования.** Материалом исследования послужили 12 аутопсий, полу-

ченных от мужчин  $61 \pm 7$  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 50 образцов 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»).

Одновременно выявляли степень инфильтрации сосудистой стенки мононуклеарами с помощью окрашивания срезов гематоксилином Майера с докраской водно-спиртовым раствором эозина.

В исследовании применялись методы, направленные на обнаружение ХЛП в стенке артерий: а) иммунопероксидазный метод (моноклональные антитела против *Chlamydia pneumoniae* «GenWay», 50 мкг/мл); б) гистологический метод — ткань фиксировали в течение суток в жидкости Штыве, заливали в парафин и срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали азури II-эозином по методу Романовского–Гимзы. Под иммерсией элементарные включения хламидий приобретают красно-фиолетовый цвет, а ретикулярные тельца пораженной клетки — синий, ядро клеток — бордово-фиолетовый и их цитоплазма — голубой. Клеточные включения паразитов при микроскопии находят в виде скоплений (колоний) в цитоплазме вокруг ядра пораженной клетки, либо они могут располагаться в цитоплазме клетки диффузно.

Для определения TNF- $\alpha$  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 TNF- $\alpha$  (клон 28401, в концентрации 50 мкг/мл, «SIGMA»). 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

### Литература

1. *Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Селиверстова В.Г.* Иммунокомпетентная система, атеросклероз и персистирующая инфекция // Вестник РАМН. 2005. No 2. С. 17–22 [Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Seliverstova V.G. Immunokompetentnaja system, arteriosclerosis and persistant infection, *Vestnik RAMN*. 2005. No 2. pp. 17–22].
2. *Нагорнев В., Анестиади В., Зота Е.* Патоморфоз атеросклероза (иммуоаспекты). Санкт-Петербург, Кишинев, 2008. 318 с. [Nagornev V., Anestiady V., Zota E. *Pathomorphosis of atherosclerosis (immunoaspects)*, St. Petersburg, Kishinev, 2008, 318 p.].
3. *Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Гусева В.А.* Chlamidia pneumonia и иммуновоспалительные реакции в нестабильной атеросклеротической бляшке у человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159, No 2. С. 244–248 [Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davidova N.G., Guseva V.A. *Chlamidia pneumonia and immune inflammatory reaction in unstable atherosclerotic plaque in humans*, *Bul. Experiment. Boil. Fnd Medicine*. 2015. vol. 159. No 2. pp. 244–248].
4. *Rajtar R., Malczewska-Malec M., Kloch M., Kolasińska-Kloch W.* Chlamydia pneumoniae and cardiovascular diseases // *Przegl Lek.* 2004. Vol. 61 (3). P. 165–169.
5. *Wick G., Knoflach M., Xu Q.* Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis // *Ann. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 361–403.
6. *Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н.* Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе // Патогенез. 2014. Т. 12, No 1. С. 21–35 [Karagodin V.P., Bobrishev Y.V., Orekhov A.N. *Inflammation, immune cells, cytokines — role in atherogenesis*, *Pathogenesis*. 2014. vol. 12. No 1. pp. 21–35.]
7. *Fragoso L.J.M., Sierra M.M., Vargas A.G., Barrios R.A., Ramnrez B.J.* Tumor necrosis factor alfa in cardiovascular diseases: molecular biology and genetics // *Gac. Med. Mex.* 2013. Vol. 149 (5). P. 521–530.
8. *Michowitz Y., Goldstein E., Roth A., Afek A., Abashidze A., Ben Gal Y., Keren G., George J.* The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis // *J. Am. Coll Cardiol.* 2005. Vol. 45 (7). P. 1018–1024.
9. *Пигаревский П.В.* Антигены и их роль в иммуновоспалительных реакциях при атерогенезе у человека // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10, No 4. С. 210–217 [Pigarevsky P.V. *Antigens and their role in immunoinflamation reactions in atherogenesis in humans*, *Med. Acad. Zhurn.* 2010. vol. 10. No. 4. pp. 210–217.]
10. *Blake G.J., Ridker P.M.* Novel clinical markers of vascular wall inflammation // *Circ. Res.* 2001. Vol. 89 (9). P. 763–771.
11. *Erbel C., Sato K., Meyer F.B., Kopecky S.L., Frye R.L., Goronzy J.J., Weyand C.M.* Functional profile of activated dendritic cells in unstable atherosclerotic plaque // *Basic Res. Cardiol.* 2007. Vol. 102 (2). P. 123–132.

Поступила в редакцию: 15.02.2017 г.

Контакт: *Пигаревский Петр Валерьевич*, [pigarevsky@mail.ru](mailto:pigarevsky@mail.ru)

### Сведения об авторах:

*Пигаревский Петр Валерьевич* — доктор биологических наук, зав. отделом общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, e-mail: [pigarevsky@mail.ru](mailto:pigarevsky@mail.ru), тел.: +7 (812) 234-57-66;

*Мальцева Светлана Владимировна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74;

*Снегова Влада Андреевна* — научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74;

*Давыдова Наталья Геннадьевна* — старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74;

*Яковлева Ольга Геннадьевна* — научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74;

*Ворожбит Роман Анатольевич* — лаборант-исследователь отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74.



УДК 616-056.3

## ВКУСОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К ГОРЬКОМУ ВКУСУ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

*В.Н. Минеев, А.А. Кузикова, М.А. Нёма*

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

## TASTE RECEPTORS TO BITTER TASTE IN THE BRONCHIAL ASTHMA

*V.N. Mineev, A.A. Kuzikova, M.A. Nyoma*

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

© Коллектив авторов, 2017 г.

К настоящему времени выявлена экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека, на эпителиальных клетках легких), а также на лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках. Во многом функция этих рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) пока остается неясной. Обсуждаются возможные пути участия TAS2R-сигнальной системы в патогенезе бронхиальной астмы. Рассматривается участие TAS2R в гладкомышечной релаксации бронхов, ингибировании продукции медиаторов воспаления. TAS2R экспрессированы на подвижных ресничках эпителиальных клеток бронхов человека, придавая им хемосенсорные свойства. Наличие TAS2R-сигнальной системы в ресничках придает им автономность в отношении определения вредоносного сигнала (горькой субстанции) с последующей элиминацией этими же клетками этой опасной субстанции. Изучается роль TAS2R в мукоцилиарном клиренсе, выработке оксида азота (NO), прямом антибактериальном эффекте, индивидуальной предрасположенности к респираторной инфекции. Обсуждается возможное участие TAS2R в патогенезе воспаления на уровне верхних дыхательных путей, прежде всего при риносинусите. Дальнейшая разработка проблемы сулит открытия как в области разработки новых лекарственных подходов при бронхиальной астме, так и в области понимания на новом уровне единых фундаментальных процессов, которые лежат в основе разнообразной патологии, связанной с древнейшей защитной сенсорной системой — вкусовой.

**Ключевые слова:** вкусовые рецепторы, рецепторы к горькому вкусу, TAS2R, бронхиальная астма, бронходилатация, подвижные реснички эпителиальных клеток, бронхи, мукоцилиарный клиренс, риносинусит.

To date, the expression of bitter taste receptors in the respiratory system (in particular, on the human smooth muscle cells of bronchi, on the epithelial cells of the lungs), as well as on lymphocytes, macrophages, mast cells and other cells. In many ways, the function of these receptors to bitter taste (TAS2R) is not yet clear. Possible ways of involvement of the TAS2R-signaling system in the pathogenesis of bronchial asthma are discussed. The involvement of TAS2R in the bronchi smooth muscle relaxation, inhibition of the production of inflammatory mediators is considered. TAS2R is expressed on mobile cilia of human bronchial epithelial cells, giving them chemosensory properties. The presence of the TAS2R-signaling system in the cilia gives them autonomy regarding the identification of a harmful signal (bitter substance) followed by the elimination of this dangerous substance by these cells.

The role of TAS2R in mucociliary clearance, production of nitric oxide (NO), a direct antibacterial effect, an individual predisposition to respiratory infection is studied. Possible involvement of TAS2R in the pathogenesis of inflammation at the level of the upper respiratory tract, especially in rhinosinusitis, is discussed. Further development of the problem promises discoveries, both in the development of new therapeutic approaches in bronchial asthma, and in the understanding at a new level of the common, fundamental processes that underlie the diverse pathology associated with the oldest protective sensory system — the gustatory system.

**Key words:** taste receptors, receptors for bitter taste, TAS2R, bronchial asthma, bronchodilation, mobile cilia of epithelial cells, bronchi, mucociliary clearance, rhinosinusitis.

**Введение.** Необычность не только названия статьи, но и проблемы связана с тем необычным фактом, который обнаружили к своему удивлению американские ученые [1], выявлена экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека).

К настоящему времени описана экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу на эпителиальных клетках легких, а также на лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках, что указывает на участие этих рецепторов, в частности, в мышечной релаксации, ингибировании продукции медиаторов воспаления [2, 3].

Исследования, касающиеся возможной роли рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) при бронхиальной астме единичны (всего два), однако имеющиеся экспериментальные данные и те единичные работы на клиническом материале у детей и взрослых, позволяют наметить возможные патогенетические пути участия рецепторов TAS2R при этом заболевании. Понимание этих путей и особенно идея о создании в будущем нового класса бронходилататоров на основе агонистов TAS2R рецепторов представляет как научный, так и практический интерес для клиницистов.

Во многом функция этих рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) пока остается неясной, хотя, по мнению Stephen B. Liggett [4] выявленные свойства рецепторов TAS2R (опосредуют бронходилатацию), сопряженных с G-белками, позволяют создать новый класс бронходилататоров, более мощных, чем  $\beta_2$ -агонисты для лечения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких.

Рецептор к горькому вкусу (TAS2R) распознает самые разнообразные горькие соединения, включая

природные растительные (хинин, колхицин, йохимбин, стрихнин) и синтетические агенты, используемые в настоящее время для лечения ряда заболеваний (например, хлорохин, дапсон, флуфенамовая кислота [4].

Связывание горьких субстанций с рецептором TAS2R приводит к его конформационным изменениям и сопряжению с гетеротримерным G-белком, его активации, что ведет к диссоциации G-белка на  $G\alpha$ -субъединицу гаструдин и  $G\beta\gamma$  субъединицы.  $G\beta\gamma$  субъединицы активируют фосфолипазу  $C\beta 2$ , которая гидролизует фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат до инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола [5]. Инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) стимулирует высвобождение ионов кальция  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, действуя на рецепторы IP3R эндоплазматического ретикула [5]. Высвобождение ионов кальция  $Ca^{2+}$  вызывает открытие кальций-активируемых калиевых каналов большой проводимости (BKCa-каналов) и последующую гиперполяризацию мембраны, что приводит к релаксации гладкой мускулатуры бронхов [5].

К настоящему времени описаны 25 субтипов (по некоторым данным 29 субтипов [6]) рецепторов TAS2R [7]. На гладких мышцах бронхов человека наиболее выражена экспрессия 3 субтипов рецептора TAS2R (TAS2R10, TAS2R14 и TAS2R31 — числовые обозначения по новой номенклатуре соответствующих генов (<http://www.genenames.org>)).

Приводим модифицированную таблицу (данные, полученные с помощью RT-PCR), в которой отражена экспрессия мРНК различных рецепторов к горькому вкусу на гладких мышцах бронхов в сравнении с экспрессией мРНК  $\beta_2$ -адренорецепторов (таблица) [1].

Таблица

**Экспрессия мРНК различных рецепторов к горькому вкусу TAS2R на гладкомышечных клетках бронхов в сравнении с экспрессией мРНК  $\beta_2$ -адренорецепторов (модифицирована из [1])**

мРНК TAS2R на гладкомышечных клетках бронхов	Соотношение мРНК рецепторов TAS2R и $\beta_2$ -адренорецепторов	мРНК TAS2R на гладкомышечных клетках бронхов	Соотношение мРНК рецепторов TAS2R и $\beta_2$ -адренорецепторов
<b>TAS2R10</b>	<b>3,96</b>	TAS2R42	0,26
<b>TAS2R14</b>	<b>3,51</b>	TAS2R46	0,25
<b>TAS2R31</b>	<b>3,41</b>	TAS2R1	0,17
TAS2R5	1,76	TAS2R8	0,15
TAS2R4	1,45	TAS2R39	Не обнаружены
TAS2R19	1,37	TAS2R43	Не обнаружены
TAS2R3	0,83	TAS2R7	Не обнаружены
TAS2R20	0,71	TAS2R 40	Не обнаружены
TAS2R45	0,70	TAS2R16	Не обнаружены
TAS2R50	0,48	TAS2R38	Не обнаружены
TAS2R30	0,31	TAS2R41	Не обнаружены
TAS2R9	0,31	TAS2R60	Не обнаружены
TAS2R13	0,26	<b><math>\beta_2</math>-Адренорецепторы</b>	<b>1,0</b>

из ключевых механизмов формирования воспалительных и структурных изменений бронхов и даже развития фармакотерапевтически неконтролируемого течения болезни [14].

Авторы [13] показали, что горькие соединения, такие как денатоний, туйон (активирует TAS2R14), салицин (активирует T2R16), хинин, никотин, активируя TAS2R-сигнальную систему, повышали внутриклеточное содержание  $Ca^{+2}$  [ $Ca^{+2}$ ]<sub>i</sub> в ресничках. Применение денатония приводило к учащению биения ресничек (приблизительно на 25%) [13].

Делается интересный вывод [13] о том, что наличие TAS2R-сигнальной системы в ресничках придает им автономность в отношении определения вредоносного сигнала (горькой субстанции) с последующей элиминацией этими же клетками этой опасной субстанции.

Именно этим реснички отличаются от других клеток, в которых был идентифицирован TAS2R-сигнальный путь, — назальных и ларингеальных хемосенсорных клеток, передающих сигнал в соответствующие отделы нервной системы [13].

Еще один важный аспект возможного участия специфических TAS2R в патогенезе БА — это их участие в патогенезе воспаления на уровне верхних дыхательных путей. Речь идет, прежде всего, о риносинусите, при котором изучением роли TAS2R занимается целый ряд исследователей [15–18]. Нет необходимости для клинициста убеждать в неразрывной связи патологии верхних и нижних дыхательных путей, включая формирование и прогрессирование бронхиальной астмы.

Аспекты указанной проблемы касаются таких направлений исследований, как участие TAS2R, главным образом TAS2R38, экспрессированного в эпителии верхних дыхательных путей, в мукоцилиарном клиренсе, выработке оксида азота (NO), прямом антибактериальном эффекте, индивидуальной предрасположенности к респираторной инфекции [16].

Показано, что рецептор к горькому вкусу (фенилтиокарбамиду) TAS2R38 на подвижных назальных ресничках рассматривается в качестве независимого фактора риска для формирования риносинусита, для лечения которого требуется оперативное вмешательство [17].

Кстати, также было показано, что именно этот рецептор TAS2R38 обнаружен на мембранах нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов перифериче-

ской крови [19], причем рецептор, в частности, активируется продуктом, секретлируемым *Pseudomonas aeruginosa*: 3-охо-С12-HSL (N-(3-оксододеканойл)-l-гомосерин лактон), который является сигнальной молекулой в системе коммуникации бактерий «quorum sensing», упомянутой выше.

В литературе обсуждаются варианты (полиморфизмы) гена TAS2R38 соответствующего рецептора, экспрессированного на эпителии верхних дыхательных путей, с точки зрения индивидуальной предрасположенности или резистентности к респираторным инфекциям [20, 21].

Известные к настоящему времени данные по участию рецепторов к горькому вкусу TAS2R в патогенезе бронхиальной астмы обобщены на рисунке.



**Рисунок.** Возможные пути участия вкусовых рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) в патогенезе бронхиальной астмы

**Заключение.** Завершая обзор, следует сказать, что анализируемая область научных фактов, касающихся неожиданной роли вкусовых рецепторов (в данном обзоре только рецепторов к горькому вкусу) охватывает и может интересовать не только пульмонологов, аллергологов [22], но и клиницистов других специальностей.

Дальнейшая разработка проблемы сулит открытия как в области разработки новых лекарственных подходов при бронхиальной астме [23], так и в области понимания на новом уровне единых фундаментальных процессов, которые лежат в основе разнообразной патологии [24], связанной с древнейшей защитной сенсорной системой — вкусовой [25].

## Литература

1. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction // Nat. Med. 2010. Vol. 16. P. 1299–1304.

2. Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, No 2. P. 475–478.
3. Grassin-Delyle S., Naline E., Devillier P. Taste receptors in asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 15, No 1. P. 63–69.
4. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2013. Vol. 17, No 6. P. 721–731.
5. Shaik F.A., Singh N., Arakawa M., Duan K., Bhullar R.P., Chelikani P. Bitter taste receptors: Extraoral roles in pathophysiology // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016. Vol. 77. P. 197–204.
6. Devillier P., Naline E., Grassin-Delyle S. The pharmacology of bitter taste receptors and their role in human airways // *Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 155. P. 11–21.
7. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Bufe B., Appendino G., Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors // *Chem. Senses.* 2010. Vol. 35, No 2. P. 157–170.
8. Robinett K.S., Deshpande D.A., Malone M.M., Liggett S.B. Agonist promoted homologous desensitization of human airway smooth muscle bitter taste receptors // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol. 45. P. 1069–1074.
9. Rasmussen T.B., Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs // *Int. J. Med. Microbiol.* 2006. Vol. 296, No 2–3. P. 149–161.
10. Sbarbati A., Tizzano M., Merigo F., Benati D., Nicolato E., Boschi F., Cecchini M.P., Scambi I., Osculati F. Acyl homoserine lactones induce early response in the airway // *Anat. Rec. (Hoboken).* 2009. Vol. 292, No 3. P. 439–448.
11. James A., Daham K., Dahlén B., Hedlin G., Kere J., Konradsen J., Nordlund B., Lindeberg A., Melen E., Orsmark-Pietras C., Söderhäll C., Pulkkinen V., Dahlén S.-E. K. Expression of bitter taste receptors on peripheral blood leukocytes from asthmatic patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 185. P. A6752.
12. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42. P. 65–78.
13. Shah A.S., Ben-Shahar Y., Moninger T.O., Kline J.N., Welsh M.J. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory // *Science.* 2009. Vol. 325, No 5944. P. 1131–1134.
14. Оди́реев А.Н., Чжоу С.Д., Ли Ц., Колосов В.П., Луценко М.Т. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме // *Бюл. физ. и пат. дых.* 2010. Вып. 37. С. 15–21. [Odireev A.N., Chzhou S.D., Li C., Kolosov V.P., Lucenko M.T. Narusheniya mukociliarnogo klirensa pri bronhial'noj astme, *Byul. fiz. i pat. dyh.* 2010. Vol. 37. pp. 15–21.]
15. Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in innate immunity // *Cell Mol. Life Sci.* 2015. Vol. 72, No 2. P. 217–236.
16. Douglas J.E., Cohen N.A. Taste Receptors Mediate Sinonasal Immunity and Respiratory Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, No 2. P. 437.
17. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N., Kennedy D.W., Doghramji L., Lysenko A., Reed D.R., Scott T., Zhao N.W., Owens D., Lee R.J., Cohen N.A. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014. Vol. 4, No 1. P. 3–7.
18. Carey R.M., Lee R.J., Cohen N.A. Taste Receptors in Upper Airway Immunity // *Adv. Otorhinolaryngol.* 2016. Vol. 79. P. 91–102.
19. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A., Stegmaier S., Prior B., Giese T., Gaida M.M., Samstag Y., Hansch G.M. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-Oxododecanoyl)-L-Homoserine Lactone // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 369.
20. Lee R.J., Xiong G., Kofonow J.M., Chen B., Lysenko A., Jiang P., Abraham V., Doghramji L., Adappa N.D., Palmer J.N., Kennedy D.W., Beauchamp G.K., Doulias P.T., Ischiropoulos H., Kreindler J.L., Reed D.R., Cohen N.A. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122, No 11. P. 4145–4159.
21. Cohen N.A. The genetics of the bitter taste receptor T2R38 in upper airway innate immunity and implications for chronic rhinosinusitis // *Laryngoscope.* 2017. Vol. 127, No 1. P. 44–51.

22. *Минеев В.Н., Супранович И.Ю.* Вкусовая чувствительность к хлориду натрия и калия и некоторые показатели натриевого обмена у больных бронхиальной астмой // *Клин. мед.* 2008. No 10. С. 32–36. [Mineev V.N., Supranovich I.Yu. *Vkusovaya chuvstvitel'nost' k hloridu natriya i kaliya i nekotorye pokazateli natrievogo obmena u bol'nyh bronhial'noj astmoj*, *Klin. med.* 2008. No 10. pp. 32–36.]

23. *Spina D.* Current and novel bronchodilators in respiratory disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. Vol. 20, No 1. P. 73–86.

24. *Минеев В.Н.* Континуумы в клинической медицине // *Мед. академ. журн.* 2016. Т. 16, No 3. С. 19–28. [Mineev V.N. *Kontinuumy v klinicheskoy medicine*, *Med. akad. zhurn.* 2016. Vol. 16. No 3. pp. 19–28.]

25. *Kinnamon S.C.* Taste receptor signalling — from tongues to lungs // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2012. Vol. 204, No 2. P. 158–168.

Поступила в редакцию: 31.03.2017 г.

Контакт: *Минеев Валерий Николаевич*, [vpmineev@mail.ru](mailto:vpmineev@mail.ru)

### **Сведения об авторе:**

*Минеев Валерий Николаевич* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: +7 (921) 359-62-95.

*Кузикова Анастасия Андреевна* — студентка V курса лечебного факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. +7(981) 987-05-27, e-mail: [livikivi@yandex.ru](mailto:livikivi@yandex.ru)

*Нёма Михаил Александрович* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. +7(904) 333-85-67, e-mail: [nyoma1@yandex.ru](mailto:nyoma1@yandex.ru)

УДК 616-02:616.132.2-089-06 (621.039:616-057:616.1)

## ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>Б.Б. Фишман, <sup>1</sup>Н.О. Жбанова, <sup>1</sup>А.В. Саволук, <sup>2</sup>А.И. Хорошевская, <sup>2</sup>С.Ш. Бутримова,  
<sup>1</sup>В.В. Зурабов, <sup>1</sup>Д.А. Шамиладзе

<sup>1</sup>Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

<sup>2</sup>Областная клиническая больница, Великий Новгород, Россия

## THE CHARACTERISTIC OF PREVALENCE OF RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG THE POPULATION OF THE NOVGOROD AREA

<sup>1</sup>B.B. Fishman, <sup>1</sup>N.O. Zbanova, <sup>1</sup>A.V. Savoluk, <sup>2</sup>A.I. Horoshevskaya, <sup>2</sup>S.Sh. Butrimova,  
<sup>1</sup>B.B. Zurabov, <sup>1</sup>D.A. Shamiladze

<sup>1</sup>Yaroslav-The-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические аспекты распространенности кардиоваскулярных факторов риска среди населения Новгородской области. На основании 1% проспективного выборочного исследования было отобрано 4578 респондентов (2606 мужчин и 1972 женщины). В качестве опросника использована стандартная анкета ГНИЦ ПМ (Бритов А.Н., 2003). Статистическая обработка данных проведена при помощи программы STATISTICA 10, Stat Soft. Лицензионный номер AGAR207F394525FA-6. Среди всех ФР статистически значимые различия выявлены по фактору соблюдения диеты при  $t=7,27$  ( $p<0,0001$ ) и  $t=-2,82$  ( $p<0,0156$ ) при оценке несоблюдения диеты. Величина интерквартильного размаха (interyuartile range — QR) по данным непараметрической статистики составила при оценке соблюдения диеты по  $Me=28,8$  (при 26,3–30,8) и  $Me=70,7$  (при 60,7–71,3) при оценке несоблюдения диеты. Установлено, что соблюдение диеты более характерно для женщин в пределах 30%. В то же время не соблюдает диету независимо от пола в пределах 60–70% респондентов. Данный факт в дальнейшем нашел отражение в частоте дислипидемии среди населения. Параметрический анализ выявил значительные различия в частоте табакокурения с учетом гендерных различий. Так, никогда не курили 62,4% респондентов при  $t=4,91$  ( $p<0,0004$ ). При оценке употребления водки в количестве 50–100 мл значимость различий составила при  $t=-3,56$  ( $p<0,004$ ). Наиболее высокая значимость гендерных различий отмечена при оценке мотивации к труду (желание работать). В данном случае 13,3% женщин отмечает отсутствие мотивации и наличие умеренной мотивации 34,5% (соответственно  $M=13,3$  при  $SD=4,3\pm 3,7$  и  $M=34,5$  при  $SD=15,0\pm 12,1$ ). Среди мужчин данный показатель равен соответственно  $M=12,4$  при  $SD=2,9\pm 1,9$  и  $M=31,5$  при  $SD=15,2\pm 13,2$ . Таким образом, установлено, что отсутствие мотивации к труду у мужчин более выражено, чем у женщин. При оценке умеренной неудовлетворенности отношениями в семье выявлено гендерное различие при  $t=2,64$  ( $p<0,0217$ ). Среди женщин  $M=24,6\%$  при  $SD=4,5\pm 3,3$ ; среди мужчин  $M=18,4\%$  при  $SD=4,1\pm 3,1$ . Таким образом, выявлен более высокий уровень умеренной неудовлетворенностью в семье у женщин. По остальным показателям статистически значимые гендерные различия отсутствуют. Проведенный анализ на базе критерия несогласия доказывает возможное влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии у населения таких ФР, как ожирение, табакокурение, злоупотребление алкоголем (на фоне омоложения данных ФР), семейный статус (особенно состояние вдовости), неудовлетворенность работой и стрессов. Однако, наличие высокого уровня образовательного ценза у населения позволяет активно использовать «школы гипертоников» для технологической интервенции в качестве базового средства первичной профилактики АГ и его осложнений.

**Ключевые слова:** выборочное исследование, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

To study clinical and epidemiological aspects of prevalence risk factors of cardiovascular diseases among the population of the Novgorod Region. It is 1% one-time sample survey which allows to obtain reliable estimates of health numerical parameters (eg, true incidence, the specific characteristics of identified diseases) among the population of a region, which acts as the total population, while studying only a part (sample). The results of the sample study were extrapolated to the general population to obtain the minimum and maximum values. Odds Ratio method was used as evidence-based healthcare method. During mathematical analysis the following methods were used: descriptive statistics; univariate and multivariate dispersion analysis; correlation and regression analysis based on the matrix method and multivariate analysis with a selection of regression equation model (in this case) and evaluation of the results based on a Gaussian distribution; multivariate statistical methods, including cluster and factor analysis. Statistical data processing was conducted using STATISTICA 10, Stat Soft Programme, License number AGAR207F394525FA-6. Among all risk factors, statistically significant differences were found by a dieting factor when  $t=7,27$  ( $p<0,0001$ ) and  $t=-2,82$  ( $p<0,0156$ ) in cases of non-dieting assessment. According to nonparametric statistics, interquartile amplitude value (ICD) when following the diet was  $Me=28,8$  (at 26,3–30,8) and  $Me=70,7$  (at 60,7–71,3) in cases of not following the diet. It was found that dieting is more prevalent in women at around 30% range. Within 60–70% of the respondents regardless of gender do not follow the diet. This fact is further reflected in the frequency of dyslipidemia cases in the population. Parametric analysis revealed significant differences in the frequency of smoking, taking into account gender differences. So, 62,4% of respondents never smoked at  $t=4,91$  ( $p<0,0004$ ). Non-parametric analysis showed that 59% of respondents have never smoked with ICD value as  $52,6-69,8$ . At the same time the maximum values for this indicator were more than 80%. Attention is drawn to the high Gaussian density, equal to 17.1. When evaluating vodka consumption at 50–100 ml amount, the differences significance was at  $t=-3,56$  ( $p<0,004$ ). Non-parametric analysis showed that 50–100 ml of vodka is consumed by 12% of the population with the largest ICD=7,4–12,9, and the Gaussian density value was only 5,5. The highest significance of gender differences is observed in the evaluation of work motivation. In this case, 13,3% of females state the lack of work motivation or moderate work motivation 34,5% ( $M=13,3$ , with  $SD=4,3\pm 3,7$  and  $M=34,5$  with  $SD=15,0\pm 12,1$  respectively). Among men, this figure is at  $M=12,4$   $SD=2,9\pm 1,9$  and  $M=31,5$  with  $SD=15,2\pm 13,2$ , respectively. Non-parametric data on lack of motivation on a median value were 11,1 with ICD=9,3–16,9 among females;  $Me=12,7$  with ICD=11,5–15,0 among males and largest Gaussian density of 3,5, respectively. In the second parameter, according to nonparametric data estimation, there is a fair motivation on the median: 31,7 with ICD=18,6–51,4 among females (Gaussian density was 32,8), and  $Me=33,7$  with ICD=14,6–47,4 (Gaussian density 32,7) among males, respectively. Thus, it was found that the lack of work motivation in males was more pronounced than in females. When assessing moderate dissatisfaction with family relations, a gender difference in  $t=2,64$  ( $p<0,0217$ ) was revealed. Among females,  $M=24,6\%$  with  $SD=4,5\pm 3,3$ ; among males  $M=18,4\%$  with  $SD=4,1\pm 3,1$ . Non-parametric analysis showed that dissatisfaction with family relations among females was  $Me=25,0\%$  at ICD=20,9–26,6 (Gaussian density=5,7) and  $Me=19,5\%$  at ICD=14,4–20,3 (Gaussian density=6,3) among males. Thus, higher levels of moderate dissatisfaction with family relationship are identified among women. For other indicators, there are no statistically significant gender differences are absent. The analysis, based on non-fitting criterion, proves possible impact of such risk factors as obesity, smoking, alcohol abuse (these risk factors are seen more often among younger population), marital status (especially widowers and widows), job dissatisfaction and stress, on the development of cardiovascular diseases in the population. However, high level of educational qualifications in the population allows having special courses for hypertensive individuals where technological intervention acts as a basic method of primary prevention of hypertension and its complications.

**Key words:** selective research, cardiovascular risk factors.

**Введение.** Одним из важных достижений в области кардиологии во второй половине XX века явилось открытие факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ, получивших название факторов риска (ФР). Концепция ФР стала научной основой профилактики, снижения заболеваемости и смертности от ССЗ и широко используется в практической работе [1]. При этом необходимо принять меры, направленные на изменение образа жизни и коррекцию других факторов риска или заболеваний.

Результаты многих проспективных исследований, проведенных в стране, показывают высокую распространенность этих ФР и доказывают их влияние на показатели и динамику смертности от ССЗ [2]. Изучение региональных особенностей ФР в условиях сверхсмертности населения весьма актуально, что и определило предмет настоящего исследования.

**Материалы и методы исследования.** В период 2012–2014 гг. проведено одномоментное, двухэтапное (кардиологический и психометрический скрининг)

Таким образом показано, что абдоминальный тип ожирения увеличивает шансы развития АГ у населения в пределах 2 раз.

Оценивая влияние семейного статуса на риск развития АГ у населения установлено, что семейный статус оказывает влияние на возможность развития у населения АГ. Показано, что практически в каждой возрастной группе шансы заболеть АГ среди женщин, состоящих в браке, составляют от 1,7 до 6,33; среди женатых мужчин — во всех возрастных группах за исключением возрастной группы 30–39 и 50–59 лет. В целом среди мужчин и женщин соответственно отношение шансов у лиц, состоящих в браке, составляет в пределах 3,2 при  $p=0,05$  и QR 2,07–4,95 и 3,52 при  $p=0,05$  и QR 2,27–5,46. Наиболее высокие шансы у мужчин, состоящих в браке в возрастной группе 60–69 лет (OR=3,14 при  $p=0,05$  и QR=0,4–24,42) и среди женщин в возрастной группе 70 лет и старше (OR=6,33 при  $p=0,05$  и QR=0,63–63,64). При оценке статуса разведен(а) величина OR значительно превышает показатель у женщин при сравнении с мужчинами (соответственно OR=4,62 при  $p=0,05$  и QR=2,65–8,03 и 0,85 при  $p=0,05$  и QR=0,44–1,62).

Значительные изменения отмечены во всех возрастных группах при оценке статуса вдовости. Так, среди мужчин значения критерия отношения шансов составляют 7,47 при  $p=0,05$  и QR=3,57–15,6; среди женщин — 24,86 при  $p=0,05$  и QR=13,91–44,43.

Таким образом установлено, что брачный статус оказывает непосредственное значимое влияние на заболеваемость населения АГ.

При оценке отношения шансов влияния табакокурения на возможность заболевания АГ

установлено, что частота курения имеет значение только в возрастной группе 20–29 лет у мужчин (OR=2,97 при  $p=0,05$ ) и в возрастной группе 30–39 лет у женщин (OR=3,72 при  $p=0,05$ ).

При оценке отношения шансов влияния употребления алкоголя на возможность заболевания АГ установлено, что значительного влияния употребление алкоголя на возможность развития АГ не оказывает.

Низкая физическая активность оказывает влияние на возможность развития АГ только у женщин в возрастной группе 20–29 лет (OR=2,87 при  $p=0,05$ ), 40–49 лет (OR=1,59 при  $p=0,05$ ). У мужчин значения критерия значительно ниже 1, что указывает на отсутствие влияния. Полученные данные указывают значительное увеличение патологии среди населения области по сравнению с данными выборочного исследования 2003–2004 гг. [4].

**Заключение.** Проведенный анализ на базе критерия несогласия доказывает возможное влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии у населения таких ФР как ожирение, табакокурение, злоупотребление алкоголем (на фоне омоложения данных ФР), семейный статус (особенно состояние вдовости), неудовлетворенность работой и стрессов. Однако наличие высокого уровня образовательного ценза у населения позволяет активно использовать «школы гипертоников» для технологической интервенции в качестве базового средства первичной профилактики АГ и его осложнений.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Исследование не носило коммерческого характера.

### Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. No 3, Т. 1. С. 4–9. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. Preventive maintenance of cardiovascular and other infectious diseases — a basis of improvement of a demographic situation in Russia, *Cardiovascular therapy and profilactic Cardiovascular therapy and profilactic*. 2005. No 3. Vol. 1. pp. 4–9.]
2. Бритов А.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. No 2. Т. 3. С. 9–15 [Britov A.N. Rating of cardiovascular risk at patients with an arterial hypertension, *Cardiovascular therapy and preventive maintenance*. 2003. No 2. Vol. 3. pp. 9–15.]
3. Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. No 1. С. 16 [Shapiro I.A., Kalinin A.M. Preventive medical aid by the patient by an arterial hypertension in out-patient — polyclinic establishments of Khabarovsk territory: a status and prospects, *Cardiovascular therapy and preventive maintenance*. 2002. No 1. pp. 16.]
4. Вебер В.Р., Фишман Б.Б. Факторы риска артериальной гипертензии. СПб.; Наука, 2005. 208 с [Veber V.R., Fishman B.B. *Risk factor of an arterial hypertension*. From — in Science. St. Petersburg, 2005. 208 p.]



5. Иванова Н.В., Фишман Б.Б., Токмачев М.С., Фоменко Л.А., Казымов М.С., Беспалов Е.И., Кадошникова Л.Г. Экстраполирование результатов выборочного исследования распространенности артериальной гипертензии на генеральную совокупность // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2009. No 2. С. 75–81 [Ivanova N.V., Fishman B.B., Tokmachev M.S., Fomenko L.A., Kazymov M.S., Bespalov E.I., Kadoshnikova L.G. Results of selective research of prevalence of an arterial hypertension on general set, *Problems of social hygiene, public health services and a history of medicine*. 2009. No 2. pp. 75–81.]

6. Оганов Р.Г., Лепачин В.К., Фитилев С.Б. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern) // Кардиология. 2003. No 5. С. 6–10 [Oganov R.G., Lepachin V.K., Fitilev S.B. Features of diagnostics and therapy of a stable stenocardia in the Russian Federation (international research АТР — Angina Treatment Pattern), *Cardiology*. 2003. No 5. pp. 6–10.]

7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А. и др. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил. забол. и укрепл. здор. 2002. No 2. С. 3–7 [Oganov R.G., Maslennikova G.Ja., Shalnova S.A., Deev A.V. Value of cardiovascular and other infectious diseases for health of the population of Russia, *Preventive medicine*. 2002. No 2. pp. 3–7.]

8. Фишман Б.Б., Токмачев М.С., Хорошевская А.И., Кочанов И.Н., Денисов В.Г., Бобырь М.А., Бутримова С.Ш., Шамиладзе Д.А., Никифоров А.Г. Обоснование выборочного исследования распространенности АГ/ИБС среди населения (сообщение 1) // Профилактическая медицина. 2013. No 2. С. 33–39 [Fishman B.B., Tokmachev M.S., Khoroshevskaya A.I., Kochanov I.N., Denisov V.G., Bobyr M.A., Butrimova S.Sh., Shamiladze D.A., Nikiforov A.G. The Substantiation of selective research of prevalence АГ/IBH among the population (the message 1), *Preventive medicine*. 2013. No 2. pp. 33–39.]

9. Фишман Б.Б., Фоменко Л.А., Куприн П.Е., Григорян А.Г., Кондратьев В.В., Куликова Т.В., Полякова Е.В., Баров П.А. Характеристика отношения шансов возможности развития артериальной гипертензии у респондентов с избыточной массы тела и ожирением // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология-2010». М., 2010. С. 102. [Fishman B.B., Fomenko L.A., Kuprin P.E., Grigoryan A.G., Kondratiev V.V., Kulikova T.V., Polyakova E.V., Barov P.A. Characteristic of the relation of chances of an opportunity of development of an arterial hypertension at respondents from superfluous weight of a body and adiposity / Materials of the All-Russia scientific — educational forum, *Preventive cardiology*. Moscow, 2010. p. 102.]

Поступила в редакцию: 18.04.2017 г.

Контакт: Фишман Борис Борисович, [Fishman@mxc.ru](mailto:Fishman@mxc.ru)

#### Сведения об авторах:

Фишман Борис Борисович — заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии ИМО НовГУ, e-mail: [Fishman@mxc.ru](mailto:Fishman@mxc.ru); 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Жбанова Наталья Олеговна — аспирант с заочной формой обучения ИМО НовГУ; 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Саволук Антонина Васильевна — аспирант с заочной формой обучения ИМО НовГУ, заведующая поликлиникой No 3 центральной городской клинической больницы, 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Хорошевская Алла Ильинична — заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, главный врач областной клинической больницы, 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Бутримова Светлана Шерафеддиновна — заместитель главного врача Новгородской областной клинической больницы по лечебным вопросам; 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Зурабов Вячеслав Валерьевич — аспирант с заочной формой обучения ИМО НовГУ, 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Шамиладзе Давид Амиранович — аспирант с заочной формой обучения ИМО НовГУ; 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41.

УДК 618.3-008:616.092:616-089

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В КУПИРОВАНИИ СИМПТОМОВ ТОКСИКОЗА В УСЛОВИЯХ КУРОРТА

*М.Н. Авдеев*

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

## EFFECTIVENESS OF TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION OF THE BRAIN IN THE COUPING OF SYMPTOMS OF IN THE RESORT CONDITIONS

*M.N. Avdeev*

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

© М.Н. Авдеев, 2017 г.

Наблюдали 101 беременную с симптомами токсикоза первой половины беременности. Основную группу составили 55 беременных, получавших ТЭС-терапию. В контрольную группу вошли 46 беременных, которые получали медикаментозное лечение. На фоне проведения ТЭС-терапии отмечалось купирование симптомов токсикоза первой половины беременности в более короткие сроки, чем в контрольной группе, значительное улучшение показателей ацетона в моче и гематологических показателей.

**Ключевые слова:** транскраниальная электростимуляция, ранний токсикоз беременных; тошнота, рвота беременных.

Estimate effectiveness TES-therapy in treatment early toxemia of pregnancy. 55 pregnant females with symptoms early toxemia of pregnancy were observed and comprised with TES-therapy. A control group included 46 pregnant females received conventional therapy. There was noted a reduction symptoms the early toxemia of pregnancy in more shot period than control group, and improvement parameters of acetone in analysis of urine. Significantly reduced symptoms of early toxemia of pregnancy. Improvement of most hematological parameters.

**Key words:** transcranial electrostimulation, early toxemia of pregnancy; nausea; vomiting of pregnancy.

**Введение.** Ранний токсикоз является одной из актуальных междисциплинарных проблем клинической медицины. По данным современных исследований, частота токсикоза первой половины беременности колеблется от 50 до 90%, частота тяжелых форм составляет от 0,1 до 1,8%. Необходимость в госпитализации и проведении соответствующей терапии возникает у 14–19% беременных [1–3].

Ранний токсикоз — сложный симптомокомплекс, развивающийся в первом триместре беременности и проявляющийся рядом диспепсических расстройств: тошнотой, рвотой, саливацией, снижением аппетита, нарушением вкусовых и обонятельных ощущений. Нередко после перенесенного раннего токсикоза беременности проявляются вторичные гестационные осложнения: угроза прерывания беременности, железодефицитная анемия и поздний токсикоз. Ранний токсикоз оказывает неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие плода и новорожденного. У 10–12% новорожденных от матерей с ранним токсикозом отмечают признаки гипотрофии, и у 40% — признаки морфологической незрелости. Все вышеперечисленные факторы отражаются и на последующем развитии таких детей [1].

Ряд исследователей указывают на связь раннего токсикоза беременных с развитием позднего гестоза и задержкой развития плода в более поздние сроки [1–3].

Большинство методов лечения токсикоза первой половины беременности используют различные медикаментозные препараты (противорвотные, нейролептики, антигистаминные, антагонисты дофаминовых рецепторов), которые могут оказывать отрицательное воздействие на плод. Именно поэтому роль немедикаментозных методов существенно возрастает.

Одним из таких методов лечения является транскраниальная электростимуляция стволовых структур головного мозга (ТЭС-терапия) [4, 5]. ТЭС-терапия оказывает неинвазивное электрическое воздействие на организм человека, избирательно активирующее защитные (антиноцицептивные) механизмы мозга в подкорковых структурах, работа которых осуществляется с участием эндорфинов и серотонина как нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Механизм действия ТЭС на организм человека основан на полифункциональном влиянии нейропептидов и биогенных аминов, выделяющихся под влиянием процедур электростимуляции подкорковой области: дофамина,

Таблица

**Динамика гематологических показателей у обследованных беременных с ранним токсикозом ( $M \pm m$ )**

Исследуемые гематологические результаты (референтные значения у здоровых беременных)	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=46)
Эритроциты, $3,7-4,7 \times 10^{12}/л$	$3,56 \pm 0,01$ $4,35 \pm 0,04^*$	$3,15 \pm 0,02$ $4,21 \pm 0,06^*$
Гемоглобин, 110–140 г/л	$97,6 \pm 1,6$ $111,6 \pm 4,3^*$	$82,6 \pm 1,4$ $115,6 \pm 4,3^*$
Цветной показатель, 0,85–1,05	$0,73 \pm 0,004$ $0,91 \pm 0,007^*$	$0,73 \pm 0,004$ $0,87 \pm 0,007^*$
Гематокритное число, 30–36	$31,6 \pm 1,5$ $34,6 \pm 1,9^*$	$29,6 \pm 1,4$ $33,6 \pm 1,3^*$
RDW-CV% (анизоцитоз эритроцитов), 11,5–14,5%	$14,3 \pm 0,1$ $11,2 \pm 0,8$	$15,2 \pm 0,1$ $11,2 \pm 0,5$
RDW-SD (отклонение распределения эритроцитов) fL	$60,3 \pm 0,1$ $57,2 \pm 0,2$	$62,3 \pm 0,1$ $58,2 \pm 0,5$
Объем эритроцита (MCV), 80–100 fL	$82,8 \pm 0,1$ $87,8 \pm 0,6^*$	$80,8 \pm 0,1$ $85,3 \pm 0,4^*$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	$25,9 \pm 0,1$ $28,4 \pm 0,5^*$	$24,5 \pm 0,1$ $27,5 \pm 0,5^*$
Сывороточное железо (14,3–21,5 мкмоль/л)	$11,6 \pm 0,98$ $18,2 \pm 1,48^*$	$8,4 \pm 1,62$ $15,7 \pm 0,64^*$
Трансферрин (2–4 г/л)	$3,41 \pm 0,28$ $3,48 \pm 0,17$	$3,60 \pm 0,45$ $3,71 \pm 0,23$
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) (53,2–71,6 мкмоль/л)	$85,5 \pm 1,72$ $69,4 \pm 1,24^*$	$93,2 \pm 1,03$ $70,3 \pm 1,18^{**}$
Латентная железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) (26,8– 41,2 мкмоль/л)	$76,5 \pm 0,68$ $42,1 \pm 2,73^*$	$84,6 \pm 0,48$ $44,1 \pm 1,32^*$
Ферритин (12–150 мкг/л)	$10,91 \pm 0,18$ $31,77 \pm 5,48^{**}$	$9,85 \pm 0,08$ $22,85 \pm 2,34^{**}$
Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ)	$12,5 \pm 0,91\%$ $26,5 \pm 2,94\%^{**}$	$10,2 \pm 0,97\%$ $22,2 \pm 1,97\%^{**}$

Примечание: в числителе — показания до лечения, в знаменателе — после лечения; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

**Литература**

1. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях: руководство / под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 464 с. [Apresyan S.V. *Beremennost' irodypryehkstrage nital'nyh zabolovaniyah*: rukovodstvo / pod red. V.E. Radzinskogo. Moscow: GEHOTAR-Media, 2009. 464 p.]
2. Миров И.М. Рвота беременных: современные особенности клиники и основные компоненты патогенетического лечения // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. 2006. № 13. С. 202–210. [Mirov I.M. Rvota beremennyh: sovremennyye osobennosti kliniki i osnovnyye komponenty patogeneticheskogo lecheniya, *Vestnik perinatologii, akusherstva i ginekologii*. 2006. No 13. pp. 202–210.]
3. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М., 2003. 400 с. [Suhikh G.T., Van'ko L.V. *Immunologiya beremennosti*. Moscow, 2003. 400 p.]
4. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования / под ред. В.П. Лебедева. СПб., 2001. 528 с. [Transkranal'naya ehkspirimental'no-klinicheskie issledovaniya / pod red. V.P. Lebedeva. Saint-Petersburg, 2001. 528 p.]
5. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Сборник статей. Т. 2 / под ред. В.П. Лебедева. СПб.: Искусство России, 2005. 464 с. [Transkranal'naya ehkspirimental'no-klinicheskie issledovaniya: sbornik statej. Vol. 2 / pod red. V.P. Lebedeva. SPb.: Iskusstvo Rossii, 2005. 464 p.]

Поступила в редакцию: 23.06.2017 г.

Контакт: Авдеев Максим Николаевич, maks2014@gmail.com

**Сведения об авторе:**

Авдеев Максим Николаевич — аспирант кафедры восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: maks2014@gmail.com, тел.: +7 (918) 904-89-95.

## ХРОНИКА

### ИТОГИ 24-Й МЕЖДУНАРОДНОЙ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО НЕЙРОНАУКАМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ «STRESS AND BEHAVIOR»

#### 24<sup>th</sup> INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY NEUROSCIENCE AND BIOLOGICAL PSYCHIATRY CONFERENCE «STRESS AND BEHAVIOR»

© Коллектив авторов, 2017 г.

В Санкт-Петербурге в Большом конференц-зале гостиницы «Октябрьская» с 16 по 19 мая 2017 г. прошла 24-я Международная мультидисциплинарная конференция по нейронаукам и биологической психиатрии «Стресс и поведение» — 24<sup>th</sup> International Multidisciplinary Neuroscience and Biological Psychiatry Conference «Stress and Behavior». Конференция носила юбилейный характер и была посвящена 20-летию конференций «Stress and Behavior», проводимых с 1997 года. Рабочий язык конференции был английский, без перевода.

Конференции этого цикла («Stress and Behavior») проходят в Санкт-Петербурге ежегодно с 2004 г. под эгидой Международного общества по изучению стрессового поведения — International Stress and Behavior Society (ISBS). ISBS является международным сообществом экспертов, работающих в области клинической и трансляционной нейронауки, психофизиологии, нейробиологии, биопсихологии и биопсихиатрии. Особое внимание ISBS уделяет стрессу, связанным с ним нейробиологическим фенотипам, их нервным, молекулярным и генетическим механизмам, а также вызванным стрессом нервно-психическим расстройствам у человека в клинике и в эксперименте на животных. Традиционными организаторами этой ежегодной конференции ISBS в 2017 г. выступили Институт экспериментальной медицины, СПбГУ при участии ряда российских и международных научных обществ.

Организационный комитет конференции включал проф. А.В. Калугуев (председатель; Россия, США), проф. В.М. Клименко (председатель программного комитета; Россия) и проф. Р.Р. Гайнетдинова (председатель локального оргкомитета; Россия).

Тематика конференции включала такие направления биологической психиатрии, как стресс, страх, тревожность, депрессия, нейрогенетика стресса, нейромедиаторы, нейростероиды в ЦНС, нейрохимия и нейрофизиология стресса, нейропсихофармакология и нейроэндокринология, экспериментальные модели поведения, стресс, память и механизмы научения, психофизиология и нейропсихология, психонейроиммунология, общая психиатрия, нейроэтология и этология человека, трансляционные исследования в биологической психиатрии, биомаркеры стресса.

В конференции приняли участие 295 ученых: 132 российских и 163 зарубежных специалиста из 47 стран. Кроме России, свои доклады представили ученые из Армении, Боснии и Герцеговины, Бразилии, Великобритании, Германии, Канады, Китая, Литвы, Нидерландов, Сербии, Сингапура, США, Украины, Финляндии, Франции, Швеции, Японии и других стран. От ФГБНУ ИЭМ в конференции приняли участие 44 сотрудника и аспиранта. За 4 дня конференции было сделано 55 устных и 20 стендовых докладов. Сотрудниками ФГБНУ ИЭМ сделано 15 докладов. Тезисы конференции опубликованы в журнале «Stress, Brain and Behavior», 2017, т. 7.

Во вступительном слове председатель конференции проф. А.В. Калугуев отметил, что актуальность исследований в области нейронауки и биологической психиатрии определяется пониманием того, что в основе психических заболеваний лежат молекулярные процессы, изучение которых может дать ключ к пониманию нарушений функционирования мозга, возможностей лечения и профилактики. Однако возможности заочных научных коммуникаций, охватывающих весь комплекс обсуждаемых проблем и подходов: физиологической,

молекулярной, клиничко-психиатрической, психологической, поведенческой — очевидно недостаточно. Задача цикла ежегодных конференций «Стресс и поведение» обеспечить такое общение и дать ответ на вызовы в этой области. Актуальность вызовов обусловлена рядом факторов: развитием исследовательских методов, необходимостью анализа огромных массивов данных, генерируемых этими методами, недостаточной эффективностью терапевтических подходов к лечению заболеваний мозга, комплексностью их патогенеза, включающего генетические и средовые факторы (эпигенетические в широком смысле). Одна из основных задач конференции 2017 г. — повысить эффективность взаимодействия между фундаментальной наукой и клиникой (трансляционный подход).

От имени дирекции ИЭМ приветственное послание на открытии Юбилейной конференции озвучил заместитель директора по научной работе д. б. н. профессор РАН А.В. Дмитриев. Были также зачитаны приветственные поздравления ректора СПбГУ, Академии медицинских наук Армении, Ереванского Национального медицинского университета, а также международных обществ по изучению нейробиологии поведения (IBNS), стресса и тревожности (STAR), исследованию серотонина (ISSR), психонейроиммунологии (PNIRS) и Тайваньского общества по нутрициологии.

Большая часть докладов была посвящена стрессовой реакции в норме и патологии. А.С. Tadevosian и А.А. Muradyan (Армения) представили новую книгу «Health of man (from the point of view of modern stressology)».

В двух последующих докладах были изложены результаты исследований в области нормальной физиологии стрессовой реакции и других процессов. По данным В.И. Людыно и соавт. (Россия), полиморфизм по гену галанина предопределяет уровень нейротизма и стрессоустойчивости человека. В. Авоаге и соавт. (Нидерланды) показал, что эмоционально обусловленное запоминание у мышей, обусловленное стрессовой ситуацией, связано с активностью серотониновых рецепторов 5HT в базолатеральном амигдаларном комплексе. Результаты В.В. Решетникова (Россия) свидетельствуют, что долговременные изменения работы мозга под влиянием стресса на ранних этапах постнатального развития связаны с модификацией гистона H3K4ME3. Возрастные особенности стресс-реактивности у обезьян обсуждались в докладе Н.Д. Гончаровой и О.А. Чигарова (Россия). М. LeMelledo (Канада) методом протоновой магнитно-резонансной спектроскопии выявил, что процент серого вещества в мозге беременных женщин меньше.

Многие доклады были посвящены нейробиологическим аспектам повреждающей стрессовой

реакции и ее последствий у человека и в моделях на животных.

В докладе S. Salim (США) было показано, что психологический стресс сопровождается оксидативным стрессом, что проявляется изменением его маркеров в периферической крови и различных отделах мозга. Нейроэндокринные и молекулярно-генетические особенности рыбок *Danio rerio* (zebrafish), демонстрирующих различные типы поведенческой реакции на стресс, представлены S. Winberg (Швеция). Особенности влияния различных моделей стресса на постнатальный нейрогенез мозга крыс обсуждались в докладе А.А. Яковлева (Россия). Д.С. Васильев и соавт. (Россия) представили данные о том, что пренатальный гипоксический стресс вызывает задержку моторного развития у крысят, связанную со снижением уровня тиреотропного гормона в плаценте и морфологическими нарушениями в коре головного мозга.

Тема нескольких докладов — влияние стресса на обучение и память в экспериментах на животных. Результаты V.N. Luine и соавт. (США) свидетельствуют, что нарушение пространственной памяти под влиянием стресса, наблюдающееся у самцов крыс, у самок не происходит, что связано с повышенным уровнем протеин-киназы М зета в гиппокампе. Влияние стресса на активацию ранних генов в различных структурах мозга в условиях новизны показано в докладе А.И. Булава и соавт. (Россия). П.П. Хохлов и соавт. (Россия) представили данные о том, что стресс подавляет функционирование грелиновой сигнальной системы мозга крыс, имеющей отношение к внутреннему подкреплению.

Три доклада были посвящены постстрессовым расстройствам. В докладе S. Sarkic-Bedak (Босния и Герцеговина) были обобщены нейропсихосоциальные последствия участия в боевых действиях через двадцать лет после них. Неоднозначное влияние стресса на развитие анорексии у пациентов проанализировано в докладе S.M. Tap и соавт. (Сингапур). В модели на крысах показано, что тяжесть посттравматического стрессового расстройства зависит от исходного состояния животных (Н.К. Апраксина, Россия).

Часть докладов была посвящена результатам изучения других патологических состояний мозга.

Углубленному изучению и значимости диагностики нейропсихологических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона посвящен доклад Е.В. Грачёвой и соавт. (Россия). Результаты моделирования ранней стадии болезни Паркинсона на крысах представлены группой Ю.Ф. Пастухова (Россия). В докладе М.В. Чернышева и соавт. на этой модели показаны нарушения памяти и

депрессивно-подобное состояние. А.Р. Газизова и соавт. выявили, что причиной депрессивно-подобного состояния является нейродегенерация в дорсальном и вентральном стриатуме.

Биохимические изменения в крови пациентов с эссенциальным тремором описаны в докладе Э.М. Муружевой и соавт. (Россия). Маркерные признаки аутизма выявлены при анализе вокальной коммуникации в эксперименте на обезьянах (К Mimura и соавт., Япония). В эксперименте на крысах показано, что тревожное и депрессивное состояние нарушает когнитивные функции и может быть вызвано выхлопными газами, содержащими прооксиданты, а антиоксидант MitoQ нивелирует эти нарушения (А. Salvi и соавт., США). J. Voban и D. Kozic (Сербия) методом магнитно-резонансной спектроскопии выявили в мозге ВИЧ-инфицированных людей ряд структурно-функциональных нарушений и их связь с результатами нейропсихологического тестирования.

Тема некоторых докладов — роль микробиоты кишечника в патогенезе заболеваний мозга и нейроиммунные взаимодействия. И.Н. Абдурашулова (Россия) обобщила данные литературы и собственных исследований, свидетельствующие, что состояние микробиоты кишечника имеет большое значение в патогенезе рассеянного склероза. М.И. Aghajanyan (Армения) в эксперименте на животных показал, что нарушение микрофлоры кишечника при моделировании неспецифического язвенного колита вызывает негативные биохимические сдвиги в мозге, сопровождающиеся повышением тревожности и нарушением ориентировочно-исследовательского поведения. А.Н. Трофимов и А.П. Шварц и соавт. (Россия) представили результаты экспериментов по изучению негативного влияния активации иммунной системы крыс на ранних этапах онтогенетического развития на экспрессию генов нейропластичности в мозге и защитного влияния процесса обучения при этом, а также на экспрессию изоформ дофаминового рецептора D2 и когнитивные функции крыс.

Тема ряда докладов — нейробиологические аспекты зависимостей. Влияние малоизученных синтетических наркотиков химических производных альфа пирролидинолвалерофенона на поведение рыбок данио рерио показали Т.О. Колесникова и соавт. (Россия). Е.В. Филатова и соавт. (Россия) в эксперименте на крысах выявили значительную роль конформности в процессе алкоголизации. Амфетамин усиливает поведенческие проявления нейробиологического компонента игровой зависимости и обсессивно-компульсивного расстройства в модели на крысах (Н.Д. Якушина, Россия). С использованием метода электрической самостимуляции латерального гипоталамуса показано, что активация

дофаминергической системы мозга крыс имеет орексигенный эффект (Ю.Л. Бессолова, Россия).

Авторы двух докладов коснулись вопросов нормального и патологического развития. С.М. Молчанова и соавт. (Финляндия) показали, что в процессе нормального развития кортикостриатных нервных путей у мышей большое значение имеет субъединица альфа-2 глициновых рецепторов. Блокирование D2-дофаминовых рецепторов на различных этапах антенатального развития крыс имеет тератогенный эффект и проявляется нарушением цикла сон-бодрствование в постнатальном периоде (Е.А. Аристанкесян и соавт., Россия). В лекции J.A.K. Erskine (Великобритания) изложены возрастные особенности навязчивых идей.

В докладах следующей группы изложены результаты поиска средств лечения нарушений работы мозга.

Большая часть найденных средств влияет на эмоциональное состояние. В своей лекции А.В. Калугин (Россия, США) обобщил новые данные доклинических и клинических исследований о потенциальной возможности применения галлюциногенов в лечении тревожности, депрессии, а также зависимостей и других состояний. К.А. Дёмин (Россия) на рыбках *Danio rerio* (данио рерио) показал анксиолитические свойства известных фунгицидных препаратов — производных имидазола. Эффект неурексина — препарата, применяющегося при негативных симптомах стресса, по результатам функциональной МРТ может быть связан с активацией дорсальной передней поясной извилины (А. Kühnel и соавт., Германия) и левой миндалины (L. Fensky и соавт., Германия). Триазол-олат и его производные показали психотропные свойства в эксперименте на рыбках данио рерио и могут в перспективе стать классом лекарственных средств (Т.О. Колесникова и соавт.). Производное флюоренкарбоновой кислоты, действующее как центральный M-холиномиметик, обладает антидепрессивным действием при моделировании на крысах (Н.К. Хныченко и соавт., Россия). В докладах Т.О. Колесниковой и соавт. (Россия) показано седативное влияние на крыс двух веществ: тилетамина (антагониста NMDA-глутаматных рецепторов, применяемого для наркоза в ветеринарии) и U-47700 (агониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов). Y.M. Xu (Китай) сообщила о скрининговых исследованиях новых лигандов серотониновых рецепторов, которые в перспективе могут быть использованы в лечении депрессии, шизофрении и зависимостей.

Стресс-протективный эффект в моделях стресса на крысах проявили клеточные фракции дрожжей специальной линии (А.Ф. Сафонова, Россия), липидный модуль, богатый декозагексаеновой кислотой и антиоксидантом астаксантином (И. Сидоро-

ва и соавт., Россия), новый биоактивный пептид АСТН6-9 (Т.Н. Соллертинская, Россия).

Нейропротективным действием обладает производное таурина таурепар, который восстанавливает нарушенное поведение при моделировании общей ишемии мозга на крысах (В.В. Бульон и соавт., Россия).

У пациентов с рассеянным склерозом пробиотик на базе *E. faecium* L-3 улучшает психоэмоциональное состояние (Мацулевич и соавт., Россия).

Положительный эффект немедикаментозных средств показан в двух докладах. Стресс-протективное действие мануального лимфодренажа у мужчин и женщин показано в докладе M.S.M. Pires-de-Campos (Бразилия). В докладе D. Petružytė и соавт. (Литва) показано, что во многих случаях психических заболеваний эффективность психотерапии не уступает медикаментозному лечению.

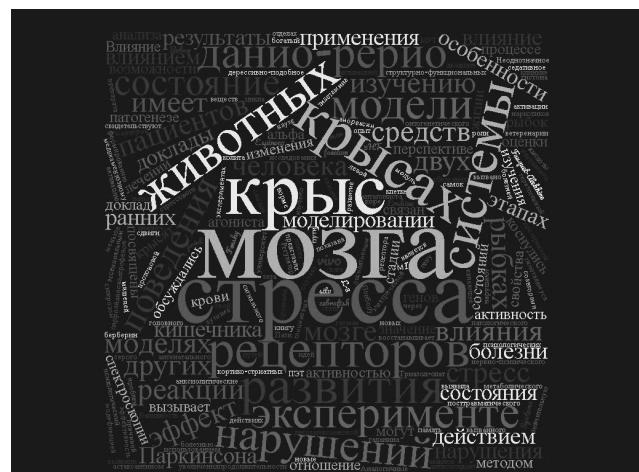
Отдельный класс докладов посвящен поиску молекулярно-клеточных мишеней для терапии нарушений работы мозга. Изучению роли сигнального пути Gsk3 $\beta$ /Fxr1R в регуляции синаптической пластичности посвящен доклад J.M. Beaulie (Канада). Рецепторы следовых аминов имеют отношение к тревожности (S. Espinoza и соавт., Италия) и формированию зависимостей (И. Суханов и соавт., Россия). Импортин-альфа связан с повышением тревожности у крыс (М.М. Тсоогу, Германия). В эксперименте на мухах-дрозофилах подтверждено, что продолжительность жизни связана с активностью триптофан-кинурениновой системы, а берберин, вещество, влияющее на ее активность, может быть использовано для увеличения продолжительности жизни и коррекции нарушений, связанных со старением (V.V. Navrotskaya, Украина и G. Oхenkrug, США). Регулятор эндоплазматического ретикулаума шаперон Grp78 обладает нейропротективным действием, что выявлено на модели ранней стадии болезни Паркинсона (М.В. Пази и соавт., Россия). Различные фрагменты агутин-связанного протеина уменьшают активность норадренергической системы мозга крыс (Л.О. Савельева, Россия).

В ряде докладов обсуждались методы диагностики состояния мозга человека. Методика диагноза болезни Альцгеймера *in vivo* на базе ПЭТ для локализации нарушений представлена D. Kozic и соавт. (Сербия). Предложены методики количественной оценки стресса на базе анализа вариабельности сердечного ритма (Ph. Fauquet-Alekhine и соавт., Франция), комплекса психологических и физиологических параметров (В. Абабков, Россия). В докладе T Vaessen и соавт. (Бельгия, Нидерланды, Великобритания) обсуждалась валидность метода ежедневных самооценок для оценки стресса в науке и клинике.

Многие доклады были нацелены на решение методических проблем научных исследований в области тематики конференции. Модели стресса и болезней нервно-психического развития на рыбах *Danio rerio* представлены в докладах S. Winberg, A. Kalueff, A. Mustafa. Валидность применения ингибитора ацетилхолинтрансферазы в модели на этих рыбах показана в докладе Д.А. Мешалкиной (Россия). На той же модели показано действие агониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов U-47700 и эффект отмены антидепрессантов (Т.О. Колесникова, Россия). Подходы к изучению в моделях на животных суицидного поведения человека, вызванного влиянием стресса, изложил в своей лекции В.А. Розанов (Украина).

Сотрудник фирмы TSE Systems (Германия), J.Fehmer, представил автоматизированную систему анализа поведения животных в домашней клетке. С.А. Pivchenko и соавт. (Нидерланды) представили свой опыт применения в доклинических фармакологических исследованиях мультифункциональной измерительной системы для регистрации поведения, физиологических параметров и ультразвуковой локализации грызунов производства Metris. Аналогичные комплексы других производителей представили A. Willemsen (Noldus, Нидерланды) и J.M. Daggett (Zantiks, Великобритания). Подбору наилучшей модели метаболического синдрома для изучения тревожности у животных и изучению нарушения поведения на этих моделях были посвящены доклады С.А. Апрятина и К.В. Мжельской и соавт. (Россия). К. Grohmann (Россия) показал возможности люминесцентной конфокальной *in vivo in situ* микроскопии в изучении физиологии и патологии нервной системы.

Следующая, 25-я конференция ISBS «Stress and Behavior» состоится 16–19 мая 2018 г. в Санкт-Петербурге.



Поступила в редакцию: 03.06.2017 г.

Материал подготовили: В.Н. Мухин, В.М. Клименко, А.В. Калуев

## ЮБИЛЕЙ

### АКАДЕМИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ЮРИЙ ЛЕОНИДОВИЧ ШЕВЧЕНКО

К 70-летию со дня рождения



7 апреля 2017 года исполнилось 70 лет выдающемуся ученому, академику Российской академии наук Юрию Леонидовичу Шевченко.

Родился Ю.Л. Шевченко в городе Якутске в семье военнослужащих. Трудовой путь начал после окончания школы — матросом на судах Азовско-Черноморского бассейна. В 1966–1968 гг. проходил срочную службу; в этот период окончил военно-фельдшерское училище. В 1968 г. поступил в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова (ВМА), после успешного окончания которой в 1974 г. служил командиром операционно-перевязочного взвода отдельного медицинского батальона. С 1975 г. — сотрудник кафедры и клиники госпитальной (торакальной) хирургии ВМА, прошел путь от клинического ординатора до старшего преподавателя кафедры. Особенное влияние на становление Ю.Л. Шевченко как хирурга-клинициста оказали академик И.С. Колесников, член-корреспондент АМН СССР Н.В. Путов, профессор М.И. Лыткин.

С 1991 г. Юрий Леонидович возглавил кафедру и клинику сердечно-сосудистой хирургии имени академика П.А. Куприянова, а с апреля 1992 г. — начальник Военно-медицинской академии и председатель ее Ученого совета. Воз-

главляя ВМА, Ю.Л. Шевченко в воспитательной работе уделял большое внимание воспитанию высокой духовности и нравственности у будущих военных медиков, восстановлению лучших традиций гуманизма и самопожертвования российских врачей. По его инициативе и авторскому проекту на территории Академии был открыт первый в мире мемориал «Медикам мира, павшим в войнах», а городской площади, на которой расположен памятник, присвоено название «Площадь Военных Медиков». На территории бывшей Военно-морской медицинской академии был открыт мемориальный памятник легендарному «Сталинградскому курсу», большая часть выпускников которого геройски погибла в Великой Отечественной войне.

С 1992 г. Ю.Л. Шевченко — представитель Российской Федерации в Международном комитете военной медицины. Он явился инициатором создания международного движения «В защиту военных врачей», развития международного военно-медицинского сотрудничества в стране и успешной реализации крупных международных программ.

5 июля 1999 г. Указом Президента Российской Федерации Ю.Л. Шевченко назначен Ми-



нистром здравоохранения России, до декабря 2000 г. одновременно оставаясь начальником ВМА и руководителем кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии.

Ю.Л. Шевченко — автор концепции здравоохранения России как системы жизнеобеспечения, фактора национальной безопасности, главного приоритета государства. Являясь членом Правительства РФ, он уделял особое внимание развитию системы здравоохранения регионов России. По его инициативе Совет Безопасности Российской Федерации в 1999 г. рассмотрел вопрос «О законодательной деятельности по решению проблемы национальной безопасности в области охраны здоровья граждан Российской Федерации». Ю.Л. Шевченко непосредственно участвовал в разработке целого ряда федеральных целевых программ, принятых Правительством Российской Федерации, по отдельным проблемам сохранения и укрепления здоровья, профилактики заболеваний населения России, в том числе сахарного диабета, туберкулеза, ВИЧ-инфекции, а также создания эффективной системы вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний.

С октября 2000 г. Ю.Л. Шевченко — заведующий кафедрой факультетской хирургии ММА им. И.М. Сеченова, одновременно — директор НИИ грудной хирургии на базе ММА им. И.М. Сеченова.

В 2002 г. им организован Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Минздрава России, президентом которого он был единогласно избран на заседании расширенного состава Ученого Совета Центра.

Научный путь Ю.Л. Шевченко отличает широта исследовательского поиска и творческой мысли. Оставаясь неизменно верным проблемам кардиохирургии, он исследовал аномалии развития легких, пневмомиозы (материалы легли в основу двух глав руководства для врачей «Хирургия легких и плевры», 1988). Им внесен существенный вклад в хирургическое лечение врожденных пороков сердца: разработана пластика дефектов перегородок камер сердца с помощью аутоперикарда.

Талант ученого проявился в способности видеть глубину научной проблемы в частных вопросах. Так, казалось бы, в отдельном, хирургическом методе лечения инфекционного эндокардита он увидел целое научное направление — гнойно-септическую кардиохирургию, став его основоположником. Ю.Л. Шевченко

обладает самым большим в мире опытом хирургического лечения этой тяжелой категории больных (свыше 7 тыс. клинических наблюдений, в том числе более 3,5 тыс. оперированных больных).

Беспрецедентный по объему и уникальный по содержанию свой личный опыт Ю.Л. Шевченко изложил в монографии «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита», которая была переведена на английский язык и издана за границей. В 2015 г. вышло второе, дополненное издание, которое обрело формат энциклопедии по проблеме внутрисердечной инфекции уже под названием «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии».

Ю.Л. Шевченко подготовил к защите более 80 докторских и кандидатских диссертаций. На протяжении многих лет он являлся председателем специализированных диссертационных советов по хирургии и сердечно-сосудистой хирургии. Он опубликовал более 800 научных и учебно-методических работ, в том числе 32 монографии.

Ю.Л. Шевченко — доктор медицинских наук, доктор богословия, профессор, академик РАН, академик Военно-медицинской академии, генерал-полковник медицинской службы, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, лауреат Государственной премии РФ (2000 г.). Он — член координационного комитета Научного совета РАН по физиологическим наукам, Президент Российской ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова, член президиума Российского общества врачей, член правления Российской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Санкт-Петербургского хирургического общества имени Н.И. Пирогова, член Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, ассоциации торакальных хирургов США.

Почетный профессор и доктор ряда российских и зарубежных институтов, университетов и академий.

Награжден орденом Русской Православной Церкви святого благоверного князя Даниила Московского, международным орденом святого Константина Великого, золотой медалью Петра Великого «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России» Международной Академии наук о природе и обществе, золотой медалью Российской академии естественных наук, премией РАМН имени Н.А. Семашко, золотой медалью имени про-

фессора В.И. Колесова «За значительный вклад в развитие кардиоваскулярной хирургии» и многими другими наградами.

Редколлегия и редакционный совет журнала, научное медицинское академическое со-

общество, ученики, коллеги и друзья сердечно поздравляют юбиляра, желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия, новых свершений на избранном им пути ученого, врача и учителя.

## НЕКРОЛОГ

### АНАТОЛИЙ МИХАЙЛОВИЧ ГРАНОВ (21.04.1932–12.05.2017)



12 мая 2017 года после тяжелой продолжительной болезни скончался профессор, академик РАН, Лауреат Государственной и Правительственной премий России, Почетный гражданин г. Санкт-Петербурга, директор ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России Анатолий Михайлович Гранов.

А.М. Гранов родился 21 апреля 1932 года в г. Донецк, где получил медицинское образование и начал трудовую и научную деятельность в Донецкой областной больнице врачом-хирургом, а затем заведующим хирургическим отделением. С первых шагов профессиональной деятельности его интересовали вопросы, связанные с хирургической гепатологией. Этой проблеме были посвящены кандидатская и докторская диссертации А.М. Гранова.

В 60–70-х гг. прошлого столетия научная и педагогическая деятельность А.М. Гранова проходила в Ленинградском научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова (1965–1966 гг.) и в 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П. Павлова, где он работал с 1966 по 1977 г. В 1974 г. ему было присвоено ученое звание профессора.

Научные разработки, выполненные в этот период, стали основой нового направления в отечественной медицине — интервенционной радиологии в онкологии.

С 1980 г., после работы в должности заведующего кафедрой госпитальной хирургии Одесского медицинского института им. Н.И. Пирогова, вся дальнейшая деятельность А.М. Гранова была связана с Центральным научно-исследовательским рентгенорадиологическим институтом (ныне ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России). В 1980 г. по инициативе А.М. Гранова на базе института было организовано первое в России стационарное отделение рентгеноэндоваскулярной хирургии.

В дальнейшем приоритетным направлением научных разработок А.М. Гранова стала проблема лечения очаговых, прежде всего злокачественных, поражений печени. Под его руководством был создан ряд оригинальных технологий рентгеноэндоваскулярных вмешательств, сочетающих хирургические и эндоваскулярные методы. В 1993 г. за большой научный вклад в развитие рентгеноэндоваскулярной хирургии в гепатологии А.М. Гранов был удостоен Государственной пре-

мии России и награжден почетной медалью имени Н.И. Пирогова.

В 1993 г. А.М. Гранов возглавил ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России.

Талант организатора, масштабность научных идей, активная жизненная позиция позволили Анатолию Михайловичу превратить возглавляемое им учреждение в крупный мультидисциплинарный центр, оснащенный самым современным оборудованием и высококвалифицированными кадрами, что стало основой для успешной разработки и внедрения новых технологий интервенционной радиологии, сосудистой хирургии, малоинвазивных хирургических вмешательств, лучевой визуализации, а также трансплантации донорской трушной печени для жителей Санкт-Петербурга и других регионов России, биотехнологии лекарственных и диагностических препаратов.

В 2000 г. А.М. Гранов был избран членом-корреспондентом РАМН, в 2002 году — действительным членом РАМН по специальности «рентгенодиагностика».

В 1998 г. под его руководством впервые в Северо-Западном регионе России была осуществлена пересадка печени. В дальнейшем под эгидой А.М. Гранова в Центре стала активно развиваться трансплантология (пересадка печени и почек). Анатолий Михайлович возглавил Международную программу «Трансплантация печени в Северо-Западном регионе России».

Исследования в этой области, проведенные под руководством Анатолия Михайловича Гранова, были удостоены Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку, создание и внедрение методов трансплантации печени у взрослых и детей как нового направления в российском здравоохранении (2007 г.).

Научные интересы А.М. Гранова, руководителя мультидисциплинарного Центра, не ограничивались этими проблемами. Велик вклад А.М. Гранова в развитие новых технологий ядерной медицины в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России. В 2006 г. А.М. Гранов с группой соавторов был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за создание и внедрение отечественного комплекса аппаратуры и технологий производства радиофармпрепаратов, «меченых» ультракоротко-

живущими радионуклидами, для диагностических центров позитронно-эмиссионной томографии.

Большое внимание Анатолий Михайлович уделял созданию и внедрению в практику здравоохранения результатов разработок Центра в области биотехнологии лекарственных и диагностических препаратов, а также инновационным НИР в области генной терапии — одной из перспективных стратегий в современной онкологии.

А.М. Гранов активно занимался общественной деятельностью: он был членом Научного совета по медицинской радиологии и радиационной медицине РАН, научно-технического совета при Правительстве Санкт-Петербурга; председателем Общественного Совета при Администрации Курортного района; членом ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ; правления хирургического общества им. Н.И. Пирогова; членом редакционного совета журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», редакционного совета «Медицинский академический журнал», редакционного совета журнала «Анналы хирургической гепатологии», редакционной коллегии журнала «Вопросы онкологии» и редакционной коллегии «Евразийского онкологического журнала».

А.М. Гранов — автор более 480 научных работ, 9 монографий, 63 патентов на изобретения, из них 2 патента США. Под его руководством выполнено и защищено 10 докторских и 17 кандидатских диссертаций.

Заслуги Анатолия Михайловича Гранова были высоко оценены на Федеральном и региональном уровнях: он был награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2002 г.), Орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (2007 г.), Орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени (2012 г.), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2001 г.), золотой медалью Н.Н. Блохина «За развитие отечественной онкологической науки» (2003 г.), международной премией «За веру и верность», учрежденной фондом Святого Всехвального апостола Андрея Первозванного (2003 г.). А.М. Гранов — Почетный гражданин Санкт-Петербурга (2011 г.).

Коллеги, друзья и родные, благодарные пациенты навсегда сохранят в своих сердцах память об Анатолии Михайловиче Гранове — большом ученом, прекрасном специалисте, талантливом администраторе и общественном деятеле.

**Медицинский академический журнал**

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

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: Е.Ю. Паллей

Подписано в печать 26.06.17 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 14.25. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии: ООО "ИПК НП-Принт", 190020, Санкт-Петербург, Измайловский пр., д. 29.

# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

**№ 2**

**ТОМ 17**

**2017**

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

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

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

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

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



Журнал рекомендован ВАК для публикации материалов диссертаций

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

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

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

### **Редакционная коллегия**

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

### **Редакционный совет**

**А. Г. Баиндурашвили** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**В. С. Баранов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**А. М. Гранов** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**И. П. Дуданов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**С. А. Кетлинский** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Е. А. Корнева** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**С. В. Лобзин** — профессор, Санкт-Петербург  
**М. М. Одинак** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Л. В. Поташов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Н. С. Сапронов** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**А. А. Скоромец** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**П. И. Сидоров** — академик РАН, Архангельск  
**С. А. Симбирцев** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Р. М. Тихилов** — профессор, Санкт-Петербург  
**П. Д. Шабанов** — профессор, Санкт-Петербург  
**А. В. Шабров** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**Е. В. Шляхто** — академик РАН, Санкт-Петербург  
**В. Х. Хавинсон** — член-корреспондент РАН, Санкт-Петербург  
**Н. А. Яицкий** — академик РАН, Санкт-Петербург

---

# MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

**№ 2**

**Vol. 17**

**2017**

---

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

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

**Editor in Chief:**

*G. A. Sofronov*

Full Member of the Russian Academy of Sciences

**Deputy Editor in Chief:**

*N. A. Belyakov*

Full Member of the Russian Academy of Sciences

**Executive Secretary:**

*A. V. Dmitriev*

Doctor of Biological Sciences,  
professor of the Russian  
Academy of Sciences



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

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



### **Editorial Board**

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

### **Editorial Council**

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

## СОДЕРЖАНИЕ

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ФЛАГЕЛЛИНА .....	7
<i>Академик РАН Г.А. Софронов, Е.В. Мурзина, В.Н. Болехан, О.М. Веселова, член-корреспондент РАН А.С. Симбирцев</i>	
МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ В МЕДИЦИНЕ .....	21
<i>Б.Л. Мильман, И.К. Журкович</i>	
КАРДИОГЕМОДИНАМИКА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ.....	34
<i>В.И. Евлахов, И.Э. Поясов, В.И. Овсянников, Е.В. Шайдаков</i>	

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПЕПТИДНОГО АНТАГОНИСТА К РЕЦЕПТОРУ ОРЕКСИНОВ .....	42
<i>И.В. Духовлинов, Н.А. Климов, Е.А. Федорова, Ю.В. Жеребцова, Е.А. Черняева, А.И. Орлов</i>	
ВЛИЯНИЕ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ УШНОГО ШУМА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМ СНИЖЕНИЕМ СЛУХА И ГЛУХОТОЙ .....	48
<i>Академик РАН Ю.К. Янов, А.А. Корнеев, Е.А. Левина, Е.Э. Серова, С.В. Левин, В.Е. Кузюков, С.В. Астащенко</i>	
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ .....	54
<i>Член-корреспондент РАН П.Н. Ромащенко, академик РАН Н.А. Майстренко, Р.В. Орлова, М.В. Лысанюк</i>	
МЫШЦЫ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТЕПЕНИ АТТЕНУАЦИИ ХОЛОДОАДАПТИРОВАННЫХ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА .....	67
<i>И.В. Киселева, Е.В. Крутикова, А.Р. Рекстин, К.Л. Крышень, Л.Г. Руденко</i>	
НАКОПЛЕНИЕ БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИГЛУТАМИННУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ, В НЕЙРОНАХ КРАСНОГО ЯДРА ЧЕЛОВЕКА.....	76
<i>И.П. Григорьев, М.А. Сырцова, Е.Г. Сухорукова, О.В. Кирик, О.С. Алексеева</i>	
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН.....	80
<i>Н.Л. Гусева, И.А. Святотор</i>	
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕДЛЕННО-ВОЛНОВОГО КОЛЕБАНИЯ МИГАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА .....	87
<i>Р.А. Мавлютова, Р.А. Якупов, Л.Э. Рашипов, С.В. Маклецов, А.В. Захаров, Ф.А. Хазипова, М.Г. Барышкин</i>	
КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА .....	92
<i>И.В. Стафеева, член-корреспондент РАН И.П. Дуданов, И.А. Вознюк</i>	
РОЛЬ <i>CHLAMYDIA PNEUMONIA</i> И TNF- $\alpha$ В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ЧЕЛОВЕКА .....	100
<i>П.В. Пигаревский, С.В. Мальцева, В.А. Снегова, Н.Г. Давыдова, О.Г. Яковлева, Р.А. Ворожбит</i>	
ВКУСОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К ГОРЬКОМУ ВКУСУ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ .....	105
<i>В.Н. Минеев, А.А. Кузикова, М.А. Нёма</i>	
ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ .....	111
<i>Б.Б. Фишман, Н.О. Жбанова, А.В. Саволок, А.И. Хорошевская, С.Ш. Бутримова, В.В. Зурабов, Д.А. Шамиладзе</i>	
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В КУПИРОВАНИИ СИМПТОМОВ ТОКСИКОЗА В УСЛОВИЯХ КУРОРТА.....	119
<i>М.Н. Авдеев</i>	

## ХРОНИКА

ИТОГИ 24-й МЕЖДУНАРОДНОЙ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО НЕЙРОНАУКАМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ «STRESS AND BEHAVIOR» .....	123
---	-----

ЮБИЛЕЙ.....	127
-------------	-----

НЕКРОЛОГ.....	130
---------------	-----

## CONTENTS

### ANALYTICAL REVIEWS

- PERSPECTIVE DIRECTION OF USING FLAGELLIN BASED DRUGS.....7  
*Full member of the RAS G.A. Sofronov, E.V. Murzina, V.N. Bolekhan, O.M. Veselova, corresponding member of the RAS A.S. Simbirtsev*
- MASS SPECTROMETRY IN MEDICINE..... 21  
*B.L. Mil'man, I.K. Zhurkovich*
- THE RIGHT VENTRICULAR CARDIOHEMODYNAMICS FOLLOWING CHRONIC  
 THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION.....34  
*V.I. Evlakhov, I.Z. Poyassov, V.I. Ovsyannikov, E.V. Shaidakov*

### NEW TECHNOLOGIES

- DEVELOPMENT OF A MEDICINAL AGENT BASED ON THE PEPTIDE ANTAGONIST OF OREXIN  
 RECEPTOR FOR SUPPRESSION OF ALCOHOL DEPENDENCE ..... 42  
*I.V. Duhovlinov, N.A. Klimov, E.A. Fedorova, Yu.V. Zherebcova, E.A. Chernyaeva, A.I. Orlov*
- INFLUENCE OF COCHLEAR IMPLANTATION OF TINNITUS IN PATIENTS WITH DEAFNESS.....48  
*Full member of the RAS Y.K. Yanov, A.A. Korneenkova, E.A. Levina, E.E. Serova, S.V. Levin, V.E. Kuzovkov, S.V. Astaschenko*
- PREDICTION OF TREATMENT OUTCOMES GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE  
 TUMORS.....54  
*Corresponding member of the RAS P.N. Romashchenko, full member of the RAS N.A. Maistrenko, R.V. Orlova, M.V. Lysanuk*
- MOUSE MODEL FOR THE STUDY OF ATTENUATION OF COLD-ADAPTED  
 INFLUENZA VIRUSES.....67  
*I.V. Kiseleva, E.V. Krutikova, A.R. Reksin, K.L. Kryshen, L.G. Rudenko*
- ACCUMULATION OF POLYGLUTAMINE PROTEINS IN NEURONS OF THE HUMAN RED NUCLEUS ..... 76  
*I.P. Grigorev, M.A. Syrtsova, E.G. Sukhorukova, O.V. Kirik, O.S. Alekseeva*
- FEATURES OF THE CNS INFRINGEMENTS AT THE IDIOPATHIC HYPERTENSIA AT MEN AND WOMEN ...80  
*N.L. Guseva, I.A. Svyatogor*
- PHYSIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE  
 OF THE LONG-WAVELENGTH COMPONENT OF THE BLINK REFLEX.....87  
*R.A. Mavlyutova, R.A. Yakupov, L.Z. Rashitov, S.V. Makletsov, A.V. Zakharov, F.A. Hazipova, M.G. Baryshkin*
- CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CRITERIA OF EFFICIENCY OF CAROTID  
 ENDARTERECTOMY – WITHIN THE ACUTE PERIOD OF THE ISHEMIC INSULT .....92  
*I.V. Stafeeva, member correspondent of the RAS I.P. Dudanov, I.A. Voznyuk*
- THE ROLE OF *CHLAMYDIA PNEUMONIA* AND TNF- $\alpha$  IN DESTABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC  
 PLAQUE IN HUMAN..... 100  
*P.V. Pigarevsky, S.V. Maltseva, V.A. Snegova, N.G. Davydova, O.G. Yakovleva, R.A. Vorozhbit*
- TASTE RECEPTORS TO BITTER TASTE IN THE BRONCHIAL ASTHMA ..... 105  
*V.N. Mineev, A.A. Kuzikova, M.A. Nyoma*
- THE CHARACTERISTIC OF PREVALENCE OF RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG  
 THE POPULATION OF THE NOVGOROD AREA..... 111  
*B.B. Fishman, N.O. Zbanova, A.V. Savoluk, A.I. Horoshevskaya, S.Sh. Butrimova, B.B. Zurabov, D.A. Shamiladze*
- EFFECTIVENESS OF TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION OF THE BRAIN IN THE COUPING  
 OF SYMPTOMS OF IN THE RESORT CONDITIONS ..... 119  
*M.N. Avdeev*

### CHRONICLE

- 24<sup>th</sup> INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY NEUROSCIENCE AND BIOLOGICAL PSYCHIATRY  
 CONFERENCE «STRESS AND BEHAVIOR»..... 123

- JUBILEE..... 127

- OBITUARY..... 130

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

УДК 61:578.832.1:578.1.083.3

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ФЛАГЕЛЛИНА<sup>1,2</sup>Академик РАН Г.А. Софронов, <sup>1</sup>Е.В. Мурзина, <sup>1</sup>В.Н. Болехан,<sup>1</sup>О.М. Веселова, <sup>2,3</sup>член-корреспондент РАН А.С. Симбирцев<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия<sup>3</sup>Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург, Россия

## PERSPECTIVE DIRECTION OF USING FLAGELLIN BASED DRUGS

<sup>1,2</sup>Full member of the RAS G.A. Sofronov, <sup>1</sup>E.V. Murzina, <sup>1</sup>V.N. Bolekhan,<sup>1</sup>O.M. Veselova, <sup>2,3</sup>corresponding member of the RAS A.S. Simbirtsev<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia<sup>3</sup>Research Institute of Highly Pure Biopreparations, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

В статье представлены результаты анализа современной научной литературы, посвященной изучению биологической активности бактериального белка флагеллина с целью разработки на его основе новых эффективных фармакологических препаратов. Одним из наиболее перспективных направлений исследований является использование флагеллина в качестве белкового носителя и/или адъюванта в составе вакцин против широкого спектра возбудителей инфекционных заболеваний, прежде всего против гриппа разных подтипов. Приводится характеристика разработанных в настоящее время флагеллинсодержащих вакцин и данные исследований иммуногенных свойств новых гибридных молекул. В США разные фазы клинических испытаний проходят вакцины против гриппа VAX102, VAX125 и VAX2012Q (*VaxInnate Corporation*); эффективность разработанных в России (НИИ гриппа, Санкт-Петербург) вакцин против гриппа в настоящее время изучается на животных. Второе актуальное направление основано на изучении и использовании противолучевых свойств флагеллина. В настоящее время в мире существует один флагеллиносодержащий препарат — энтолимод (*Cleveland BioLabs*, США), радиозащитная эффективность которого изучена в экспериментах на мышах и приматах. В обзоре анализируются представленные разными авторами данные о возможных механизмах радиозащитного действия энтолимода как агониста TLR5, а также результаты исследований, свидетельствующие о потенциале флагеллиносодержащих препаратов как в случае облучения большими дозами радиации, так и для снижения побочных эффектов лучевой терапии онкологических больных.

**Ключевые слова:** флагеллин, вакцины, адъювант, иммуноген, радиозащитная эффективность, энтолимод, флагеллиносодержащие препараты.

This article reviews modern scientific literature devoted to the study of the biological activity of flagellin to develop on its basis new effective medicines. One of the most promising areas of research is the use of recombinant flagellin as adjuvant in vaccines against the causative agents of different infectious diseases first of all against influenza. The characteristics of the recent flagellin containing vaccines and data on immunogenicity studies of new hybrid molecules are presented. Several influenza vaccines developed by *VaxInnate Corporation* (USA) undergo different phases of clinical trials. The effectiveness of Russian influenza vaccines (*Russian Institute of influenza*) is currently being studied in animals. The second most important direction is based on the study and use of radioprotective properties flagellin. Currently in the world there is one flagellin based drug entolimod (*Cleveland BioLabs*, USA), which radioprotective efficiency was studied in experiments on mice and primates. The overview analyzed the study of the mechanisms of the radioprotective action of flagellin based drugs as a TLR5 agonists presented by different authors. Also results of researches proving the potential of flagellin and its derivatives as radiation countermeasure agents are reviewed.

**Key words:** flagellin, vaccine, adjuvant, immunogenic, radioprotective efficacy, entolimod, flagellin based drugs.

**Введение.** В последние годы в различных областях медицины значительно возрастает интерес к семейству белков флагеллинов [1–5] — первичным структурным компонентам бактериальных жгутиков, основная функция которых, как считалось долгое время, заключается в обеспечении движения и хемотаксиса простейших. Однако не так давно было установлено, что флагеллин служит важным фактором вирулентности бактерий, участвуя в формировании реакции организма хозяина на внедрение патогенов, являясь мощным активатором врожденного и адаптивного иммунного ответа.

Способность флагеллина инициировать врожденный иммунитет впервые была установлена F. Ciacci-Woolwine и соавт. (1998), обнаружившими на культуре промоноцитов человека, что флагеллин грамотрицательных бактерий является потенциальным индуктором синтеза цитокинов с высокой активностью в субнанолярном диапазоне доз [6]. В работе M. Vijay-Kumar и соавт. (2006) было показано участие флагеллина в проявлении вирулентности бактерий: инфицирование мышей штаммом лишенных жгутиков бактерий *Salmonella typhimurium* приводило к более тяжелой клинической картине течения заболевания, чем при введении дикого штамма, однако внутрибрюшинное введение флагеллина через 2 ч после заражения способствовало значительному снижению тяжести инфекционного процесса [7].

В настоящее время известно, что флагеллин является типичным патогенассоциированным молекулярным паттерном (*PAMP*), распознающимся рецепторами клеточной поверхности TLR5 (*toll-like receptor 5*) и/или рецепторами NAIIP5 (*Nod-like receptor apoptosis-inhibitory protein-5*), представителями семейства цитозольных рецепторов NLRs (*nucleotide binding and oligomerization domain-like receptor*). Связывание флагеллина с TLR5 клеток-мишеней (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток, Т-клеток, а также многих типов эпителиальных клеток) приводит к MyD88-опосредованной активации ядерного фактора транскрипции каппа В (NF- $\kappa$ B), являющегося одним из основных регуляторов экспрессии генов антиапоптотических белков, белков антиоксидантов, провоспалительных цитокинов и факторов роста [8, 9]. В отличие от лигандов других толл-подобных рецепторов, также стимулирующих активацию NF- $\kappa$ B-сигнального пути, образование комплекса флагеллин–TLR5 не приводит к гиперпродукции провоспалительного цитокина ФНО $\alpha$  и развитию «цитокинового шторма», а стимулирует развитие защитных реакций организма. M. Vijay-Kumar и соавт. (2008) было показано, что системное введение флагеллина мышам не только безопасно, но и оказывало про-

текторное действие в отношении различных патогенных воздействий — токсикантов, бактерий, вирусов и радиации [10]. Позднее этими же авторами были представлены данные, полученные в опытах на мышах с нокаутированным геном TLR5, свидетельствующие о том, что в отсутствие TLR5 способность флагеллина потенцировать иммунный ответ сохранялась, вероятно, за счет активации цитозольной системы NLRC4-инфламмасом [11]. В настоящее время известно, что связывание флагеллина цитозольными рецепторами NAIIP5 вызывает их олигомеризацию в NLRC4-инфламмосомы — мультипротеиновые комплексы, образование которых служит пусковым механизмом к активации каспаза-1-сигнального пути, индукции генов цитокинов ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-18 и, в конечном счете, к гибели клеток путем пироптоза [12, 13].

Вместе с тем, как недавно было показано в экспериментах на нокаут-мышах A.H. Lopez-Yglesias и соавт. (2014) [14], стимуляция экспрессии провоспалительных цитокинов и антителобразованию может осуществляться и в отсутствие основных известных рецепторов и адаптеров флагеллина, что может служить доказательством существования иного, не описанного ранее пути стимуляции флагеллином иммунного ответа.

Молекула флагеллина содержит два высококонсервативных домена (D0 и D1), составляющих N- и C-концевые участки протеина, и центральный гипервариабельный домен (D2/D3), обеспечивающий стабилизацию филаментов бактериальных жгутиков за счет гидрофобных взаимодействий между субъединицами белка [15–17]. Распознавание флагеллина рецепторами TLR5 осуществляется N-концевым участком домена D1, образованным 90–97 аминокислотными остатками. 35 аминокислотных остатков C-терминального участка полипептидной последовательности ответственны за связывание флагеллина с рецепторами NAIIP5 [18]. Домен D2/D3 у разных видов и штаммов бактерий существенно различается как по размеру, так и по аминокислотному составу. В работах ряда авторов было показано, что частичное или полное удаление гипервариабельного домена, а также встраивание в него белковых фрагментов различных иммуногенов практически не изменяло способность флагеллина стимулировать врожденный и адаптивный иммунитет [19–22].

Структурные особенности молекулы флагеллина, позволяющие конструировать на ее основе гибридные белки, в сочетании с хорошей переносимостью млекопитающими и высокой способностью стимулировать иммунный ответ определяют перспективность применения флагеллина в составе иммуногенных препаратов и вакцинных композиций.

следований, направленных на разработку нового поколения средств химической защиты от радиационного поражения. Полученные данные показали, что введение рекомбинантного флагеллина (1,0 мг/кг и 2,0 мг/кг внутривнутрибрюшинно) в короткие сроки до облучения мышей в диапазоне доз  $СД_{70-100/30}$  обеспечивало выживаемость 67–87% животных (фактор изменения дозы составил ~1,60). Отмечены хорошая переносимость мышами синтезированного отечественными специалистами препарата, а также его значимое модифицирующее влияние на динамику и степень радиационно-индуцированной потери массы тела облученных животных (результаты исследования готовятся к публикации).

**Заключение.** Проведенный анализ современной научной литературы свидетельствует о возрастающем интересе специалистов, работающих в различных областях медицины, прежде всего иммунологии, онкологии и радиобиологии, к препаратам на основе бактериального флагеллина, синтезированным методами генной инженерии. Данный интерес закономерен, поскольку базируется на уникальной биологической активности как нативного флагеллина, так и его рекомбинантных производных, а именно способности при введении в малых дозах стимулировать развитие защитных реакций организма, повышающих его устойчивость к воздействию различных патогенных факторов — бактерий, вирусов, токсикантов и ионизирующего излучения. Наиболее перспективными направлениями исследований в настоящее время являются следующие:

1. Разработка вакцин против инфекций, вызванных разными патогенами, прежде всего, против гриппа, при этом флагеллин может быть использован и/или в качестве белкового носителя, и как адъювант. В США разные фазы клинических испытаний успешно проходят вакцины против гриппа VAX102, VAX125 и VAX2012Q (*VaxInnate Corporation*); эффективность разработанных в России

(НИИ гриппа, Санкт-Петербург) вакцин против гриппа в настоящее время изучается на животных. Важно отметить, что флагеллиносодержащие вакцины перспективны не только для профилактики инфекционных заболеваний, но и как альтернативные средства терапии инфекций, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами. Также в настоящее время исследуется эффективность гибридных флагеллинсодержащих молекул в составе комплексной терапии онкологических заболеваний.

2. Применение в качестве средства химической защиты от лучевого поражения как в случае облучения большими дозами радиации, так и для снижения побочных эффектов лучевой терапии у онкологических больных. В основе противолучевой эффективности флагеллина и его производных, как агонистов TLR5, лежит способность оказывать влияние на течение основных патологических процессов, приводящих организм к гибели после радиационного воздействия. Стимулированная флагеллином и опосредованная адаптерным белком MyD88 активация NF- $\kappa$ B-сигнального пути приводит к ингибированию радиационно-индуцированного апоптоза, повышению активности ферментов антиоксидантной защиты организма, усилению экспрессии генов цитокинов, способствующих сохранению и ускоренному восстановлению костномозгового кроветворения и клеток кишечного эпителия. Высокая противолучевая эффективность производного флагеллина — препарата энтолимода (*Cleveland BioLabs, США*) — установлена в модельных экспериментах на мышцах и приматах; исследования на добровольцах показали хорошую переносимость энтолимода человеком. В России (ГосНИИ особо чистых биопрепаратов, Санкт-Петербург) разработаны методические подходы для синтеза высокоочищенных гибридных белков флагеллина, которые могут служить основой для разработки отечественных радиопротекторов нового поколения.

### Литература

1. Honko A.N., Mizel S.B. Effects of flagellin on innate and adaptive immunity // *Immun. Research*. 2005. Vol. 33, No 1. P. 83–101.
2. Mizel S.B., Bates J.T. Flagellin as an adjuvant: cellular mechanisms and potential // *J. Immunol.* 2010. Vol. 185, No 10. P. 5677–5682.
3. Rossez Y., Wolfson E.B., Holmes A., Gally D.L., Holden N.J. Bacterial flagella: twist and stick, or dodge across the kingdoms // *PLOS Pathol.* 2015. Vol. 11, No 1. P. 1004483. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4295861/>
4. Fruehlich E.E., Mayerhofer R., Holzer P. Reevaluating the hype: four bacterial metabolites under scrutiny // *Eur. J. Microbiol. Immunol.* 2015. Vol. 5, No 1. P. 1-13.
5. Dowling J.K., Mansell A. Toll-like receptors: the swiss army knife of immunity and vaccine development // *Clin. Transl. Immunol.* 2016. Vol. 5, No 5. P. 85. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910119/>
6. Ciacci-Woolwine F., Blomfield I.C., Richardson S.H., Mizel S.B. Salmonella flagellin induces tumor necrosis factor alpha in a human promonocytic cell line // *Infect. Immun.* 1998. Vol. 66, No 3. P. 1127–1134.

7. Vijay-Kumar M., Wu H., Jones R., Grant G., Babbin B., King T.P., Kelly D., Gewirtz A.T., Neish A.S. Flagellin suppresses epithelial apoptosis and limits disease during enteric infection // *Am. J. Pathol.* 2006. Vol. 169, No 5. P. 1686–1700.

8. Gewirtz A.T., Navas T.A., Lyons S., Godowski P.J., Madara J.L. Cutting edge: bacterial Flagellin activates basolaterally expressed TLR5 to induce epithelial proinflammatory gene expression // *J. Immunol.* 2001. Vol. 167, No 4. P. 1882–1885.

9. Hayashi F., Smith K.D., Ozinsky A., Hawn T.R., Yi E.C., Goodlett D.R., Eng J.K., Akira S., Underhill D.M., Anderem A. The innate immune response to bacterial-flagellin is mediated by Toll-like receptor 5 // *Nature.* 2001. Vol. 410, No 6832. P. 1099–1103.

10. Vijay-Kumar M., Aitken J.D., Sanders C.J., Frias A., Sloane V.M., Xu J., Neish A.S., Rojas M., Gewirtz A.T. Flagellin treatment protects against chemicals, bacteria, viruses, and radiation // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180, No 12. P. 8280–8285.

11. Vijay-Kumar M., Carvalho F.A., Aitken J.D., Fifadara N.H., Gewirtz A.T. TLR5 or NLRC4 is necessary and sufficient for promotion of humoral immunity by flagellin // *Eur. J. Immunol.* 2010. Vol. 40, No 12. P. 3528–3534.

12. Kofoed E.M., Vance R.E. Innate immune recognition of bacterial ligands by NAIIPs determines inflammasome specificity // *Nature.* 2011. Vol. 477, No 7366. P. 592–595.

13. Zhao Y., Yang J., Shi J., Gong Y.N., Lu Q., Xu H., Liu L., Shao F. The NLRC4 inflammasome receptors for bacterial flagellin and type III secretion apparatus // *Nature.* 2011. Vol. 477, No 7366. P. 596–600.

14. Lypczyk A.H., Zhao X., Quarles E.K., Lai M.A., VanDenBos T., Strong R.K., Smith K.D. Flagellin induces antibody responses through a TLR5- and inflammasome-independent pathway // *J. Immunol.* 2014. Vol. 192, No 4. P. 1587–1596.

15. Yonekura K., Maki-Yonekura S., Namba K. Complete atomic model of the bacterial flagellar filament by electron cryomicroscopy // *Nature.* 2003. Vol. 424. P. 643–650.

16. Song W.S., Yoon S.I. Crystal structure of FliC flagellin from *Pseudomonas aeruginosa* and its implication in TLR5 binding and formation of the flagellar filament // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014. Vol. 444, No 2. P. 109–115.

17. Lu Y., Swartz J.R. Functional properties of Flagellin as a stimulator of innate immunity // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 12, No 6. P. 18379. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4709591/>

18. Lightfield K.L., Persson J., Brubaker S.W., Witt C.E., von Moltke J., Dunipace E.A., Henry T., Sun Y.H., Cado D., Dietrich W.F., Monack D.M., Tsolis R.M., Vance R.E. Critical function for Naip5 in inflammasome activation by a conserved carboxy-terminal domain of Flagellin // *Nat. Immunol.* 2008. Vol. 9, No 10. P. 1171–1178.

19. Burdelya L.G., Krivokrysenko V.I., Tallant T.C., Strom E., Gleiberman A.S., Gupta D., Kurmasov O.V., Fort F.L., Osterman A.L., Didonato J.A., Feinstein E., Gudkov A.V. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models // *Science.* 2008. Vol. 320, No 5873. P. 226–230.

20. Song L., Zhang Y., Yun N.E., Poussard A.L., Smith J.N., Smith J.K., Borisevich V., Linde J.J., Zacks M.A., Li H., Kavita U., Reiserova L., Liu X., Dumuren K., Balasubramanian B., Weaver B., Parent J., Umlauf S., Liu G., Huleatt J., Tussey L., Paessler S. Superior efficacy of a recombinant flagellin:H5N1 HA globular head vaccine is determined by the placement of the globular head within Flagellin // *Vaccine.* 2009. Vol. 27, No 42. P. 5875–5884.

21. Bennett K.M., Gorham R.D., Gusti V., Gusti V., Trinh L., Motikis D., Lo D.D. Hybrid flagellin as a T cell independent vaccine scaffold // *BMC Biotechnol.* 2015. Vol. 15. P. 71. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4534063/>

22. Tanomand A., Farajnia S., Peerayeh S.N., Majidi J. Cloning, expression and characterization of recombinant exotoxin A-flagellin fusion protein as a new vaccine candidate against *Pseudomonas aeruginosa* infections // *Iran. Biomed. J.* 2013. Vol. 17, No 1. P. 1–7.

23. McEwen J., Levi R., Horwitz R.J., Arnon R. Synthetic recombinant vaccine expressing influenza haemagglutinin epitope in *Salmonella* flagellin leads to partial protection in mice // *Vaccine.* 1992. Vol. 10, No 6. P. 405–411.

24. Levi R., Arnon R. Synthetic recombinant influenza vaccine induces efficient long-term immunity and cross-strain protection // *Vaccine.* 1996. Vol. 14, No 1. P. 85–92.

25. Cuadros C., Lopez-Hernandez F.J., Dominguez A.L., McClelland M., Lustgarten J. Flagellin fusion proteins as adjuvants or vaccines induce specific immune responses // *Infect. Immun.* 2004. Vol. 72, No 5. P. 2810–2816.

26. Bates J.T., Honko A.N., Graff A.H., Kock N.D., Mizel S.B. Mucosal adjuvant activity of flagellin in aged mice // *Mech. Ageing Dev.* 2008. Vol. 129, No 5. P. 271–281.
27. Honko A.N., Sriranganathan N., Lees C.J., Mizel S.B. Flagellin is an effective adjuvant for immunization against lethal respiratory challenge with *Yersinia pestis* // *Infect. Immun.* 2006. Vol. 74, No 2. P. 1113–1120.
28. Turley C.B., Rupp R.E., Johnson C., Taylor D.N., Wolfson J., Tussey L., Kavita U., Stanberry L., Shaw A. Safety and immunogenicity of a recombinant M2e-flagellin influenza vaccine (STF2. 4xM2e) in healthy adults // *Vaccine.* 2011. Vol. 29, No 32. P. 5145–5152.
29. Weimer E.T., Ervin S.E., Wozniak D.J., Mizel S.B. Immunization of young African green monkeys with OprF epitope 8-OprI-type A- and B-flagellin fusion proteins promotes the production of protective antibodies against nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* // *Vaccine.* 2009. Vol. 27, No 48. P. 6762–6769.
30. Taylor D.N., Treanor J.J., Strout C., Johnson C., Fitzgerald T., Kavita U., Ozer K., Tussey L., Shaw A. Induction of a potent immune response in the elderly using the TLR-5 agonist, flagellin, with a recombinant hemagglutinin influenza-flagellin fusion vaccine (VAX125, STF2. HA1 SI) // *Vaccine.* 2011. Vol. 29, No 31. P. 4897–4902.
31. Tussey L., Strout C., Davis M., Johnson C., Luckinger G., Umlauf S., Song L., Liu G., Abraham K., White C.J. Phase 1 safety and immunogenicity study of a quadrivalent seasonal flu vaccine comprising recombinant hemagglutinin-flagellin fusion proteins // *Open Forum Infect. Dis.* 2016. Vol. 3, No 1. ofw015. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766387/>
32. Huleatt J.W., Nakaar V., Desai P., Huang Y., Hewitt D., Jacobs A., Tang J., McDonald W., Song L., Evans R.K., Umlauf S., Tussey L., Powell T.J. Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2 to TLR5 ligand flagellin // *Vaccine.* 2008. Vol. 26, No 2. P. 201–214.
33. Asadi Karam M.R., Oloomi M., Mahdavi M., Habibi M., Bouzari S. Vaccination with recombinant FimH fused with flagellin enhances cellular and humoral immunity against urinary tract infection in mice // *Vaccine.* 2013. Vol. 31, No 8. P. 1210–1216.
34. Степанова Л.А., Ковалева А.А., Потапчук М.В., Коротков А.В., Курприянов В.В., Блохина Е.А., Котляров Р.Ю., Цыбалова Л.М. Иммуногенные свойства рекомбинантных белков, включающих эктодомен белка М2 вируса гриппа А // *Вопр. вирусол.* 2013. Т. 58, No 3. С. 21–25 [Stepanova L.A., Kovaleva A.A., Potapchuk M.V., Korotkov A.V., Kupriyanov V.V., Blohina E.A., Kotlyarov R.Yu., Cybalova L.M. Immunogenicity of recombinant proteins including ectodomain of M2 influenza virus A, *Vopr. Virusol.* 2013. vol. 58. No 3. pp. 21–25].
35. Delavari S., Sohrabi M., Ardestani M.S., Faezi S., Tebianian M., Taghizadeh M., Shajiei S.Y., Moghaddampour M., Mahdavi M. *Pseudomonas aeruginosa* flagellin as an adjuvant: superiority of a conjugated form of flagellin versus a mixture with a human immunodeficiency virus type 1 vaccine candidate in the induction of immune responses // *J. Med. Microbiol.* 2015. Vol. 64, No 11. P. 1361–1368.
36. Степанова Л.А., Сергеева М.В., Шуклина М.А., Шалджян А.А., Потапчук М.В., Коротков А.В., Цыбалова Л.М. Гибридный белок на основе второй субъединицы гемагглютинина вирусов гриппа А/Н2N2 формирует перекрестный иммунитет // *Acta Naturae (русскоязычная версия).* 2016. Т. 8, No 2 (29). С. 129–140 [Stepanova L.A., Sergeeva M.V., Shuklina M.A., Shaldzhyan A.A., Potapchuk M.V., Korotkov A.V., Cybalova L.M. A fusion protein based on the second subunit of hemagglutinin of influenza A/H2N2 viruses provides cross immunity. *Acta Naturae (russkoyazychnaya versiya).* 2016. vol. 8. No 2 (29). pp. 129–140].
37. Farajnia S., Peerayeh S.N., Tanomand A., Majidi J., Goudarzi G., Naghili B., Rahbarnia L. Protective efficacy of recombinant exotoxin A-flagellin fusion protein against *Pseudomonas aeruginosa* infections // *Can. J. Microbiol.* 2015. Vol. 61, No 1. P. 6064.
38. Behrouz B., Mahdavi M., Amirmozafari N., Fatemi M.J., Irajian G., Bahroudi M., Hashemi F.B. Immunogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* recombinant b-type flagellin as a vaccine candidate: Protective efficacy in a murine burn wound sepsis model // *Burns.* 2016. doi: 10.1016/j.burns.2016.03.015.
39. Духовлинов И.В., Богомолова Е.Г., Федорова Е.А., Симбирцев А.С. Исследование защитивной эффективности кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции на основе рекомбинантного белка FliCVP6VP8 // *Мед. иммунол.* 2016. Т. 18, No 5. С. 417–424. DOI: 10.15789/1563-0625-2016-5-417-424 [Dukhovlinov I.V., Bogomolova E.G., Fedorova E.A., Simbirtsev A.S. Protective activity study of a candidate vaccine against rotavirus infection based on recombinant protein FliCVP6VP8, *Medical Immunology (Russia).* 2016. Vol. 18 (5). pp. 417–424. (In Russ.) DOI: 10.15789/1563-0625-2016-5-417-424].



40. Xiao X. X., Zhang Y., Liu J.X., Wei Q.L., Yin X.P. Immunoenhancement with flagellin as an adjuvant to whole-killed rabies vaccine in mice // Arch. Virol. 2016. Vol. 161, No 3. P. 685–691.

41. Lee S.E., Hong S.H., Verma V., Lee Y.S., Duong T.N., Jeong K., Uthaman S., Sung Y.C., Lee J.T., Park I.K., Nin J.J., Rhee J.H. Flagellin is strong vaginal adjuvant of a therapeutic vaccine for genital cancer // Oncoimmunology. 2015. Vol. 5, No 2. e1081328. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4801456/>

42. Lee S.E., Nquyen C.T., Kim S.Y., Thi T.N., Rhee J.H. Tetanus toxin fragment C fused to flagellin makes a potent mucosal vaccine // Clin. Exp. Vaccine Rec. 2015. Vol. 4, No 1. P. 59–67.

43. Porte U.S., Fougerson D., Munoz-Wolf N., Tabareau J., Georgel A.F., Walle F., Paget C., Trotein F., Chabalgoity J.A., Carnoy C., Sirard J.C. A Toll-Like receptor 5 agonist improves the efficacy of antibiotics in treatment of primary and influenza virus-associated pneumococcal mouse infections // Antimicrob. Agents Chemother. 2015. Vol. 5, No 10. P. 6064–6072.

44. Schulke S., Wolfheimer S., Gadermaier G., Wangorsch A., Siebeneicher S., Briza P., Spreitzer I., Schiller D., Loeschner B., Uematsu S., Ryffel B., Akira S., Waibler Z., Vieths S., Toda M., Scheurer S. Prevention of intestinal allergy in mice by rflaA:Ova is associated with enforced antigen processing and TLR5-dependent IL-10 secretion by mDC // PLoS One. 2014. Vol. 9, No 2. e87822. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3917841/>

45. Shim J.U., Lee S.E., Hwang W., Lee C., Park J.W., Sohn J.H., Nam J.H., Kim Y., Rhee J.H., Im S.H., Koh Y.I. Flagellin suppresses experimental asthma by generating regulatory dendritic cells and T cells // J. Allergy Clin. Immunol. 2016. Vol. 137, No 2. P. 426–435.

46. Krivokrysenko V. I., Shakhov A. N., Singh V. K., Bone F., Kononov Y., Shyshynova I., Cheney A., Maitra R.K., Purmal A., Whitnall M.H., Gudkov A.V., Feinstein E. Identification of granulocyte colony-stimulating factor and interleukin-6 as candidate biomarkers of CBLB502 efficacy as a medical radiation countermeasure // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. Vol. 343, No 2. P. 497–508.

47. Krivokrysenko V.I., Toshkov I.A., Gleiberman A.S., Krasnov P., Shyshynova I., Bespalov I., Maitra R.K., Narizhneva N.V., Sighn V.K., Whitnall M.H., Purmal A.A., Shakhov A.N., Gudkov A.V., Feinstein E. The toll-like receptor 5 agonist Enolimod mitigates lethal acute radiation syndrome in non-Human primates // Plos One. 2015. Vol. 10, No 9. e0135388. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4569586/pdf/pone.0135388.pdf>

48. Chen H., Wang Z.D., Chen M.S., Zhang X.Q., Shen L.P., Chen Y. Activation of Toll-like receptors by intestinal microflora reduces radiation-induced DNA damage in mice // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen. 2014. Vol. 774. P. 22–28.

49. Epperly M.W., Sikora C.A., DeFilippi S.J., Gretton J.A., Zhan Q., Kufe D.W., Greenberger J.S. Manganese superoxide dismutase (SOD2) inhibits radiation-induced apoptosis by stabilization of the mitochondrial membrane // Radiat. Res. 2002. Vol. 157, No 5. P. 568–577.

50. Li W., Ge C., Yang L., Wang R., Lu Y., Gao Y., Li Z., Wu Y., Zheng X., Wang Z., Zhang C. CBLB502, an agonist of Toll-like receptor 5, has antioxidant and scavenging free radicals activities *in vitro* // Int. J. Biol. Macromol. 2016. Vol. 82. P. 97–103.

51. Wang Z.D., Qiao Y.L., Tian X.F., Zhang X.O., Zhou S.X., Liu H.X., Chen Y. Toll-like receptor 5 agonism protects mice from radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. Vol. 13, No 9. P. 4763–4767.

52. Burdelya L.G., Gleiberman A.S., Toshkov I., Aygun-Sunar S., Bapardekar M., Mandercheid-Kern P., Krivokrysenko V.I., Feinstein E., Gudkov A.V. Toll-like receptor 5 agonist protects mice from dermatitis and oral mucositis caused by local radiation: implications for head-and-neck cancer radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 83, No 1. P. 228–234.

53. Zhou S.X., Li F.S., Qiao Y.L., Zhang X.Q., Wang Z.D. Toll-like receptor 5 agonist inhibition of growth of A549 lung cancer cells *in vivo* in a Myd88 dependent manner // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. Vol. 13, No 6. P. 2807–2812.

54. Fukuzawa N., Petro M., Baldwin W.M., Gudkov A.V., Fairchild R.L. A TLR5 agonist inhibits acute renal ischemic failure // J. Immunol. 2011. Vol. 187, No 7. P. 3831–3839.

55. Kojouharov B.M., Brackett C.M., Veith J.M., Jonson C.P., Gitlin I.I., Toshkov I.A., Gleiberman A.S., Gudkov A.V., Burdelya L.G. Toll-like receptor-5 agonist Entolimod broadens the therapeutic window of 5-fluorouracil by reducing its toxicity to normal tissues in mice // Oncotarget. 2014. Vol. 5, No 3. P. 802–814.

56. Burdelya L.G., Brackett C.M., Kojouharov B., Gitlin I.I., Leonova K.I., Gleiberman A.S., Aygun-Sunar S., Veith J., Johnson C. et al. Central role of liver in anticancer and radioprotective activities of Toll-like receptor 5 agonist // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110, No 20. P. 1857–1866.

57. Rhee S.H., Im E., Riegler M., Kokkotou E., O'brien M., Pothoulakis C. Pathophysiological role of Toll-like receptor 5 engagement by bacterial flagellin in colonic inflammation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102, No 38. P. 13610–13615.

58. Blohmke C.J., Victor R.E., Hirschfeld A.F., Elias I.M., Hancock D.G., Lane C.R., Davidson A.G., Wilcox P.G., Smith K.D., Overhage J., Hancock R.E., Turvey S.E. Innate immunity mediated by TLR5 as a novel antiinflammatory target for cystic fibrosis lung disease // *J. Immunol.* 2008. Vol. 180, No 11. P. 7764–7773.

59. Xiao Y., Liu F., Yang J., Zhong M., Zhang E., Li Y., Zhou D., Cao Y., Li W., Yu J., Yang Y., Yan H. Over-activation of TLR5 signaling by high-dose flagellin induces liver injury in mice // *Cell Mol. Immunol.* 2015. Vol. 12, No 6. P. 729–742.

60. Cleveland BioLabs, Inc. [Электронный ресурс]. Режим доступа: URL: <http://www.cbiolabs.com> (Дата обращения 10. 08. 2016).

61. Аль-Шехадат Р.И., Матюнина Е.А., Шарафутдинова Т.А., Пигарева Н.В., Климов Н.А., Петров А.В., Симбирцев А.С. Получение и изучение свойств рекомбинантного бактериального флагеллина // *Хим. и биол. безопас.* 2012. Спец. вып. С. 109–116. [Al'-Shekhatat R.I., Matyunina E.A., Sharafutdinova T.A., Pigareva N.V., Klimov N.A., Petrov A.V., Simbircev A.S. Poluchenie i izuchenie svojstv rekombinantnogo bakterial'nogo flagellina, *Him. i biol. bezopas.* 2012. Спец. вып. pp. 109–116].

62. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Петров А.В., Аль-Шехадат Р.И., Климов Н.А., Симбирцев А.С. Получение различных вариантов рекомбинантного флагеллина и оценка их радиозащитной эффективности // *Вестн. Рос. военно-мед. акад.* 2013. Т. 43, № 3. С. 75–80 [Grebnyuk A.N., Ak-senova N.V., Petrov A.V., Al'-Shekhatat R.I., Klimov N.A., Simbircev A.S. Obtaining different variants of recombinant flagellin and evaluation of their radioprotective efficiency, *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii.* 2013. Vol. 43. No 3. pp. 75–80].

Поступила в редакцию: 01.06.2017 г.

Контакт: Мурзина Елена Викторовна, [elenmurzina@mail.ru](mailto:elenmurzina@mail.ru)

### Сведения об авторах:

Софронов Генрих Александрович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6); научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12; председатель ФГБУ «Северо-Западное отделение медицинских наук», Санкт-Петербург;

Мурзина Елена Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6, e-mail: [elenmurzina@mail.ru](mailto:elenmurzina@mail.ru);

Болехан Василий Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6;

Веселова Ольга Михайловна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (лекарственной и экологической токсикологии) научно-исследовательского центра ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6;

Симбирцев Андрей Семенович — член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по науке ФГУП «Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов» ФМБА РФ; 197110, Санкт-Петербург, ул. Пудожская, д. 7; заведующий отделом молекулярной биотехнологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

УДК 543.51:616

## МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЯ В МЕДИЦИНЕ

<sup>1</sup>Б.Л. Мильман, <sup>2</sup>И.К. Журкович<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Институт токсикологии, Санкт-Петербург, Россия

## MASS SPECTROMETRY IN MEDICINE

<sup>1</sup>B.L. Mil'man, <sup>2</sup>I.K. Zhurkovich<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Institute of Toxicology, St. Petersburg, Russia

© Б.Л. Мильман, И.К. Журкович, 2017 г.

Кратко рассмотрен метод масс-спектрометрического анализа, представлен обзор его применения в медицинских исследованиях и клинической диагностике. Обсуждается определение биомаркеров. Характеризуются области диагностики, в которых масс-спектрометрия играет значительную роль: анализ выдыхаемого воздуха, скрининг новорожденных, идентификация микроорганизмов, эндокринология, лекарственная терапия, маркерные пептиды и белки, масс-спектрометрическая визуализация.

**Ключевые слова:** масс-спектрометрия, хроматография — масс-спектрометрия, клиническая диагностика, биомаркеры, метаболомика, протеомика.

Techniques of mass spectrometric analyses are briefly considered, its fields of application in medical research and clinical diagnostics are reviewed. The determination of biomarkers is discussed. The fields of diagnostics in which mass spectrometry plays an important role, namely, human breath analysis, newborn screening, identification of microorganisms, endocrinology, drug therapy, peptide and protein markers, and mass spectrometric visualization, are characterized.

**Key words:** mass spectrometry, chromatography — mass spectrometry, clinical diagnostics, biomarkers, metabolomics, proteomics.

**Введение.** Прогресс в медицине связан с собственными научными исследованиями и успехами в других научных и технологических областях. Немалую роль играет развитие методов химического (биохимического) анализа. Аналитические методы незаменимы в биохимии и экспериментальной медицине для установления природы (идентификации) и определения количества биологически важных соединений (биомаркеров), участвующих в процессах жизнедеятельности, связанных с особыми физиологическими состояниями живых организмов, показывающих возможности появления или наличие у них тех или иных заболеваний, характеризующих особенности их протекания, позволяющих провести их диагностику. Среди методов химического (физико-химического) анализа на первые роли выдвинулась масс-спектрометрия (МС). Этот метод характеризуется высокой чувствительностью (способностью обнаруживать малые количества биохимических соединений, менее  $10^{-12}$  г), селективностью (способностью раз-

личать похожие по структуре и свойствам соединения) и точностью количественного определения (достижимая относительная погрешность не более нескольких процентов). В последние годы именно биология и медицина представляют собой главные области приложения МС, причем история клинической МС насчитывает уже более трех десятилетий [1].

В настоящей статье дана краткая характеристика МС и представлен обзор медицинских применений этого метода.

**Цель работы:** предоставить исследователям и практикующим врачам различных медицинских специальностей начальные сведения о методе МС с учетом перспектив его использования. Более полные сведения о медицинской МС можно найти в книгах [2, 3], обзоре авторов [4] и двух недавних специализированных выпусках журналов *Clinical Chemistry* [5] и *Trends in Analytical Chemistry* [6].

**Принципы масс-спектрометрии.** Масса молекулы и их отдельных фрагментов — важная ха-

тами и лекарствами (FDA, США) также начало уделять внимание вопросам клинической МС, начиная с регулирования процедур определения такролимуса (иммунодепрессант), скрининга новорожденных и идентификации микроорганизмов [60]. Десятки отработанных клинически ориентированных аналитических протоколов помещены в книгу [3].

**Практика МС.** Масс-спектрометры и хромато-масс-спектрометры — дорогие приборы, их стоимость составляет десятки млн. рублей. Покупкой приборов, однако, расходы, не ограничиваются. Необходимы постоянное сервисное обслуживание масс-спектрометров, их ремонт, закупка необходимых материалов и реактивов и т.д. Соответствующие расходы при полной загрузке приборов могут составлять 40% от их первоначальной стоимости [61]. Без этих затрат, по крайней мере, их части, приборы перестают работать, и существование МС лаборатории теряет смысл.

Необходимая составная часть функционирования МС лаборатории — подготовка проб, т.е. выделение, например экстракция, анализируемых соединений из исходных биообразцов в индивидуальном виде или в составе менее сложных сме-

сей. Поэтому неизбежно создание химической подлаборатории; расходы на нее также необходимо планировать. Частично, но не полностью, роль пробоподготовки играют хроматографические системы на входе в масс-спектрометр. Их нет в случае МАЛДИ (и новых МС систем с ионизацией на воздухе, см. выше), но это не является преимуществом при детальном анализе сложных смесей.

**Заключение.** В обзоре рассмотрено современное состояние медицинской МС, основы этого метода, применение в научно-медицинских исследованиях и, главное, в клинической диагностике. Указаны основные реализуемые преимущества метода: высокая чувствительность и специфичность/селективность определения, высокая точность количественного анализа. Будущее применения МС в медицине связано с преодолением ограничений этого метода: необходимо удешевление приборов, упрощение и автоматизация процедур пробоподготовки и др. Другая сторона вопроса — увеличение бюджетов клинических лабораторий и совершенствование образования врачей. Целесообразен постоянный межпрофессиональный диалог врачей и химиков.

### Литература

1. Jannetto P.J., Fitzgerald R.L. Effective use of mass spectrometry in the clinical laboratory // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 92–98.
2. Vékey K., Telekes A., Vertes A. (eds.). *Medical applications of mass spectrometry*. Amsterdam: Elsevier, 2008. 606 p.
3. Garg U., Hammett-Stabler H. (eds.). *Clinical applications of mass spectrometry. Methods and Protocols*. New York: Humana Press, 2010. 540 p.
4. Мильман Б.Л., Журкович И.К. Масс-спектрометрический анализ медицинских объектов и проблемы клинической диагностики // *Журнал аналитической химии*. 2015. Т. 70, No 10. С. 1026–1039 [Mil'man B.L., Zhurkovich I.K., *Zhurnal analiticheskoi khimii*, 2015. Vol. 70, No. 10. pp. 1026–1039].
5. *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62. No 1. P. 1–306.
6. *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. Part B. P. 1–164.
7. Мильман Б.Л., Утсаль В.А., Луговкина Н.В., Котряхов И.А., Журкович И.К. Сравнительное определение жирнокислотного состава низкомолекулярных компонентов плазмы крови тремя методами масс-спектрометрии: «старо-новое упражнение по липидомике // *Масс-спектрометрия*. 2015. Т. 12, No 2. С. 73–84 [Mil'man B.L., Utsal' V.A., Lugovkina N.V., Kotryakhov I.A., Zhurkovich I.K., *Mass-spektrometriya*, 2015. Vol. 12, No. 2. pp. 73–84].
8. Мильман Б.Л., Ильясов Ю.Ю., Луговкина Н.В., Головина А.А., Дмитриев А.В. «Низкомолекулярный» подход к идентификации микроорганизмов методом масс-спектрометрии МАЛДИ // *Масс-спектрометрия*. 2016. Т. 13, No 3. С. 158–167 [Mil'man B.L., Il'yasov Yu.Yu., Lugovkina N.V., Golovina A.A., Dmitriev A.V., *Mass-spektrometriya*. 2016. Vol. 13, No. 3. pp. 158–167].
9. Shushan B. A review of clinical diagnostic applications of liquid chromatography – tandem mass spectrometry // *Mass spectrometry reviews*. 2010. Vol. 29, No 6. P. 930–944.
10. *Metabolomics*. Электронный ресурс <https://en.wikipedia.org/wiki/Metabolomics> (дата обращения 19.03.2017).
11. *Proteomics*. Электронный ресурс <https://en.wikipedia.org/wiki/Proteomics> (дата обращения 19.03.2017).
12. Madsen R., Lundstedt T., Trygg J. Chemometrics in metabolomics — a review in human disease diagnosis // *Analytica chimica acta*. 2010. Vol. 659, No 1. P. 23–33.

13. *Anderson L.* Within sight of a rational pipeline for development of protein diagnostics // *Clinical chemistry*. 2012. Vol. 58, No 1. P. 28–30.
14. *Parker C.E., Borchers C.H.* Mass spectrometry based biomarker discovery, verification, and validation—quality assurance and control of protein biomarker assays // *Molecular oncology*. 2014. Vol. 8, No 4. P. 840–858.
15. *Liesenfeld D.B., Habermann N., Owen R.W., Scalbert A., Ulrich C.M.* Review of mass spectrometry-based metabolomics in cancer research // *Cancer epidemiology and prevention biomarkers*. 2013. Vol. 22, No 12. P. 2182–2201.
16. *Johnson C.H., Ivanisevic J., Siuzdak G.* Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms // *Nature reviews molecular cell biology*. 2016. Vol. 17, No 7. P. 451–459.
17. *Gillespie T.A., Winger B.E.* Mass spectrometry for small molecule pharmaceutical product development: a review // *Mass spectrometry reviews*. 2011. Vol. 30, No 3. P. 479–490.
18. *Görög S.* Identification in drug quality control and drug research // *Trends in analytical chemistry*. 2015. Vol. 69. P. 114–122.
19. *Rentsch K.M.* Knowing the unknown — State of the art of LCMS in toxicology // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 88–93.
20. *Kushnir M.M., Rockwood A.L., Bergquist J.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometry applications in endocrinology // *Mass spectrometry reviews*. 2010. Vol. 29, No 3. P. 480–502.
21. Medical laboratory sciences. Электронный ресурс <http://www.mayo.edu/mayo-clinic-school-of-health-sciences/careers/laboratory-sciences> (дата обращения 19. 03. 2017).
22. *Meng Q.H.* Mass spectrometry applications in clinical diagnostics // *Journal of clinical and experimental pathology suppl*. 2013. Vol. 6. P. 001.
23. *Vogeser M., Seger C.* Mass spectrometry methods in clinical diagnostics—state of the art and perspectives // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 1–4.
24. *Журкович И.К., Мильман Б.Л.* Общая характеристика современных методик анализа. Пример масс-спектрометрии и хромато-масс-спектрометрии // *Журнал аналитической химии*. 2009. Т. 64, № 10. С. 1012–1021 [*Mil'man B.L., Zhurkovich I.K., Zhurnal analiticheskoi khimii*. 2009. Vol. 64. No. 10. pp. 1012–1021].
25. *Bouillon R.* The power of mass spectroscopy as arbiter for immunoassays // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 6–8.
26. *Saint-Marcoux F., Sauvage F.L., Marquet P.* Current role of LC-MS in therapeutic drug monitoring // *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2007. Vol. 388, No 7. P. 1327–1349.
27. Clinical mass spectrometry worldwide market overview. Электронный ресурс [http://www.notey.com/@prsync\\_unofficial/external/14218667/clinical-mass-spectrometry-worldwide-market-overview-by-region-type-application-and-forecast-to-2021.html](http://www.notey.com/@prsync_unofficial/external/14218667/clinical-mass-spectrometry-worldwide-market-overview-by-region-type-application-and-forecast-to-2021.html) (дата обращения 20. 03. 2017).
28. *Степанов Е.В.* Методы высокочувствительного газового анализа молекул-биомаркеров в исследованиях выдыхаемого воздуха // *Труды института общей физики им. А.М. Прохорова*. 2005. Т. 61. С. 5–47 [*Stepanov E. V., Trudy instituta obschei fiziki im. A. M. Prokhorova*. 2005. Vol. 61. pp. 5–47].
29. *Modak A.S.* Regulatory issues on breath tests and updates of recent advances on [13C]-breath tests // *Journal of breath research*. 2013. Vol. 7, No 3. P. 037103.
30. *Yoshida M., Hatano N., Nishiumi S., Irino Y., Izumi Y., Takenawa T., Azuma T.* Diagnosis of gastroenterological diseases by metabolome analysis using gas chromatography-mass spectrometry // *Journal of gastroenterology*. 2012. Vol. 47, No 1. P. 9–20.
31. *Beck O., Olin A.C., Mirgorodskaya E.* Potential of mass spectrometry in developing clinical laboratory biomarkers of nonvolatiles in exhaled breath // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 84–91.
32. *Modak A.S.* Stable isotope breath tests in clinical medicine: a review // *Journal of breath research*. 2007. Vol. 1, No 1. P. 014003.
33. *Charrow J., Goodman S.I., McCabe E.R. G., Rinaldo P.* Tandem mass spectrometry in newborn screening // *Genetics in medicine*. 2000. Vol. 2, No 4. P. 267–269.
34. *Chace D.H., Kalas T.A., Naylor E.W.* Use of tandem mass spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns // *Clinical chemistry*. 2003. Vol. 49. No 11. P. 1797–1817.
35. *Rousseau F., Guérette D., Girard J.G., Berthier M.T., Déry M., Giguère Y.* Newborn screening by tandem mass spectrometry: impacts, implications and perspectives. Электронный ресурс <http://cdn.intechweb.org/pdfs/29024.pdf> (дата обращения 20.03.2017).

36. Mak C.M., Lee H.C.H., Chan A.Y.W., Lam C.W. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update // *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2013. Vol. 50, No 6. P. 142–162.

37. Осипов Г.А., Демина А.М. Хромато-масс-спектрометрическая индикация микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // *Вестник РАМН*. 1996. Т. 13, No 2. С. 15–27 [Osipov G.A., Demina A.M., *Vestnik RAMN*. 1996. Vol. 13, No. 2. pp. 15–27].

38. Inglis T. J. J. Aravena-Roman M., Ching S., Croft K., Wuthiekanun V., Mee B. J. Cellular fatty acid profile distinguishes *Burkholderia pseudomallei* from avirulent *Burkholderia thailandensis* // *Journal of clinical microbiology*. 2003. Vol. 41, No 10. P. 4812–4814.

39. Li D., March J.K., Bills T.M., Holt B.C., Wilson C.E., Lowe W., Tolley H.D., Lee M.L., Robison R.A. Gas chromatography-mass spectrometry method for rapid identification and differentiation of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* from each other, *Burkholderia thailandensis* and several members of the *Burkholderia cepacia* complex // *Journal of applied microbiology*. 2013. Vol. 115. No 5. P. 1159–1171.

40. Slabbinck B., De Baets B., Dawyndt P., De Vos P. Towards large-scale FAME-based bacterial species identification using machine learning techniques // *Systematic and applied microbiology*. 2009. Vol. 32, No 3. P. 163–176.

41. Sauer S., Kliem M. Mass spectrometry tools for the classification and identification of bacteria // *Nature reviews microbiology*. 2010. Vol. 8, No 1. P. 74–82.

42. Van Belkum A., Welker M., Erhard M., Chatellier S. Biomedical mass spectrometry in today's and tomorrow's clinical microbiology laboratories // *Journal of clinical microbiology*. 2012. Vol. 50, No 5. P. 1513–1517.

43. Khot P.D., Fisher M.A. Mass spectrometry in the clinical microbiology laboratory, Part I: PCR-MS // *Clinical microbiology newsletter*. 2012. Vol. 34, No 17. P. 135–140.

44. Grebe S.K., Singh R.J. LC-MS/MS in the clinical laboratory — where to from here // *The Clinical biochemist reviews*. 2011. Vol. 32, No 1. P. 5–31.

45. Shipkova M., Valbuena H. Liquid chromatography tandem mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs: Achievements, lessons and open issues // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 23–33.

46. Veringa A., Sturkenboom M.G., Dekkers B.G., Koster R.A., Roberts J.A., Peloquin C.A., Touw D.J., Alffenaar J.W. C. LC-MS/MS for therapeutic drug monitoring of anti-infective drugs // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 34–40.

47. Douxfils J., Pochet L., Lessire S., Vancraeynest C., Dogné J. M., Mullier F. Mass spectrometry in the therapeutic drug monitoring of direct oral anticoagulants. Useful or useless? // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 41–50.

48. Indovina P., Marcelli E., Pentimalli F., Tanganelli P., Tarro G., Giordano A. Mass spectrometry-based proteomics: The road to lung cancer biomarker discovery // *Mass spectrometry reviews*. 2013. Vol. 32, No 2. P. 129–142.

49. Cho Y.T., Su H., Huang T.L., Chen H.C., Wu W.J., Wu P.C., Wu D.C., Shiea J. Matrix-assisted laser desorption ionization/time-of-flight mass spectrometry for clinical diagnosis // *Clinica chimica acta*. 2013. Vol. 415. P. 266–275.

50. Savaryn J.P., Catherman A.D., Thomas P.M., Abecassis M.M., Kelleher N.L. The emergence of top-down proteomics in clinical research // *Genome medicine*. 2013. Vol. 5, No 6. P. 53.

51. Grebe S.K.G., Singh R.J. Clinical peptide and protein quantification by mass spectrometry (MS) // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 131–143.

52. Schöne C., Hufner H., Walch A. MALDI imaging mass spectrometry in cancer research: combining proteomic profiling and histological evaluation // *Clinical biochemistry*. 2013. Vol. 46, No 6. P. 539–545.

53. Norris J.L., Caprioli R.M. Imaging mass spectrometry: a new tool for pathology in a molecular age // *PROTEOMICS — Clinical Applications*. 2013. Vol. 7, No 11–12. P. 733–738.

54. McDonnell L. A., Angel P. M., Lou S., Drake R. R. Mass spectrometry imaging in cancer research: Future perspectives // *Advances in cancer research*. 2016. Vol. 134. P. 283–289.

55. Лебедев А.Т. Масс-спектрометрия с ионизацией на воздухе // *Успехи химии*. 2015. Т. 84, No 7. С. 665–692 [Lebedev A.T., *Uspekhi khimii*. 2015. Vol. 84, No. 7. pp. 665–692].

56. Ferreira C.R., Yannell K.E., Jarmusch A.K., Pirro V., Ouyang Z., Cooks R.G. Ambient ionization mass spectrometry for point-of-care diagnostics and other clinical measurements // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 99–110.

57. Ifa D.R., Eberlin L.S. Ambient ionization mass spectrometry for cancer diagnosis and surgical margin evaluation // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 111–123.

58. Van den Ouweland J.M.W. Analysis of vitamin D metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Trends in analytical chemistry*. 2016. Vol. 84. P. 117–130.

59. Lynch K.L. CLSI C62-A: a new standard for clinical mass spectrometry // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 24–29.

60. Lathrop J.T., Jeffery D.A., Shea Y.R., Scholl P.F., Chan M.M. US Food and Drug Administration perspectives on clinical mass spectrometry // *Clinical chemistry*. 2016. Vol. 62, No 1. P. 41–47.

61. Журкович И.К., Мильман Б.Л. Аналитические приборы в биологии и медицине: мировые тренды, ситуация в России // Тезисы докладов 4-й Всероссийской конференции «Аналитические приборы». Санкт-Петербург, 26–30 июня 2012 г. [Zhurkovich I.K., Mil'man B.L., *Tezisy dokladov 4 Vserossiiskoi konferentsii «Analiticheskie pribory»*, Iyun' 26–30, 2012, Saint-Petersburg].

Поступила в редакцию: 27.03.2017 г.

Контакт: Мильман Борис Львович, [bormilman@yandex.ru](mailto:bormilman@yandex.ru)

#### **Сведения об авторах:**

Мильман Борис Львович — доктор химических наук, зав. лабораторией биомедицинской и фармацевтической масс-спектрометрии, Институт экспериментальной медицины, 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12; e-mail: [bormilman@yandex.ru](mailto:bormilman@yandex.ru);

Журкович Инна Константиновна — кандидат химических наук, зав. лабораторией токсикологической химии органических соединений, Институт токсикологии, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1; e-mail: [zhurkovich@toxicology.ru](mailto:zhurkovich@toxicology.ru).

УДК 616.24+616.11-085

## КАРДИОГЕМОДИНАМИКА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

<sup>1,2</sup>В.И. Евлахов, <sup>1,3</sup>И.З. Поясов, <sup>1</sup>В.И. Овсянников, <sup>1</sup>Е.В. Шайдаков

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения,  
Санкт-Петербург, Россия

## THE RIGHT VENTRICULAR CARDIOHEMODYNAMICS FOLLOWING CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

<sup>1,2</sup>V.I. Evlakhov, <sup>1,3</sup>I.Z. Poyassov, <sup>1</sup>V.I. Ovsyannikov, <sup>1</sup>E.V. Shaidakov

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>State University of Aerospace Instrumentation, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

В обзоре рассмотрены механизмы изменений кардиогемодинамики правого желудочка и методы оценки сократимости миокарда в условиях хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В указанных условиях длительное повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии приводит к развитию гипертрофии правого желудочка и дилатации с последующим снижением сократимости миокарда. Однако ее точное измерение связано со значительными методическими сложностями, поскольку в реальных условиях деятельности сердца исходная длина волокон миокарда и давление крови в желудочке являются величинами переменными. Снижение сократимости миокарда правого желудочка сопровождается не только уменьшением фракции выброса, но и развитием диастолической дисфункции. Перспективными направлениями исследований следует, по-видимому, считать разработку новых критериев оценки сократимости миокарда и диастолической функции правого желудочка при моделировании хронической тромбоэмболической легочной гипертензии на животных, а также дальнейшее развитие методов эхокардиографии и электрокардиографии высокого разрешения в клинической практике.

**Ключевые слова:** хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, недостаточность правого желудочка, кардиогемодинамика, сократимость миокарда, диастолическая дисфункция.

In the review we have discussed the mechanisms of the right ventricular cardiohemodynamic changes and methods of the evaluation of the myocardial contractility following chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In this condition the long-term elevating of the pulmonary vascular resistance causes the development of the right ventricular hypertrophy and its dilatation with the decreasing of the myocardial contractility. However, the accurate and precise measurement of the right ventricular contractility remains the unsolved problem, because in intact cardiovascular system the preload and afterload of the heart are variable parameters. The decreasing of the right ventricular contractility leads not only to the diminution of the ejection fraction, but also to the development of the cardiac diastolic dysfunction. Obviously, the perspective directions of the future investigations could be the elaboration of the new methods of the estimation of the right ventricular contractility and diastolic function following modeling of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension in animals and future development of the echocardiography and high frequency electrocardiography methods in clinical practice.

**Key words:** chronic thromboembolic pulmonary hypertension, right ventricular failure, cardiohemodynamics, myocardial contractility, diastolic dysfunction.

**Введение.** Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия — патология, обусловленная хронической окклюзией или стенозом легочно-

го артериального русла после перенесенной тромбоэмболии легочных артерий [1–12]. Несмотря на то, что вероятность развития хронической тромбо-



них будет низким. Это обусловлено тем, что миокард обладает так называемыми вязко-упругими свойствами. Эксперименты, проведенные на остановленном сердце, показали, что напряжение в стенке желудочков зависит не только от объема крови, но и от скорости их наполнения [22]. Вязко-упругие свойства миокарда приводят к снижению его жесткости, особенно во время фазы быстрого наполнения правого желудочка, что способствует уменьшению конечно-диастолического давления. Выраженная нелинейность соотношений показателей конечно-диастолическое давление и конечно-диастолический объем даже в норме существенно затрудняет оценку диастолической функции сердца [22]. Вместе с тем при увеличении «жесткости» миокарда, что имеет место, например, при его гипертрофии, даже при низких величинах конечно-диастолического объема желудочков отмечается резкое повышение конечно-диастолического давления в их полостях [24]. В силу сказанного, при оценке диастолической функции представляется целесообразным учитывать динамические характеристики изменения отношения «давление-объем». Это, по-видимому, можно изучать при изменениях пред- и постнагрузки правого сердца в моделях хронической тромбоэмболической гипертензии на животных. В клинической практике диастолические показатели правого желудочка определяются, в основном, методами эхокардиографии [25–27]. При регистрации потока крови через трикуспидальный клапан определяются волна E — раннее наполнение правого желудочка, и волна A — позднее наполнение, соответствующая систоле право-

го предсердия. В норме соотношение E/A около 1 или больше. Считается, что о диастолической дисфункции свидетельствует преобладание волны A ( $E/A < 1$ ) [25–27]. Однако вряд ли можно считать достаточным для характеристики диастолической дисфункции только один этот индекс.

### Выводы

1. Снижение сократимости миокарда правого желудочка при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии сопровождается ремоделированием миокарда и развитием диастолической дисфункции.

2. Точное измерение величины сократимости миокарда правого желудочка связано со значительными методическими сложностями, поскольку в реальных условиях деятельности сердца его нагрузочные характеристики (исходная длина волокон, давление крови в желудочках) являются величинами переменными. Выраженная нелинейность соотношений показателей конечно-диастолическое давление и конечно-диастолический объем существенно затрудняет оценку диастолической функции сердца в указанных условиях.

3. Перспективными направлениями исследований следует, по-видимому, считать разработку новых критериев оценки сократимости миокарда и диастолической функции правого желудочка при моделировании хронической тромбоэмболической легочной гипертензии на животных, а также дальнейшее развитие методов эхокардиографии и электрокардиографии высокого разрешения в клинической практике.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 15-07-03705.*

### Литература

1. Крахмалова Е.О. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия. Терапевтические аспекты // Серцева недостатність. 2010. № 1. С. 45–61. [Krachmalova E.O. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The Therapeutics aspects, *Serceva Nedostatnist*. 2010. No 1. pp. 45–61.]
2. Флебология: Руководство для врачей / под ред. В.С. Савельева. М: Медицина, 2001. 664 с. [*Phlebology: Handbook for Physicians*. Editor: V.S. Saveliev. Moscow: Medicine, 2001. 664 p.]
3. Шостак Н.А., Клименко А.А., Демидова Н.А., Новиков И.В. Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7, № 2. С. 199–203. [Shostak N.A., Klimenko A.A., Demidova N.A., Novikov I.V. Pathogenic mechanisms and principles of the treatment of the chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Rational Pharmacotherapy in the cardiology*. 2011. Vol. 7. No 2. pp. 199–203.]
4. Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Sem. Resp. Crit. Care Med*. 2009. Vol. 30. No 3. P. 471–483.
5. Darteville P., Fadel E., Mussot S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J*. 2004. Vol. 23. No 5. P. 637–648.
6. Dentali F., Donadini M., Gianni M. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism // *Thromb Res*. 2009. Vol. 124. No 3. P. 256–258.
7. Dixon J.E., King M.A. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *New Engl. J. Med*. 2001. Vol. 235. No 1. P. 344–644.

8. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. No 4. P. 1465–1472.
9. Galie N., Palazzini M., Leci E., Manes A. Current Therapeutic Approaches to Pulmonary Arterial Hypertension // *Rev. Esp. Cardiol.* 2010. Vol. 63. No 6. P. 708–724.
10. McNeil K., Dunning J. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (СТЕРН) // *Heart.* 2007. Vol. 93. P. 1152–1158.
11. Torbicki A. Pulmonary thromboembolic disease. Clinical management of acute and chronic disease // *Rev. Esp. Cardiol.* 2010. Vol. 63. No 7. P. 832–849.
12. Wittine L.M., Auger W.R. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2010. Vol. 12. No 2. P. 131–141.
13. Harrison A., Hatton N., Ryan J.J. The right ventricle under pressure: evaluating the adaptive and maladaptive changes in the right ventricle in pulmonary arterial hypertension using echocardiography (2013 Grover Conference series) // *Pulm Circ.* 2015. Vol. 5. No 1. P. 29–47.
14. Pinsky M.R. The right ventricle: interaction with the pulmonary circulation // *Crit. Care.* 2016. Vol. 20. No 8. P. 266–275.
15. Grapsa J., Dawson D., Nihoyannopoulos P. Assessment of right ventricular structure and function in pulmonary hypertension // *J. Cardiovasc. Ultrasound.* 2011. Vol. 19. No 3. P. 115–125.
16. Matthews J.C., McLaughlin V. Acute right ventricular failure in the setting of acute pulmonary embolism or chronic pulmonary hypertension: a detailed review of the pathophysiology, diagnosis, and management // *Curr. Cardiol. Rev.* 2008. Vol. 4. No 1. P. 49–59.
17. Naeije R., Brimiouille S., Dewachter L. Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series) // *Pulm Circ.* 2014. Vol. 4. No 3. P. 395–406.
18. Naeije R., Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. Rev.* 2014. Vol. 134. P. 476–487.
19. Walker L.A., Buttrick P.M. The right ventricle: biologic insights and response to disease: updated. // *Curr. Cardiol. Rev.* 2013. Vol. 9. No 1. P. 73–81.
20. Физиология и патофизиология легочных сосудов: пер. с англ. / ред. Е.К. Уэйр, Дж.Т. Ривс. М.: Медицина, 1995. 672 с. [Translated from: *Pulmonary vascular physiology and pathophysiology*. Edited by E.K. Weir, J.T. Reeves. Moscow: Medicine, 1995. 672 p.]
21. Евлахов В.И., Пуговкин А.П., Шалковская Л.Н., Рудакова Т.Л. Основы физиологии сердца: учебное пособие / под ред. А.П. Пуговкина. СПб.: СпецЛит, 2015. 335 с. [Evlakhov V.I., Pugovkin A.P., Shalkovskaya L.N., Rudakova T.L. *The Basic of the Physiology of the Heart*, Textbook. Editor A.P. Pugovkin. Saint-Petersburg: SpecLit, 2015. 335 p.]
22. Изаков В.Я., Мархасин В.С., Ясников Г.П., Белоусов В.С., Проценко Ю.Л. Введение в биомеханику пассивного миокарда. М.: Наука, 2000. 260 с. [Isakov V.Ya., Marchasin V.S., Yasnikov G.P., Belousov V.S., Procenko Yu.L. *The introduction in the biomechanics of the passive myocardium*. Moscow: Nauka, 2000. 260 p.]
23. Bellofiore A., Chesler N.C. Methods for measuring right ventricular function and hemodynamic coupling with the pulmonary vasculature // *Ann. Biomed. Eng.* 2013. Vol. 41. No 7. P. 1384–1398.
24. Borgdorff M.A., Dickinson M.G., Berger R.M., Bartelds B. Right ventricular failure due to chronic pressure load: What have we learned in animal models since the NIH working group statement? // *Heart Fail. Rev.* 2015. Vol. 20. No 4. P. 475–491.
25. Howard L.S., Grapsa J., Dawson D., Bellamy M., Chambers J.B., Masani N.D., Nihoyannopoulos P., Simon R. Gibbs J. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension: standard operating procedure // *Eur. Respir. Rev.* 2012. Vol. 125. P. 239–248.
26. Mahran Y., Schueler R., Weber M., Pizarro C., Nickenig G., Skowasch D., Hammerstingl C. Noninvasive model including right ventricular speckle tracking for the evaluation of pulmonary hypertension // *World Journ. Cardiol.* 2002. Vol. 8. № 8. P. 472–480.
27. Ristow B., Ali S., Ren X., Whooley M.A., Schiller N.B. Elevated pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography predicts hospitalization for heart failure and mortality in ambulatory stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 49. No 1. P. 43–49.
28. Гуляев Ю.В., Зайченко К.В. Электрокардиография сверхвысокого разрешения. Задачи. Проблемы. Перспективы // *Биомедицинская радиоэлектроника.* 2013. № 9. С. 5–15. [Gulyaev Yu.V., Zaytchenko K.V. The High-frequency Electrocardiography. The tasks. The problems. The perspectives, *Biomedical Electronics.* 2013. No 9. pp. 5–15.]

29. Новые методы электрокардиографии. Серия: Мир биологии и медицины / под ред. С.В. Грачева, Г.Г. Иванова, А.Л. Сыркина. М.: Техносфера, 2007. 552 с. [*The new methods of electrocardiography. Series: The world of biology and medicine. Edited by S.V. Grachev, G.G. Ivanov, A.L. Sirkin. Moscow: Technosphaera, 2007. 552 p.*]

30. *Norton G.R., Woodiwiss A.J., Gaasch W.H., Mela T., Chung E.S., Aurigemma G.P., Meyer T.E.* Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002. Vol. 39. № 4. P. 664–671.

Поступила в редакцию: 31.01.2017 г.

Контакт: *Евлахов Вадим Иванович, viespbbru@mail.ru*

### **Сведения об авторах:**

*Евлахов Вадим Иванович* — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией системного и регионарного кровообращения отдела физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; доцент кафедры нормальной физиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Раб. тел.: (812) 234-54-12, e-mail: [viespbbru@mail.ru](mailto:viespbbru@mail.ru);

*Поясов Илья Залманович* — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории системного и регионарного кровообращения отдела физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; профессор кафедры медицинской радиоэлектроники Санкт-Петербургского государственного университета аэрокосмического приборостроения, Санкт-Петербург, ул. Большая Морская, д. 67. Раб. тел.: (812) 234-93-17, e-mail: [ilroar@yandex.ru](mailto:ilroar@yandex.ru);

*Овсянников Владимир Иванович* — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории адаптивной регуляции висцеральных функций отдела физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Раб. тел.: (812) 234-93-17, e-mail: [vladovs@mail.ru](mailto:vladovs@mail.ru);

*Шайдаков Евгений Владимирович* — доктор медицинских наук, профессор, временно исполняющий обязанности директора ФГБНУ «ИЭМ», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12 Раб. тел. (812) 234-15-17, e-mail: [evgenyshaydakov@gmail.com](mailto:evgenyshaydakov@gmail.com).

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616-092.9+612.82

### РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ПЕПТИДНОГО АНТАГОНИСТА К РЕЦЕПТОРУ ОРЕКСИНОВ

И.В. Духовлинов, Н.А. Климов, Е.А. Федорова, Ю.В. Жеребцова, Е.А. Черняева, А.И. Орлов  
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

### DEVELOPMENT OF A MEDICINAL AGENT BASED ON THE PEPTIDE ANTAGONIST OF OREXIN RECEPTOR FOR SUPPRESSION OF ALCOHOL DEPENDENCE

I.V. Duhovlinov, N.A. Klimov, E.A. Fedorova, Yu.V. Zherebcova, E.A. Chernyaeva, A.I. Orlov  
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

**Цель исследования:** синтез гена, кодирующего сконструированный ранее искусственный белок анторекс — антагонист рецептора орексина OхR1, изучение его экспрессии в клетках *Escherichia coli* и разработка метода очистки данного белка из лизатов бактериальных клеток. Использовались методы химико-ферментативного синтеза ДНК, генетической инженерии, селекции и хроматографической очистки белков. **Результаты:** синтезирован ген, кодирующий белок анторекс, последовательно получены содержащая данный ген плазмидная ДНК рЕТ-antorex и штамм бактерий *Escherichia coli* BL21(рЕТ-antorex) — стабильный продуцент рекомбинантного белка анторекс, разработаны методы культивирования штамма-продуцента и хроматографической очистки белка анторекс с помощью обратнофазной и ионообменной хроматографии. Произведено культивирование полученного штамма-продуцента в ферментере объемом 10 литров. Нарботана опытная партия белка анторекс массой 480 мг с чистотой 97,5%. **Заключение:** разработанные методы продукции искусственного белка анторекс в бактериальных клетках и его очистки позволяют набирать данный белок для проведения доклинических и клинических испытаний.

**Ключевые слова:** рецептор орексина, антагонист, экспрессия в *Escherichia coli*, очистка белка.

The aims of the research were to synthesize gene, coding previously designed artificial protein antorex — the antagonist of orexins receptor OхR1, to explore it's expression in *Escherichia coli* cells and to develop the process of this protein purification from *Escherichia coli* cell lysates. Methods of chemical and enzymatic DNA synthesis, genetic engineering, selection and chromatography were used. The gene coding antorex protein was synthesized, the plasmid DNA рЕТ-antorex, containing this gene and *Escherichia coli* strain BL21(рЕТ-antorex) — the stable producer of recombinant protein antorex were obtained. Methods of *Escherichia coli* producer strain cultivation and antorex protein purification with the use of reverse-phase and ion-exchange chromatography was developed. Large-scale cultivation of producer strain was performed in 10L fermenter and the pilot lot of 480 mg of antorex protein with the purity of 97,5% was produced.

The developed methods lead to production and purification of antorex artificial protein for conducting pre-clinical and clinical trials.

**Key words:** orexin's receptor, antagonist, expression in *Escherichia coli*, protein purification.

**Введение.** Орексинами называется группа из двух нейропептидов: орексина А, длиной 33 аминокислоты, и орексина Б, длиной 28 аминокислот, которые синтезируются сравнительно небольшой популяцией клеток латерального гипоталамуса, чьи аксоны достигают практически всех регионов мозга. Известны два рецептора орексинов: ОхR1 и ОхR2. Орексин А имеет примерно одинаковую

аффинность к обоим рецепторам, в то время как орексин Б реагирует в основном с ОхR2 и в 5 раз слабее орексина А [1].

Основной функцией орексинов является поддержание состояния бодрствования. Эндогенная нехватка орексинов приводит к нарколепсии — заболеванию, характеризующемуся нарушениями циклов сна-бодрствования.

зультатам ЛАЛ-теста составило менее 0,016 ЕЭ/мг.

**Заключение.** Синтезирован ген, кодирующий антагонист рецептора орексина ОхR1 (анторекс), сконструирована плазмидная ДНК рЕТ-antorex, экспрессирующая данный белок, получен стабильный штамм бактерий *Escherichia coli* BL21(рЕТ-antorex) — продуцент рекомбинантного белка анторекс, разработаны методы культивирования штамма-продуцента

и хроматографической очистки белка анторекс. Для дальнейших исследований получена опытная партия белка анторекс массой 480 мг с чистотой 97,5%.

**Финансирование.** Данная работа выполнена в рамках ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», шифр «2013-2.5-14-N08-0002-007».

### Литература

1. Sakurai T. Reverse pharmacology of orexin: from an orphan GPCR to integrative physiology // *Regulatory peptides*. 2005. Vol. 126, No 1. P. 3–10.
2. DiLeone R.J., Georgescu D., Nestler E.J. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction // *Life Sci*. 2003. Vol. 73, No 6. P. 759–768.
3. Paneda C., Winsky-Sommerer R., Boutrel B., de Lecea L. The corticotropin-releasing factor hypocretin connection: implications in stress response and addiction // *Drug News Perspect*. 2005. Vol. 18, No 4. P. 250–255.
4. Harris G.C., Wimmer M., Aston J.G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking // *Nature*. 2005. Vol. 437, No 7058. P. 556–559.
5. Borgland S.L., Taha S.A., Sarti F., Fields H.L., Bonci A. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine // *Neuron*. 2006. Vol. 49, No 4. P. 589–601.
6. Pasumarthi R.K., Reznikov L.R., Fadel J. Activation of orexin neurons by acute nicotine // *Eur. J. Pharmacol*. 2006. Vol. 535, No 1–3. P. 172–176.
7. Narita M., Nagumo Y., Hashimoto S., Narita M., Khotib J., Miyatake M., Sakurai T., Yanagisawa M., Nakamachi T., Shioda S., Suzuki T. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine // *J. of Neurosci*. 2006. Vol. 26, No 2. P. 398–405.
8. Majumder K. Ligation-free gene synthesis by PCR: synthesis and mutagenesis at multiple loci of a chimeric gene encoding OmpA signal peptide and hirudin // *Gene*. 1992. Vol. 110, No 1. P. 89–94.
9. Laemmly U.K. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4 // *Nature*. 1970. Vol. 227. P. 680–685.
10. Studier F.W. Stable expression clones and auto-induction for protein production in *E. coli* // *Methods Mol Biol*. 2014. Vol. 1091, No 1. P. 17–32.

Поступила в редакцию: 08.04.2017 г.

Контакт: Климов Николай Анатольевич, [nklimov@mail.ru](mailto:nklimov@mail.ru)

### Сведения об авторах:

Духовлинов Илья Владимирович — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генной инженерии белков ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(921) 765-65-46, e-mail: [dukhovlinov@gmail.com](mailto:dukhovlinov@gmail.com);

Климов Николай Анатольевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией генной терапии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(964) 376-88-28, e-mail: [nklimov@mail.ru](mailto:nklimov@mail.ru)

Федорова Екатерина Алексеевна — научный сотрудник лаборатории генной инженерии белков, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(904)515-12-12, e-mail: [science.eaf@yandex.ru](mailto:science.eaf@yandex.ru);

Жеребцова Юлия Владиславовна — научный сотрудник лаборатории генной инженерии белков ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(921) 996-30-30, e-mail: [juliazh@yandex.ru](mailto:juliazh@yandex.ru);

Черняева Екатерина Николаевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории генной инженерии белков ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(911) 102-02-98, e-mail: [echernya@gmail.com](mailto:echernya@gmail.com);

Орлов Антон Иосифович — доктор химических наук, руководитель отдела молекулярной биотехнологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел. +7(911) 259-66-53, e-mail: [anton.orlov@mail.ru](mailto:anton.orlov@mail.ru).

УДК 616.28-008.14-08:615.847

## ВЛИЯНИЕ КОХЛЕАРНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ УШНОГО ШУМА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛУБОКИМ СНИЖЕНИЕМ СЛУХА И ГЛУХОТОЙ

Академик РАН Ю.К. Янов, А.А. Корнеев, Е.А. Левина, Е.Э. Серова, С.В. Левин, В.Е. Кузовков,  
С.В. Астащенко

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России,  
Санкт-Петербург, Россия

## INFLUENCE OF COCHLEAR IMPLANTATION OF THE DEGREE OF TINNITUS IN PATIENTS WITH PROFOUND HEARING LOSS AND DEAFNESS

Full member of the RAS Y.K. Yanov, A.A. Korneev, E.A. Levina, E.E. Serova, S.V. Levin, V.E. Kuzovkov,  
S.V. Astaschenko

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

© Коллектив авторов, 2017 г.

**Цель исследования:** изучение динамики ушного шума у пациентов после кохлеарной имплантации и оценка эффекта кохлеарной имплантации на выраженность ушного шума. **Материалы и методы исследования.** Проведен анализ результатов анкетирования 392 пациентов, выполнена оценка динамики изменений уровня шума у пациентов после кохлеарной имплантации на протяжении полугода в четыре этапа. **Результаты.** Согласно полученным результатам исследования, снижение уровня шума в ушах при использовании кохлеарного имплантата связано не столько с эффектом габитуации, как было принято считать ранее, а, вероятнее, с прямой электрической стимуляцией слухового нерва и акустической маскировкой. **Заключение.** Наблюдения обеспечивают доказательную базу для нового показания к применению кохлеарной имплантации в качестве эффективного лечения для пациентов с односторонней глухотой и выраженным ушным шумом. **Ключевые слова:** ушной шум, кохлеарная имплантация, реабилитация.

The aim of the study was to study the dynamics of tinnitus in patients after cochlear implantation and to assess the effect of cochlear implantation on the severity of tinnitus. The authors analyzed the results of the questionnaire of 392 patients, assessed the dynamics of changes in the degree tinnitus in patients after cochlear implantation during six months in four stages. The assumptions about the mechanisms of tinnitus reduction after cochlear implantation are made. **Conclusion.** According to the results of the study, a decrease in the level of noise in the ears with the use of a cochlear implant is associated not so much with the effect of habituation, as was generally assumed earlier, but, more likely, with direct electric stimulation of the auditory nerve and acoustic masking. These observations provide the evidence base for a new indication for cochlear implantation as an effective treatment for patients with unilateral deafness and pronounced tinnitus.

**Key words:** tinnitus, ear noise, cochlear implantation, rehabilitation.

**Введение.** Шум в ушах (УШ) в настоящее время представляет собой серьезную проблему в медицине, он приводит к значительному снижению качества жизни человека, препятствует или ограничивает его способности к бытовой, общественной и профессиональной деятельности [1, 2]. УШ имеет высокую распространенность и встречается у 10–15% взрослого населения, при этом в 1–3% случаев наблюдается тяжелая форма ушного шума [3, 4]. Для субъективной оценки ушного шума используются различные методы —

анкетирование и визуальные аналоговые шкалы, которые позволяют оценить выраженность УШ, сравнить его в процессе лечения и медицинской реабилитации больного [1–3].

В мире существует более 60 методов лечения ушного шума [1, 4, 5]. Так как УШ является не самостоятельным заболеванием, а симптомом, эти методы в первую очередь направлены на выявление и устранение (если это возможно) специфических причин возникновения шума [5–7]. Наиболее часто используются медикаментозная терапия,

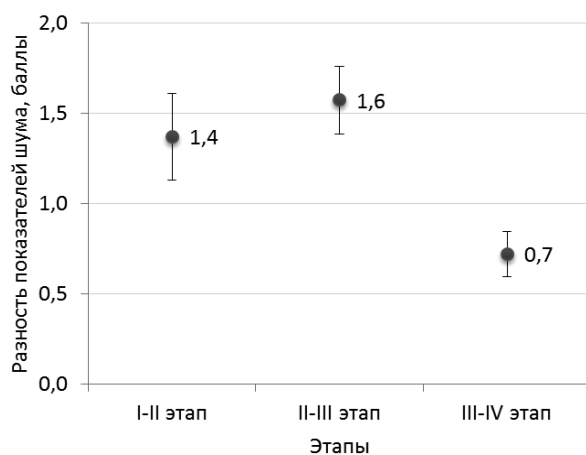


Рис. 3. Разность оценок уровня шума на каждом этапе, баллы.

Таблица  
Разность оценок уровня шума на каждом этапе, баллы

Этапы	Среднее значение (95% ДИ)	Медиана (квартили)
I–II	1,4 (1,1; 1,6)	1,0 (0,0–3,0)
II–III	1,6 (1,4; 1,8)	2,0 (0,0–3,0)
III–IV	0,7 (0,6; 0,8)	1,0 (0,0–2,0)

Изменения происходили на каждом этапе исследования. Пациенты отмечали снижение уровня шума после операции в основном на 1 балл, после подключения — на 2 балла и на последнем этапе еще на 1 балл. Дисперсия оценок уменьшалась на каждом из этапов.

Таким образом, наибольшее изменение происходило в течение первого месяца и уже после первого подключения составило в среднем 2,9 (2,7; 3,2) балла ( $Mn=3,0$  (2,0–4,0) балла), в последующие 6 месяцев — на 0,7 (0,6; 0,8) балла на последнем этапе ( $Mn=1,0$  (0,0–2,0) балла). Статистически значимое ( $p<0,05$ ) уменьшение шума в ушах от использования кохлеарного имплантата проявляется после первого подключения речевого процессора.

Уменьшение ушного шума после кохлеарной имплантации можно объяснить несколькими при-

чинами [5, 6, 7, 8, 17, 18]: эффект привыкания, эффект акустической маскировки, прямая стимуляция слухового нерва; реорганизация в слуховых зонах коры головного мозга.

Согласно полученным результатам исследования, снижение уровня шума в ушах при использовании кохлеарного импланта связано не столько с эффектом габитуации, как было принято считать ранее [6, 7, 17, 18], а, вероятнее, с прямой электрической стимуляцией слухового нерва и акустической маскировкой [5, 17, 19].

**Заключение.** Таким образом, по результатам исследования, кохлеарная имплантация оказывает статистически значимое ( $p<0,05$ ) влияние на выраженность патологического ушного шума у пациентов с глубоким снижением слуха и глухотой. Выявлено, что через 6 месяцев после первого включения речевого процессора у 86% пациентов УШ либо исчез (у 18% пациентов), либо уменьшился (у 68% пациентов). Значение субъективной оценки УШ в балах уменьшалось в течение всего наблюдения. Через 7 дней после имплантации средняя разность (изменение) УШ составила 1,4 (1,1; 1,6) балла, при первом подключении речевого процессора средняя разность УШ составила 1,6 (1,4; 1,8) балла, а через 6 месяцев после подключения средняя разность УШ составила 0,7 (0,6; 0,8) балла.

В среднем выборочные оценки УШ для всей группы пациентов снизились от начала исследования, т.е. до проведения кохлеарной имплантации, с 5,0 (4,9; 5,2) до 1,4 (1,3; 1,5) балла через 6 месяцев после первого подключения речевого процессора. Выраженный эффект от использования кохлеарного имплантата на снижение шума проявился в послеоперационном периоде и сразу после подключения речевого процессора.

Эти наблюдения обеспечивают доказательную базу для нового показания к применению кохлеарной имплантации в качестве эффективного лечения для пациентов с односторонней глухотой и выраженным ушным шумом [5, 7, 12, 17].

## Литература

1. Tyler R.C. Tinnitus treatment: Clinical Protocols. New York: Thieme Medical Publishers Inc, 2005. 240 p.
2. Морозова С.В., Павлюшина Е.М., Аксенова О.В. Шум в ушах: основные принципы диагностики и лечения // Consilium Medicum. (Прил.). 2006. № 10. С. 5–10. [Morozova S.V., Pavlyushina E.M., Aksenova O.V. Tinnitus: the basic principles of diagnosis and treatment, *Consilium Medicum. (Att.)*, 2006. No 10. pp. 5–10.]
3. Manchaiah V.K.C., Molander P., Runnberg J., Andersson G., Lunner T. The acceptance of hearing disability among adults experiencing hearing difficulties: a cross-sectional study // *BMJ Open*. 2014. Vol. 4 (1): e004066. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004066.

4. Солдатов И.Б., Маркин А.Я., Храппо Н.С. Шум в ушах как симптом патологии слуха. М.: Медицина, 1984. 231 с. [Soldatov I.B., Markin A.Ya., Храппо N.S. *Tinnitus as a symptom of the pathology of hearing*. Moscow: Medicine, 1984. 231 p.]

5. Левина Е.А., Левин С.В., Кузовков В.Е., Серова Е.Э., Астащенко С.В. Особенности ушного шума у пациентов с кохлеарным имплантом // Материалы XIX съезда оториноларингологов России, 2016. С. 312. [Levina E.A., Levin S.V., Kuzovkov V.E., Serova E.E., Astaschenko S.V. Features of ear noise in patients with cochlear implant, *Materials of the XIX Congress of Otorhinolaryngologists of Russia*, 2016. p. 312.]

6. Vallés-Varela H., Royo-Lopez J., Carmen-Sampüriz L., Sebastián-Cortés J.M., Alfonso-Collado I. The cochlear implant as a tinnitus treatment // *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2013. Vol. 64. P. 253–257. doi: 10.1016/j.otoeng.2013.08.013.

7. Van de Heyning P., Vermeire K., Diebl M., Nopp P., Anderson I., De Ridder D. Incapacitating unilateral tinnitus in single-sided deafness treated by cochlear implantation // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2008. Vol. 117, No 9. P. 645–652. doi: 10.1177/000348940811700903.

8. Servais J.J., Hurmann K., Wallhäusser-Franke E. Unilateral Cochlear Implantation Reduces Tinnitus Loudness in Bimodal Hearing: A Prospective Study // *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8 (60). P. 34–40. doi: 10.3389/fneur.2017.00060.

9. Vernon J.A., Meikle M.B. Masking devices and alprazolam treatment for tinnitus // *Otolaryngol. Clin. North Am.* 2003. Vol. 36, No 2. P. 307–320. doi: 10.1016/S0030-6665(02)00163-9.

10. Jastreboff P.J. 25 years of tinnitus retraining therapy // *HNO.* 2015. Vol. 63, № 4. P. 307–311. doi: 10.1007/s00106-014-2979-1.

11. McMillan G.P., Thielman E.J., Wypych K., Henry J.A. A Bayesian Perspective on Tinnitus Pitch Matching // *Ear Hear.* 2014. Vol. 35, No 6. P. 687–694. doi: 10.1097/AUD.000000000000081.

12. Левина Е.А., Левин С.В., Кузовков В.Е., Астащенко С.В., Сугарова С.Б. Односторонняя глухота: пути решения // *Consilium Medicum.* 2015. № 11. С. 99–102. [Levina E.A., Levin S.V., Kuzovkov V.E., Astaschenko S.V., Sugarova S.B. Unilateral deafness: solutions, *Consilium Medicum.* 2015. No 11. pp. 99–102.]

13. Левина Е.А. Сенсоневральная тугоухость — общие принципы медикаментозного подхода // *Consilium Medicum.* 2013. № 15 (11). С. 64–71. [Levina E.A. Sensorineural hearing loss — general principles of the drug approach, *Consilium Medicum.* 2013. No 15 (11). pp. 64–71.]

14. Кузовков В.Е., Янов Ю.К., Левин С.В. Аномалии развития внутреннего уха и кохлеарная имплантация // *Рос. оторинолар.* 2009. № 2. С. 102–107. [Kuzovkov V.E., Yanov Y.K., Levin S.V. Anomalies in the development of the inner ear and cochlear implantation, *Ros. otorinolar.* 2009. No 2. pp. 102–107.]

15. Королева И.В. Реабилитация глухих детей и взрослых после кохлеарной и стволомозговой имплантации. СПб: КАРО, 2016. 872 с. [Koroleva I. V. *Rehabilitation of deaf children and adults after cochlear and brain stem implantation*. Saint-Petersburg: KARO, 2016. 872 p.]

16. Bortz J. *Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin: Springer-Verlag, 1993. 137 p.

17. Arts R.A., George E.L., Janssen M., Griessner A., Zierhofer C., Stokroos R.J. Tinnitus Suppression by Intracochlear Electrical Stimulation in Single Sided Deafness — A Prospective Clinical Trial: Follow-Up // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, No 4: e0153131. doi: 10.1371/journal.pone.0153131.

18. Olze H., Knopke S., Gräbel S., Szczepek A.J. Rapid positive influence of cochlear implantation on the quality of life in adults 70 years and older // *Ear Hear.* 2016. Vol. 37, N 6. P. 402–408. doi: 10.1097/AUD.0000000000000341.

19. Stelzig Y., Jacob R., Mueller J.J. Preliminary speech recognition results after cochlear implantation in patients with unilateral hearing loss: a case series // *J. Med. Case Report.* 2011. Vol. 5. P. 343. doi: 10.1186/1752-1947-5-343.

Поступила в редакцию: 29.05.2017 г.

Контакт: Янов Юрий Константинович, 3162256@mail.ru

#### Сведения об авторах:

Янов Юрий Константинович — заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел.: +7 (812) 316-22-56, e-mail: 3162256@mail.ru;



*Корнеев Алексей Александрович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией информатики и статистики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел.: +7 (812) 595-74-48, e-mail: korneev@yandex.ru;

*Левина Елена Алексеевна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел.: +7 (812) 495-36-71, e-mail: xramoval@gmail.com;

*Серова Елена Эмильевна* — инженер лаборатории информатики и статистики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел. +7 (911) 996-08-89, e-mail: vyazemskaya.elena@gmail.com;

*Левин Сергей Владимирович* — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела диагностики и реабилитации нарушений слуха Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел. +7 (812) 495-36-71, e-mail: megalor@gmail.com;

*Кузовков Владислав Евгеньевич* — доктор медицинских наук, заведующий отделом диагностики и реабилитации нарушений слуха Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел. +7 (812) 317-84-42, e-mail: v\_kuzovkov@mail.ru;

*Астащенко Светлана Витальевна* — доктор медицинских наук, заведующий хирургическим отделением для взрослых Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи. 190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9; тел.: +7 (812) 317-84-42, e-mail: docte@yandex.ru.

УДК 616.381-002:616.94

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАНКРЕАТИЧЕСКИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

*<sup>1</sup>Член-корреспондент РАН П.Н. Ромащенко, <sup>1</sup>академик РАН Н.А. Майстренко, <sup>2</sup>Р.В. Орлова,  
<sup>1</sup>М.В. Лысанюк*

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, с Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

## PREDICTION OF TREATMENT OUTCOMES GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS

*<sup>1</sup>Corresponding member of the RAS P.N. Romashchenko, <sup>1</sup>full member of the RAS*

*N.A. Maistrenko, <sup>2</sup>R.V. Orlova, <sup>1</sup>M.V. Lysanuk*

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель исследования: уточнить клинико-морфологические критерии прогноза исходов лечения гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей. Изучены результаты лечения 190 больных, среди которых нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы диагностированы у 84 (44,2%), различных отделов желудочно-кишечного тракта — у 89 (46,3%), метастатическое поражение печени без выявленной локализации первичной опухоли — у 17 (9,5%) больных. Установлено, что основными неблагоприятными прогностическими факторами течения заболевания являются: возраст пациента старше 60 лет, локализация опухоли в толстой кишке и поджелудочной железе, индекс пролиферативной активности (Ki-67) опухоли >10%, III–IV стадия онкологического процесса. Показано, что существенным фактором прогноза у больных генерализованными формами заболевания является возможность проведения комплексного лечения, позволившего увеличить медиану выживаемости больных нейроэндокринными опухолями в 2 раза и нейроэндокринными карциномами в 2,7 раза. Полученные данные свидетельствуют, что при наличии установленных клинико-морфологических критериев неблагоприятного прогноза нейроэндокринных опухолей целесообразно проведение более агрессивных вариантов лечения с целью улучшения отдаленных результатов лечения и качества жизни больных.

**Ключевые слова:** нейроэндокринные опухоли, критерии прогноза заболевания, комплексное лечение.

The aim of the study was to clarify clinical and morphological criteria for prediction of treatment outcomes gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Treatment results were analyzed in 190 patients with neuroendocrine tumors of the pancreas diagnosed in 84 (44,2%), various gastrointestinal tract — 89 (46,3%), liver metastases revealed no localization of primary tumor in 17 (9,5%) of patients. It was determined that the main adverse prognostic factors of the disease are: patient age older than 60 years, tumor localization in the colon and pancreas, the index of proliferative activity (Ki-67) tumor >10%, III-IV stage oncologic process. It is shown that significant prognostic factor in patients with generalized forms of the disease is the possibility of complex treatment allowed to increase the median survival of patients with neuroendocrine tumors 2 times and neuroendocrine carcinomas 2.7 times. The findings suggest that the presence of established clinical and morphological criteria of adverse prognosis of neuroendocrine tumors is advisable a more aggressive treatment option to improve long-term results of treatment and quality of life of patients.

**Key words:** neuroendocrine tumors, criteria for prediction of the disease, complex treatment.

**Введение.** Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой группу злокачественных новообразований, развивающихся из клеток диффузной эндокринной системы, характеризующихся широким спектром клинических проявлений, которые определяются локализацией опухоли, ее функциональной активностью и распространенностью онкологического процесса [1]. НЭО считаются относительно редкой патологией с заболеваемостью 4–6 случаев на 100 тыс. населения в год, составляющей менее 2% в структуре всех онкологических заболеваний человека [2]. Вместе с тем результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о повсеместном росте заболеваемости НЭО, частота выявления которых за последние три десятилетия увеличилась более чем в 5 раз [3]. НЭО могут развиваться в любых органах, где имеются нейроэндокринные клетки, однако в 75% случаев локализуются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и поджелудочной железе [4].

Пик заболеваемости НЭО приходится на возраст 50–60 лет, при этом у женщин данные новообразования встречаются несколько чаще, чем у мужчин [5]. Несмотря на синтез гормонов и биологически активных пептидов, в 60–80% случаев НЭО поджелудочной железы (ПЖ) являются нефункционирующими и не сопровождается развитием клинических эндокринных синдромов [6]. И поэтому их дифференциальная диагностика с аденокарциномой ПЖ в 30–50% случаев возможна только после морфологического исследования удаленной опухоли [7].

Карциноидный синдром развивается у 20–30% больных НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как правило, при опухолях тонкой кишки с обширным метастатическим поражением печени [8]. В связи с особенностями клинических проявлений, диагностика НЭО зачастую представляет существенные трудности и запаздывает на 5–7 лет [9]. Существующие объективные трудности диагностики НЭО приводят к выявлению заболевания на стадии генерализации у 50% больных, при этом применение доступного арсенала топических методов исследований не позволяет определить локализацию первичной опухоли в 13% случаев [3]. Несмотря на злокачественный характер, НЭО характеризуются более благоприятным течением заболевания в отличие от других опухолей аналогичных локализаций [10]. Вместе с тем НЭО представляют разнородную группу новообразований, включающую опухоли с различным потенциалом злокачественности и прогнозом течения заболевания [1]. Учитывая существующие клиничко-морфологические отличия гастроэнтеро-

панкреатических НЭО от других злокачественных новообразований, прогнозирование исходов заболевания имеет существенное практическое значение для индивидуализации лечебной тактики. Однако до сих пор общепризнанные критерии, позволяющие с высокой степенью достоверности спрогнозировать исход лечения гастроэнтеропанкреатических НЭО, отсутствуют.

**Материалы и методы исследования.** Изучены результаты лечения 190 больных гастроэнтеропанкреатическими НЭО. Опухоли ПЖ диагностированы у 84 (44,2%) пациентов, среди которых инсулиномы — у 40 (22,6%), нефункционирующие — у 32 (16,3%), гастриномы — у 9 (5,3%) больных соответственно. В структуре НЭО ЖКТ преобладали опухоли желудка, которые диагностированы у 49 (25,5%) пациентов. НЭО других отделов ЖКТ составили: тонкой кишки — у 25 (13,1%), червеобразного отростка — у 2 (1,1%), толстой кишки — у 7 (3,7%), прямой кишки — у 5 (2,6%) больных соответственно.

Отдельную группу составили 17 (9,5%) пациентов НЭО брюшной полости с метастатическим поражением печени, у которых доступными методами топической диагностики локализовать первичную опухоль не представилось возможным. Женщин было 116 (61,1%), мужчин — 74 (38,9%). Возраст больных варьировал от 22 до 86 лет и составил в среднем  $57,2 \pm 2,2$  года. Среди обследованных I стадия онкологического заболевания диагностирована у 43,7% больных, II стадия — у 15,8%, III стадия — у 12,1%, IV стадия — у 28,4% обследованных соответственно. Результаты морфологического исследования позволили установить наличие НЭО G-1 — у 39,8%, НЭО G-2 — у 46,9%, НЭО G-3 — у 13,3% больных соответственно (табл. 1).

Обследование больных НЭО включало оценку клинических проявлений заболевания, выполнение лабораторных исследований, применение лучевых и эндоскопических методов топической диагностики, направленных на выявление опухоли и оценку распространенности онкологического процесса [11, 12]. Критерием включения в исследование было морфологическое подтверждение нейроэндокринного характера новообразования желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы в результате исследования биоптатов первичной опухоли и метастатических очагов печени при невыявленной локализации первичного опухолевого очага [5].

Нефункционирующие НЭО ПЖ, как правило, выявляли при обследовании по поводу абдоминального болевого синдрома, диспепсических нарушений, либо они были «случайной» находкой при инструментальном обследовании. Оценка клинических проявлений заболевания у пациентов инсулиномой

характер метастатического поражения, наряду с индексом Ki-67, является важным прогностическим фактором и должен учитываться при определении тактики лечения больных, что также подтверждают результаты других исследований [50, 51].

Существенным фактором прогноза НЭО является возможность проведения пациентам комплексного лечения, что особенно актуально у больных распространенными формами заболевания. Проведение комплексного лечения, включающего сочетание различных вариантов хирургического лечения и лекарственной терапии у больных метастатическими формами заболевания, позволило нам увеличить медиану выживаемости больных НЭО в 2 раза (с 24 до 48 мес) и НЭЖ в 2,7 раза (с 6,1 до 16,5 мес), что согласуется с результатами других исследователей. В частности, К.Е. Oberg, изучив результаты лечения больных НЭО, установил, что медиана выживаемости лечившихся в специализированном онкоэндокринологическом центре была достоверно больше по сравнению с теми пациентами, которые лечились в клиниках общего профиля, составив 117 и 33 мес соответственно [4]. Проведя изучение канцер-регистров 12 европейских стран Leraге и соавт. выявили, что выживаемость пациентов, получавших лечение в клиниках северной Европы, была достоверно лучше, чем у больных, лечившихся в клиниках Восточной Европы, составив 60,3% и 37,6% соответственно [18]. Полученные результаты исследования авторы объясняют различным уровнем медицинской помощи и возможностью проведения пациентам НЭО специализированного лечения в клиниках северной Европы.

В заключение необходимо отметить, что гастроэнтеропанкреатические НЭО представляют гетерогенную группу новообразований, включающую опухоли с различной локализацией, функ-

циональной активностью, потенциалом злокачественности, которые существенно различаются по клиническому течению и прогнозу. В этой связи прогноз течения заболевания не может быть достоверно оценен без учета всех клинико-морфологических особенностей НЭО. Несмотря на многообразие установленных критериев прогноза, решающее значение принадлежит морфологическим характеристикам НЭО. Проведенное нами исследование позволило установить, что критериями неблагоприятного прогноза исходов лечения НЭО являются: возраст пациента старше 60 лет, локализация опухоли в толстой кишке и ПЖ, индекс Ki-67 опухоли >10%, III–IV стадия онкологического процесса. Необходимо подчеркнуть, что без детализации прогностических критериев и оценки их статистической достоверности невозможно говорить о реальном прогнозе течения заболевания у больных НЭО. Немаловажное значение в определении прогноза течения НЭО принадлежит возможности проведения пациентам исчерпывающего лечения, что является особенно актуальным у больных генерализованными формами заболевания. Полученные нами данные подтверждают, что лечение генерализованных НЭО в специализированном медицинском центре позволяет достоверно улучшить показатели выживаемости. Учитывая установленные клинико-морфологические критерии прогноза в случаях их сочетания, по крайней мере, одного из клинических и морфологических критериев, представляется целесообразным проведение более агрессивных вариантов лечения с целью улучшения отдаленных результатов лечения больных НЭО. Вместе с тем необходимы дополнительные, основанные на большем числе пациентов, исследования для этапной оценки и уточнения предложенных критериев с целью улучшения результатов лечения и качества жизни пациентов.

### Литература

1. Modlin I.M., Moss S.F., Chung D.C., Jensen R.T., Snyderwine E. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 100. No 18. P. 1282–1289.
2. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A., de Herder W.W., Valk G.D. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature // *Endocrine-Related Cancer.* 2014. Vol. 21. No 3. P. 153–163.
3. Yao J.C., Hassan M., Phan A., Dagohoy C., Leary C., Mares J.E., Adalla E.K., Fleming J.B., Vauthey J.-N., Rashid A., Evans D.B. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. No 18. P. 3063–3072.
4. Oberg K.E. Gastrointestinal neuroendocrine tumors // *Annals of oncology.* 2010. Vol. 21 (Suppl. 7). P. 72–80.
5. Kloppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Endocrine-Related Cancer.* 2011. Vol. 18. P. 1–16.

6. Lawrence B., Gustafsson B.I., Chan A., Svejda B., Kidd M., Modlin I.M. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2011. Vol. 40. P. 1–18.
7. Niederle M.B., Niederle B.N. Diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current data on a prospectively collected, retrospectively analyzed clinical multicenter investigation // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. P. 602–613.
8. Frilling A., Akerstrom G., Falconi M., Pavel M., Ramos J., Kidd M., Modlin I.M. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape // *Endocrine-Related Cancer.* 2012. Vol. 19. P. 163–185.
9. Vinik A.I., Woltering E.A., Warner R.P., Caplin M., O'Dorisio T.M., Wiseman G.A., Coppola D., Go V.W. NANETS Consensus Guidelines for the Diagnosis of Neuroendocrine Tumor // *Pancreas.* 2010. Vol. 39. No 6. P. 713–734.
10. Rindi G., Falconi M., Klersy C., Albarello L., Boninsegna L., Buchler M. W., Capella C., Caplin M., Couvelard A., Doglioni C., Delle Fave G., Fischer L., Fusai G., de Herder W.W., Jann H., Komminoth P., de Krijger R.R., La Rosa S., Luong T.V., Pape U., Perren A., Ruzsniwski P., Scarpa A., Schmitt A., Solcia E., Wiedenmann B. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: results from a large international cohort study // *JNCI.* 2012. Vol. 104. No 10. P. 764–777.
11. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: проблемы и пути решения // *Доктор.Ру.* 2014. Т. 100, ц 12. С. 62–68 [Maistrenko N.A. Romashchenko P.N., Lisanyuk M.V. Neuroendocrine tumors of the pancreas: problems and solutions, *Doctor. Ru.* 2014. Vol. 100. No 12. pp. 62–68].
12. Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Фоминых Е.В., Кондрашин С.А., Парнова В.А., Васильев И.А., Лежинский Д.В. Эволюция алгоритма топической диагностики гормонально-активных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Анн. хирург. гепатол.* 2016. Т. 21, ц 1. С. 21–27 [Egorov A.V., Musaev G.H., Fominykh E.V., Kondrashin S.A., Parnova V.A., Vasiliev I.A., Lesinski D.V. Evolution algorithm for diagnostic localization of hormone-active neuroendocrine tumors of the pancreas, *Ann. surgeon. hepatol.* 2016. Vol. 21. No 1. pp. 21–27].
13. Майстренко Н.А., Ромащенко П.Н., Лысанюк М.В. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта // *Анн. хирург. гепатол.* 2016. Т. 21, No 1. С. 13–20 [Maistrenko N.A. Romashchenko P.N., Lisanyuk M.V. Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and the gastrointestinal tract, *Ann. surgeon. hepatol.* 2016. Vol. 21. No 1. pp. 13–20].
14. Bosman F., Carneiro F., Hruban R., Theise N., eds. WHO Classification of tumours of the digestive system. France, Lyon, 2010. P. 13–14.
15. Klimstra D.S. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: essential elements for accurate diagnosis, classification, and staging // *Seminars in Oncology.* 2013. Vol. 40. No 1. P. 23–36.
16. Norlen O., Stalberg P., Oberg K., Eriksson J., Hedberg J., Hessman O., Janson E.T., Hellman P., Akerstrom G. Long-term results of surgery for small intestinal neuroendocrine tumors at a tertiary referral center // *World J. Surg.* 2012. Vol. 36. P. 1419–1431.
17. Lee L., Igarashi H., Fujimori N., Hijioka M. Long-term outcomes and prognostic factors in 78 Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine neoplasms: a single-center retrospective study // *Jap. J. Clinic. Oncol.* 2015. Vol. 45. No 12. P. 1131–1138.
18. Lepage C., Ciccolallo L., De Angelis R., Bouvier A.M., Faivre J., Gatta G. European disparities in malignant digestive endocrine tumours survival // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 126. P. 2928–2934.
19. Schimmack S., Svejda B., Lawrence B., Kidd M., Modlin I.M. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Langenbecks Arch. Surg.* 2011. Vol. 396. No 3. P. 273–298.
20. D'Haese J.G., Tosolini C., Ceyhan G.O., Kong B., Esposito I., Michalski C.W., Kleeff J. Update on surgical treatment of pancreatic neuroendocrine neoplasms // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. No 38. P. 13893–13898.
21. Panizza A., Edil B.H., Schulick R.D. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: an Update // *Indian J. Surg.* 2015. Vol. 77. No 5. P. 395–402.
22. Partelli S., Maurizi A., Tamburrino D., Baldoni A., A. Baldoni, Polenta V., Crippa S., Falconi M. A review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors // *European Journal of Endocrinology.* 2014. Vol. 171. No 4. P. 153–162.
23. Jann H., Roll S., Couvelard A., Hentic O., M. Pavel, J. Müller-Nordhorn, M. Koch, C. Röcken, Rindi G., Ruzsniwski P., Wiedenmann B., Pape U.-F. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome // *Cancer.* 2011. Vol. 117. No 15. P. 3332–3341.

24. *Ter-Minassian M., Chan J.A., Hooshmand S.M., Brais L.K., Daskalova A., Heafield R., Buchanan L., Qian Z.R., Fuchs C.S., Lin X., Christiani D.C., Kulke M.H.* Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database // *Endocrine-Related Cancer*. 2013. Vol. 20. P. 187–196.

25. *Yang P., Liu J., Lin D., Fu H., Chu J., Li F., Han G., Li Y., Fu W.* Clinical characteristics and prognostic analysis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm (GEP-NEN) // *Chinese-German J. Clin. Oncol*. 2014. Vol. 13. No 12. P. 578–583.

26. *Russolillo N., Vigano L., Razzore P., Langella S., Motta M., Bertuzzo F., Papotti M., Ferrero A.* Survival prognostic factors of gastro-enteric-pancreatic neuroendocrine tumors after primary tumor resection in a single tertiary center: comparison of gastro-enteric and pancreatic locations // *EJSO*. 2015. Vol. 41. No 6. P. 751–757.

27. *Jiao X., Li Y., Wang H., Liu S., Zhang D., Zhou Y.* Clinicopathological features and survival analysis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: a retrospective study in a single center of China // *Chin. J. Cancer Res*. 2015. Vol. 27. No 3. P. 258–266.

28. *Crippa S., Zerbi A., Boninsegna L., Capitanio V., Partelli S., Balzano G., Pederzoli P., Di Carlo V., Falconi M.* Surgical Management of Insulinomas. Short- and Long-term Outcomes After Enucleations and Pancreatic Resections // *Arch. Surg*. 2012. Vol. 147. No 3. P. 261–266.

29. *Tavcar I., Kikovic S., Bezmarevic M., Rusovic S., Perisic N., Mirkovic D., Kuzmic-Jankovic S., Dragovic T., Karajovic J., Sekulovic L., Hajdukovic Z.* A 60-year experience in the treatment of pancreatic insulinoma in the Military Medical Academy, Belgrade, Serbia // *Vojnosanit Pregl*. 2014. Vol. 71. No 3. P. 293–297.

30. *Moller J.E., Pellikka P.A., Bernheim A.M., Schaff H.V., Rubin J., Connolly H.M.* Prognosis of carcinoid heart disease analysis of 200 cases over two decades // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 3320–3327.

31. *Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F., Pavel M., Tsolakis A.V., Kidd M.* Chromogranin A — biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease // *Ann. Surg. Oncol*. 2010. Vol. 17. P. 2427–2443.

32. *Oberg K., Krenning E., Sundin A., Bodei L.* A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management // *Endocrine Connections*. 2016. Vol. 175. No 5. P. 174–187.

33. *Ekeblad S., Skogseid B., Dunder K., Oberg K., Eriksson B.* Prognostic Factors and Survival in 324 patients with pancreatic endocrine tumor treated at a single institution // *Clin. Cancer Res*. 2008. Vol. 14. No 23. P. 7798–7803.

34. *Arnold R., Wilke A., Rinke A., Mayer C.* Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors // *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2008. No 6. P. 820–827.

35. *Yao J.C., Pavel M., Phan A.T., Kulke M.H., Hoosen S., Peter J., Cherfi A., Uberg K.E.* Chromogranin A and neuron-specific enolase as prognostic markers in patients with advanced pNET treated with everolimus // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96. No 12. P. 3741–3749.

36. *Khan M.S., Kirkwood A., Tsigani T., Garcia-Hernandez J., Hartley J.A., Caplin M.E., Meyer T.* Circulating tumor cells as prognostic markers in neuroendocrine tumors // *J. Clin. Oncol*. 2013. Vol. 31. No 3. P. 365–372.

37. *Miller H.C., Drymoussis P., Flora R., Goldin R., Spalding D., Frilling A.* Role of Ki-67 Proliferation Index in the assessment of patients with neuroendocrine neoplasias regarding the stage of disease // *World J. Surg*. 2014. No 38. P. 1353–1361.

38. *Hentic O., Couvelard A., Rebours V., Zappa M., Dokmak S., Hammel P., Maire F., O'Toole D., Levy P., Sauvanet A., Ruszniewski P.* Ki-67 index, tumor differentiation, and extent of liver involvement are independent prognostic factors in patients with liver metastases of digestive endocrine carcinomas // *Endocrine-Related Cancer*. 2011. No 18. P. 51–59.

39. *Yamaguchi T., Fujimori T., Tomita S., Ichikawa K., Mitomi H., Ohno K., Shida Y., Kato H.* Clinical validation of the gastrointestinal NET grading system: Ki67 index criteria of the WHO 2010 classification is appropriate to predict metastasis or recurrence // *Diagn. Pathol*. 2013. Vol. 65. No 8 P. 1–7.

40. *Richards-Taylor S., Ewings S.M., Jaynes E., Tilley C., Ellis S.G., Armstrong T., Pearce N., Cave J.* The assessment of Ki-67 as a prognostic marker in neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Pathol*. 2016. Vol. 69. No 7. P. 612–618.

41. *Hauck L., Bitzer M., Malek N., Plentz R.R.* Subgroup analysis of patients with G2 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Scandinavian J. Gastroenterol*. 2016. No 51. P. 55–59.

42. *Caplin M.E., Pavel M., Cwikła J.B., Phan A.T.* Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors // *N. Engl. J. Med*. 2014. Vol. 371. P. 224–233.

43. Basturk O., Yang Z., Tang L.H., Hruban R.H. The high grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms // *Am. J. Surg. Pathol.* 2015. Vol. 39. No 5. P. 683–690.
44. Haugvik S.-P., Janson E.T., Osterlund P., Langer S.W. Surgical Treatment as a Principle for Patients with High-Grade Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma: A Nordic Multicenter Comparative Study // *Ann. Surg. Oncol.* 2016. No 23. P. 1721–1728.
45. Sorbye H., Welin S., Langer S.W., Vestermark L.W. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study // *Ann. Oncol.* 2013. No 24. P. 152–160.
46. Heetfeld M., Chougnat C.N., Olsen I.H., Rinke Borbath A., I., Crespo G., Barriuso J., Pavel M., O'Toole D., Walter T. Characteristics and treatment of patients with G3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms // *Endocrine-Related Cancer.* 2015. Vol. 22. No 4. P. 657–664.
47. Milione M., Maisonnette P., Spada F., Pellegrinelli A., Spaggiari P., Albarello L., Pisa E., Barberis M., Vanoli A., Buzzoni R., Pusceddu S., Concas L., Sessa F., Solcia E., Capella C., Fazio N., La Rosa S. The Clinicopathologic Heterogeneity of Grade 3 Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms: Morphological Differentiation and Proliferation Identify Different Prognostic Categories // *Neuroendocrinol.* 2017. Vol. 104. P. 85–93.
48. Fischer L., Bergmann F., Schimmack S., Hinz U., Prie S., Muller-Stich B.P., Werner J., Hackert T., Buchler M.W. Outcome of surgery for pancreatic neuroendocrine neoplasms // *BJS.* 2014. Vol. 101. P. 1405–1412.
49. Shiba S., Morizane C., Hiraoka N., Sasaki M., Koga F., Sakamoto Y., Kondo S., Ueno H., Ikeda M., Yamada T., Shimada K., Kosuge T., Okusaka T. Pancreatic neuroendocrine tumors: a single-center 20-year experience with 100 patients // *Pancreatol.* 2016. Vol. 16. No 1. P. 99–105.
50. Strosberg J.R., Cheema A., Weber J., Han G., Kvols L.K. Prognostic Validity of a Novel American Joint Committee on Cancer Staging Classification for Pancreatic Neuroendocrine Tumors // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. No 22. P. 3044–3049.
51. Janot M.S., Kersting S., Herzog T., Chromik A.M., Uhl W. Prognosis and Long-Term Survival after Operation in Patients with Pancreatic and Peripancreatic Neuroendocrine Tumors of a Single Center // *J. Pancreas (Online).* 2016. Vol. 17. No 2. P. 182–188.
52. Bertani E., Falconi M., Grana C., Botteri E., Chiappa A., Misitano P., Spada F., Ravizza D., Bazzoli B., Fazio N. Small intestinal neuroendocrine tumors with liver metastases and resection of the primary: prognostic factors for decision making // *International Journal of Surgery.* 2015. No 20. P. 58–64.
53. Panzuto F., Merola E., Rinzi M., Partelli S. Advanced digestive neuroendocrine tumors: metastatic pattern is an independent factor affecting clinical outcome // *Pancreas.* 2014. Vol. 43. No 2. P. 212–218.

Поступила в редакцию: 27.04.2017 г.

Контакт: Лысанюк Максим Викторович, [lysanjuk-maksim@rambler.ru](mailto:lysanjuk-maksim@rambler.ru).

#### Сведения об авторах:

Ромашченко Павел Николаевич — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель начальника кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: [romashchenko@rambler.ru](mailto:romashchenko@rambler.ru);

Майстренко Николай Анатольевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: [nik.m.47@mail.ru](mailto:nik.m.47@mail.ru);

Орлова Рашида Вахидовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: [orlova\\_rashida@mail.ru](mailto:orlova_rashida@mail.ru);

Лысанюк Максим Викторович — кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры факультетской хирургии им. С.П. Федорова ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия» им. С.М. Кирова» МО РФ. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: [lysanjuk-maksim@rambler.ru](mailto:lysanjuk-maksim@rambler.ru).

УДК 615.371.03:616.921.5-084.012.6

## МЫШИ КАК МОДЕЛЬ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ СТЕПЕНИ АТТЕНУАЦИИ ХОЛОДОАДАПТИРОВАННЫХ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА

<sup>1</sup>И.В. Киселева, <sup>1</sup>Е.В. Крутикова, <sup>1</sup>А.Р. Рекстин, <sup>2</sup>К.Л. Крышень, <sup>1</sup>Л.Г. Руденко

<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт доклинических исследований, Ленинградская область, Россия

## MOUSE MODEL FOR THE STUDY OF ATTENUATION OF COLD-ADAPTED INFLUENZA VIRUSES

<sup>1</sup>I.V. Kiseleva, <sup>1</sup>E.V. Krutikova, <sup>1</sup>A.R. Rekstin, <sup>2</sup>K.L. Kryshen, <sup>1</sup>L.G. Rudenko

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Institute of Pre-Clinical Research Ltd., Leningrad Region, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Выбор модельных животных играет важную роль в исследованиях, направленных на понимание механизмов аттенуации холодаадаптированных (ХА) вирусов гриппа. Хорьки широко используются для изучения патогенеза гриппозной инфекции и оценки аттенуации ХА живых гриппозных вакцин (ЖГВ). ХА доноры аттенуации ЖГВ отличаются между собой по числу и набору аттенуирующих мутаций, и, хотя все они аттенуированы для хорьков, на этой модели сложно оценить возможные различия в уровне их аттенуации. Целью исследования явился поиск модели, позволяющей выявить в системе *in vivo* тонкие различия в степени аттенуации ХА вирусов. Самок линейных мышей BALB/сi хорьков заражали интраназально «дикими» и ХА вирусами гриппа. Выделение вирусов из носовых ходов и/или легких зараженных животных проводили в развивающихся куриных эмбрионах. «Дикие» вирусы гриппа активно размножались в верхних (ВДП) и нижних (НДП) отделах респираторного тракта хорьков. ХА вакцинные штаммы и доноры аттенуации утратили способность к репликации в НДП при выраженной репродукции в ВДП. В отличие от хорьков, на мышинной модели более аттенуированные вирусы гриппа репродуцировались в НДП менее активно, чем менее аттенуированные варианты. Чем больше аттенуирован ХА вирус, что прежде всего определяется числом аттенуирующих мутаций, тем больше выражена редукция его инфекционной активности в легких мышей. Была установлена закономерность между степенью аттенуации ХА вирусов и выраженностью их репродукции в легких мышей. Это позволяет под иным углом взглянуть на мышей как модель для изучения вирусов гриппа и рекомендовать их для оценки уровня аттенуации ХА вирусов.

**Ключевые слова:** модельные животные для изучения гриппозной инфекции, мыши, хорьки, холодаадаптированные вирусы гриппа, живая гриппозная вакцина, аттенуация.

Animal models of influenza infection are crucial to understanding of mechanisms of attenuation of cold-adapted (*ca*) influenza viruses. Ferrets are a common model for study of pathogenesis of influenza infection and evaluation of attenuation of *ca* live influenza vaccine (LAIV). A number of *ca* master donor viruses (MDVs) for LAIV exist which are different by number and localization of attenuating mutations. All known MDVs are attenuated for ferrets. However, this animal model is not sufficient to estimate detailed differences in attenuation level of different MDVs. Objective of the study was to search for an animal model that allows revealing *in vivo* subtle differences in the level of attenuation of different MDVs. BALB/cfe male mice and female ferrets were inoculated intranasally with wild-type and *ca* influenza viruses. Virus isolation from nasal turbinated or nasal washes and/or lung tissue was performed in embryonated chicken eggs. Wild-type influenza viruses multiplied both in upper (URT) and lower (LRT) respiratory tract of ferrets. In contrast, *ca* LAIV strains and MDVs lost the ability to replicate in the LRT with a pronounced reproduction in URT. Unlike ferrets, on a mouse model, more attenuated influenza viruses reproduced in the LRT less actively than less attenuated variants. More attenuated *ca* viruses, which contain more attenuating mutations, demonstrated lower infectious titers in mice LRT compared to less attenuated viruses. A correlation between attenuation level of *ca* viruses and the severity of their reproduction in the mice lungs was established. This finding allows us to consider mice as a model for studying the level of attenuation of *ca* influenza viruses.

**Key words:** animal models for study of influenza, mice, ferrets, cold-adapted influenza viruses, live attenuated influenza vaccine, attenuation.



**Введение.** Заражение человека вирусом гриппа приводит к респираторному заболеванию, варьирующему по степени тяжести от субклинической инфекции до тяжелой формы первичной вирусной пневмонии, которая может закончиться летальным исходом. Модельные животные играют важную роль в исследованиях, направленных на понимание факторов и процессов, способствующих развитию заболевания. Кроме того, эти модели позволяют провести доклиническое тестирование противовирусных препаратов и вакцин, направленных на снижение заболеваемости и смертности среди населения.

Для изучения различных сторон проявления гриппозной инфекции и отбора лечебно-профилактических препаратов используются разнообразные модельные животные, такие как мыши, хорьки, морские свинки, хлопковые крысы, свиньи, хомяки, макаки [1–3] и даже аквариумные рыбки данио, которые в последние несколько лет активно используются для изучения иммунного ответа к гриппу и отбора противогриппозных химиопрепаратов [4, 5]. Каждая модель имеет свои уникальные преимущества и недостатки. Грамотное моделирование различных сторон проявления гриппозной инфекции на соответствующих чувствительных животных является залогом успеха.

Хорьки широко используются для изучения патогенеза гриппозной инфекции [2, 3, 6–9], трансмиссивности вируса гриппа [2, 3, 10] и, по требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [11], для доклинической характеристики потенциально пандемических гриппозных вакцин [12–19]. В экспериментальных научных исследованиях для изучения гриппозной инфекции повсеместно применяются мыши, хотя они и считаются менее удачной моделью [2, 3, 20].

Гриппозные вакцины являются основным инструментом профилактики гриппа. В последние годы значительно возрос интерес к живым холодадаптированным (ХА) реассортантным гриппозным вакцинам (ЖГВ). Большую роль в этом сыграла позиция ВОЗ, которая признала преимущества ЖГВ перед инактивированной гриппозной вакциной, особенно при наступлении пандемической ситуации [21, 22].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ для оценки аттенуирующих свойств ХА доноров аттенуации и реассортантных вакцинных штаммов ЖГВ, подготовленных на их основе, проводится комплексное исследование, включающее в себя определение температурочувствительности репродукции, холодадаптированности и эксперименты на животных, призванные продемонстрировать аттенуирующие свойства исследуемых препаратов

[23]. Эти эксперименты включают в себя оценку безвредности, генетической и фенотипической стабильности изолятов после репликации ХА вируса в чувствительном организме, иммуногенности и протективности [12–19].

Традиционно доклинические исследования ХА штаммов проводятся на хорьках. Существующие ХА доноры аттенуации, используемые для подготовки коммерческой ЖГВ, обладают разным набором и разным числом аттенуирующих мутаций в генах, кодирующих внутренние белки [24–26]. Однако до настоящего времени не были изучены в экспериментах *in vivo* возможные различия в степени аттенуации ХА доноров живой гриппозной вакцины, обладающих разным числом аттенуирующих мутаций. Более того, на основании ограниченных экспериментов [27] можно предположить, что хорьки являются не самой подходящей моделью для такого рода исследований.

По этой причине в задачу настоящей работы вошел поиск альтернативной модели, позволяющей выявить в системе *in vivo* те тонкие различия в степени аттенуации ХА вирусов, которые невозможно оценить в экспериментах на хорьках.

**Материалы и методы исследования. Вирусы.** В работе использовали (1) «дикие» вирусы гриппа: А/Ленинград/134/57 (H2N2) (Лен/WT), А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), В/Lee/40, В/Брисбен/60/2008 (линия Виктория), В/Пхукет/3073/2013 (линия Ямагата); (2) холодадаптированные (ХА) доноры аттенуации: В/СССР/60/69 (В/60), В/Ленинград/14/17/55 (В/14), А/Ленинград/134/17/57 (H2N2) (Лен/17), А/Ленинград/134/47/57 (H2N2) (Лен/47) и (3) ХА реассортантные вакцинные штаммы для ЖГВ: А/17/Новая Каледония/99/145 (H1N1), В/60/Брисбен/2008/83, В/60/Пхукет/2013/26 из коллекции Отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева ФГБНУ «ИЭМ». Вирусы поддерживали в развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ).

**Животные.** Самки линейных мышей BALB/c в возрасте 6–8 недель массой 10–12 г и самки хорьков в возрасте 5–6 месяцев массой 0,8–1,0 кг. Животных заражали интраназально вирусами гриппа в дозе 5,0 lg ЭИД<sub>50</sub>/мл (мыши) и 6,0 lg ЭИД<sub>50</sub>/мл (мыши, хорьки) (1) под легким эфирным наркозом или путем охлаждения льдом (мыши) и (2) после внутримышечного введения кетамина либо ингаляционного наркоза препаратом изофлюран (хорьки).

**Выделение вирусов** из носовых ходов и/или легких зараженных животных проводилось в 10–11-дневных РКЭ. Эмбрионы заражали 10-кратными падающими разведениями суспензий

В результате наших исследований было показано, что мышей можно использовать для оценки уровня аттенуации ХА вирусов. Чем более аттенуирован ХА вирус, что определяется числом аттенуирующих мутаций в его внутренних генах, тем более выражена редукция его инфекционной активности в легких подопытных животных.

Отмеченное статистически достоверное снижение репликационной активности ХА вируса В/Ленинград/14/17/55 в легких мышей по сравнению с используемым в настоящее время донором аттенуации В/СССР/60/69 позволяет считать его перспективным кандидатом в доноры аттенуации живой гриппозной вакцины для самых маленьких детей.

### Литература

1. *Barnard D.L.* Animal models for the study of influenza pathogenesis and therapy // *Antiviral Res.* 2009. Vol. 82, No 2. P. 110–122.
2. *Bouvier N.M., Lowen A.C.* Animal models for influenza virus pathogenesis and transmission // *Viruses.* 2010. Vol. 2. P. 1530–1563.
3. *Oh D.Y., Hurt A.C.* Using the ferret as an animal model for investigating influenza antiviral effectiveness // *Front Microbiol.* 2016. Vol. 7, No 80. P. 1–12.
4. *Gabor K.A., Goody M.F., Mowel W.K., Breitbart M.E., Gratacap R.L., Witten P.E., Kim C.H.* Influenza A virus infection in zebrafish recapitulates mammalian infection and sensitivity to anti-influenza drug treatment // *Dis Model Mech.* 2014. Vol. 7, No 11. P. 1227–1237.
5. *Goody M.F., Sullivan C., Kim C.H.* Studying the immune response to human viral infections using zebrafish // *Dev Comp Immunol.* 2014. Vol. 46, No 1. P. 84–95.
6. *Matsuoka Y., Lamirande E.W., Subbarao K.* The ferret model for influenza // *Curr Protoc Microbiol.* 2009. Vol. 15G, No 2. DOI: 10.1002/9780471729259.
7. *Belser J.A., Katz J.M., Tumpey T.M.* The ferret as a model organism to study influenza A virus infection // *Dis Model Mech.* Vol. 4, No 5. P. 575–579.
8. *Thangavel R.R., Bouvier N.M.* Animal models for influenza virus pathogenesis, transmission, and immunology // *J. Immunol. Methods.* 2014. Vol. 410. P. 60–79.
9. *Enkirch T., von Messling V.* Ferret models of viral pathogenesis // *Virology.* 2015. Vol. 479–480. P. 259–270.
10. *Belser J.A., Eckert A.M., Tumpey T.M., Maines T.R.* Complexities in ferret influenza virus pathogenesis and transmission models // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016. Vol. 80, N 3. P. 733–744.
11. WHO Biosafety risk assessment and guidelines for the production and quality control of human influenza pandemic vaccines. In WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2005, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 941) // Электрон. дан. режим доступа URL: <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza/Annex%205%20human%20pandemic%20influenza.pdf> (дата обращения 01.05.2017).
12. *Palker T., Kiseleva I., Johnston K., Su Q., Toner T., Szymkowiak C., Kwan W.S., Rubin B., Petrukhin L., Wlochowski J., Monteiro J., Kraiouchkine N., DiStefano D., Rudenko L., Shaw A., Youil R.* Protective efficacy of intranasal cold-adapted influenza A/New Caledonia/20/99 (H1N1) vaccines comprised of egg- or cell culture-derived reassortants // *Virus Res.* 2004. Vol. 105, No 2. P. 183–194.
13. *Stittelaar K.J., Veldhuis Kroeze E.J., Rudenko L., Dhere R., Thirapakpoomanunt S., Kieny M.P., Osterhaus A.D.* Efficacy of live attenuated vaccines against 2009 pandemic H1N1 influenza in ferrets // *Vaccine.* 2011. Vol. 29, No 49. P. 9265–9270.
14. *De Jonge J., Isakova-Sivak I., van Dijken H., Spijkers S., Mouthaan J., de Jong R., Smolonogina T., Roholl P., Rudenko L.* H7N9 live attenuated influenza vaccine is highly immunogenic, prevents virus replication, and protects against severe bronchopneumonia in ferrets // *Mol Ther.* 2016. Vol. 24, No 5. P. 991–1002.
15. *Larionova N., Kiseleva I., Isakova-Sivak I., Rekestin A., Dubrovina I., Bazhenova E., Ross T.M., Swayne D., Gubareva L., Tsvetnitsky V., Fedorova E., Doroshenko E., Rudenko L.* Live attenuated influenza vaccines against highly pathogenic H5N1avian influenza: Development and preclinical characterization // *J. Vaccines Vaccin.* 2013. Vol. 4, No 8. DOI: 10.4172/2157–7560.1000208.
16. *Mann A.J., Noulin N., Catchpole A., Stittelaar K.J., de Waal L., Veldhuis Kroeze E.J., Hinchcliffe M., Smith A., Montomoli E., Piccirella S., Osterhaus A.D., Knight A., Oxford J.S., Lapini G., Cox R.,*

*Lambkin-Williams R.* Intranasal H5N1 vaccines, adjuvanted with chitosan derivatives, protect ferrets against highly pathogenic influenza intranasal and intratracheal challenge // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 5. e93761.

17. *Rekstin A., Desheva Y., Kiseleva I., Ross T., Swayne D., Rudenko L.* Live attenuated influenza H7N3 vaccine is safe, immunogenic and confers protection in animal models // *Open Microbiol J*. 2014. Vol. 8. P. 154–162.

18. *Isakova-Sivak I., de Jonge J., Smolonogina T., Rekstin A., van Amerongen G., van Dijken H., Mouthaan J., Roholl P., Kuznetsova V., Doroshenko E., Tsvetnitsky V., Rudenko L.* Development and pre-clinical evaluation of two LAIV strains against potentially pandemic H2N2 influenza virus // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No 7. e102339.

19. *Major D., Chichester J.A., Pathirana R.D., Guilfoyle K., Shoji Y., Guzman C.A., Yusibov V., Cox R.J.* Intranasal vaccination with a plant derived H5 HA vaccine protects mice and ferrets against highly pathogenic avian influenza virus challenge // *Hum Vaccin Immunother*. 2015. Vol. 11, No 5. P. 1235–1343.

20. *Matsuoka Y., Lamirande E.W., Subbarao K.* The ferret model for influenza // *Curr Protoc Microbiol*. 2009. 15G.3. DOI: 10.1002/9780471729259.mc15g03s13.

21. WHO. Global influenza pandemic action plan to increase vaccine supply. Geneva, Belgium. WHO/IVB/06.13. WHO/ODS/EPR/GIP/2006.1. 2006 // Электрон. дан. режим доступа URL: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_IVB\\_06.13\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_IVB_06.13_eng.pdf). [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_IVB\\_06.13\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_IVB_06.13_eng.pdf) (дата обращения 01.05.2017)

22. WHO. Global influenza preparedness plan. WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5. 2005 // Электрон. дан. режим доступа URL: [www.who.int/csr/resources/publications/influenza/en/WHO\\_CDS\\_CSR\\_GIP\\_2005\\_5.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/en/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf) (дата обращения 01.05.2017).

23. WHO Expert Committee on Biological Standardization. 60<sup>th</sup> report. Annex 4. WHO recommendations to assure the quality, safety and efficacy of influenza vaccines (human, live attenuated) for intranasal administration // Электрон. дан. режим доступа URL: [http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS\\_977\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/influenza/TRS_977_Annex_4.pdf?ua=1) (дата обращения 01.05.2017).

24. *Klimov A.I., Cox N.J., Yotov W.V., Rocha E., Alexandrova G.I., Kendal A.P.* Sequence changes in the live attenuated, cold-adapted variants of influenza A/Leningrad/134/57 (H2N2) virus // *Virology*. 1992. Vol. 186, No 2. P. 795–797.

25. *Isakova-Sivak I., Chen L.M., Matsuoka Y., Voeten J.T.M., Kiseleva I., Heldens J.G.M., Van den Bosch H., Klimov A., Rudenko L., Cox N.J., Donis R.O.* Genetic bases of the temperature-sensitive phenotype of a master donor virus used in live attenuated influenza vaccines: A/Leningrad/134/17/57 (H2N2) // *Virology*. 2011. Vol. 412, No 2. P. 297–305.

26. *Kiseleva I., Voeten J.T.M., Teley L.C.P., Larionova N., Drieszen van der Cruijssen S.K.M., Basten S.M.C., Heldens J.G.M., van den Bosch J.F., Rudenko L.* PB2 and PA genes control the expression of the temperature sensitive phenotype of cold-adapted B/USSR/60/69 influenza master donor virus // *J. Gen. Virol*. 2010. Vol. 91. P. 931–937.

27. *Klimov A.I., Kiseleva I.V., Alexandrova G.I., Cox N.J.* Genes coding for polymerase proteins are essential for attenuation of the cold-adapted A/Leningrad/134/17/57 (H2N2) influenza virus // *International Congress Series*. 2001. Vol. 1219. P. 955–959.

28. *Reed L.J., Muench H.* A simple method of estimating fifty per cent endpoints // *Amer J. Hyg*. 1938. Vol. 27. P. 493–497.

29. *Bhardwaj S., Gupta D.* Study of acute, sub acute and chronic toxicity test // *IJARPB*. 2012. Vol. 2, No 2. P. 103–129.

30. *Carolan A.L., Rockman S., Borg K., Guarnaccia T., Reading P., Mosse J., Kelso A., Barr L., Lauriea L.K.* Characterization of the localized immune response in the respiratory tract of ferrets following infection with influenza and B viruses // *J. Virol*. 2016. Vol. 90, No 6. P. 2838–2848.

31. *Schulman J.L., Kilbourne E.D.* Experimental transmission of influenza virus infection in mice. I. The period of transmissibility // *J. Exp. Med*. 1963. Vol. 118. P. 257–266.

32. *Schulman J.L., Kilbourne E.D.* Experimental transmission of influenza virus infection in mice. II. Some factors affecting the incidence of transmitted infection // *J. Exp. Med*. 1963. Vol. 118. P. 267–275.

33. *Schulman J.L.* Experimental transmission of influenza virus infection in mice III. Differing effects of immunity induced infection and by inactivated influenza virus vaccine on transmission of infection // *J. Exp. Med*. 1967. Vol. 125, No 3. P. 467–478.

34. Schulman J.L. Experimental transmission of influenza virus infection in mice IV. Relationship of transmissibility of different strains of virus and recovery of airborne virus in the environment of infector mice // *J. Exp. Med.* 1967. Vol. 125, No 3. P. 479–488.

35. Lowen A.C., Mubareka S., Tumpey T.M., Garcia-Sastre A., Palese P. The guinea pig as a transmission model for human influenza viruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. P. 9988–9992.

36. Lowen A.C., Steel J., Mubareka S., Carnero E., Garcia-Sastre A., Palese P. Blocking inter-host transmission of influenza virus by vaccination in the guinea pig model // *J. Virol.* 2009. Vol. 83. P. 2803–2818.

37. Григорьева Е.П., Дешева Ю.А., Дони́на С.А., Найхин А.Н., Рекстин А.Р., Баранцева И.Б., Завиткова Е.А., Москвичева Т.М., Жаворонков В.Г., Руденко Л.Г. Сравнительная оценка безвредности, иммуногенной активности и профилактической эффективности взрослого и детского вариантов живой гриппозной вакцины у школьников 7–14 лет при стандартных схемах введения. Вопросы вирусологии // *Вопросы вирусологии.* 2002. Т. 47, вып. 4. С. 24–27. [Grigorieva E.P., Desheva I., Donina S.A., Naikhin A.N., Rekstin A.R., Barantseva I.B. The comparative characteristics of the safety, immunogenic activity and prophylactic potency of the adult and children types of live influenza vaccine in schoolchildren aged 7–14 years, *Vopr. Virusol.* Vol. 47 (4). pp. 24–27.]

38. Дешева Ю.А., Данини Г.В., Григорьева Е.П., Дони́на С.А., Киселева И.В., Рекстин А.Р., Ермакова Л.А., Нацина В.К., Николаева В.М., Лонская Н.И., Епишина Г.А., Жаворонков В.Г., Дринецкий В.П., Ерофеева М.К., Найхин А.Н., Руденко Л.Г. Изучение безвредности, генетической стабильности и иммуногенности живой гриппозной вакцины для взрослых при вакцинации детей 3–6 лет // *Вопросы вирусологии.* 2002. Т. 47, вып. 4. С. 21–24. [Desheva Yu.A., Danini G.V., Grigor'eva E.P., Donina S.A., Kiseleva I.V., Rekstin A.R., Ermakova L.A., Natsina V.K., Nikolaeva V.M., Lonskaia N.I., El'shina G.A., Zhavoronkov V.G., Drinevskii V.P., Erofeeva M.K., Naikhin A.N., Rudenko L.G. The investigation of the safety, genetic stability and immunogenicity of live influenza vaccine for adults in vaccination of 3–6 years old children, *Vopr. Virusol.* 2002. Vol. 47 (4). pp. 21–24.]

39. Lu X., Edwards L.E., Desheva J.A., Nguyen D.C., Rekstin A., Stephenson I., Szretter K., Cox N.J., Rudenko L.G., Klimov A., Katz J.M. Cross-protective immunity in mice induced by live-attenuated or inactivated vaccines against highly pathogenic influenza A (H5N1) viruses // *Vaccine.* 2006. Vol. 24. P. 6588–6593.

40. Lu X., Tumpey T.M., Morken T., Zaki S.R., Cox N.J., Katz J.M. A mouse model for the evaluation of pathogenesis and immunity to influenza A (H5N1) viruses isolated from humans // *J. Virol.* 1999. Vol. 73, No 7. P. 5903–5911.

41. Chen J.R., Yua Y.H., Tsenga Y.C., Chianga W.L., Chianga M.F., Koa Y.A., Chiuu Y.K., Maa H.H., Wua C.Y., Jana J.T., Lina K.I., Maa C., Wonga C.H. Vaccination of monoglycosylated hemagglutinin induces cross-strain protection against influenza virus infections // *PNAS.* 2014. Vol. 111, No 7. P. 2471–2481.

42. Рекстин А.Р., Лу К., Катц Д., Руденко Л.Г. Особенности продукции ранних цитокинов *in vivo* после инфицирования вирусом гриппа А/Ленинград/134/57 (H2N2) и его холодоадаптированными аттенуированными вариантами // *Вопросы вирусологии.* 2006. Т. 51, Вып. 2. С. 27–30. [Rekstin A.R., Lu K., Kats D., Rudenko L.G. The specific features of *in vivo* production of early cytokines after infection with A/Leningrad/134/57 (H2N2) wide-type virus and cold-adapted attenuated vaccine viruses, *Vopr. Virusol.* 2006. Vol. 51 (2). pp. 27–30].

43. Middleton D., Rockman S., Pearse M., Barr I., Lowther S., Klippel J., Ryan D., Brown L. Evaluation of vaccines for H5N1 Influenza virus in ferrets reveals the potential for protective single-shot immunization // *J. Virol.* 2009. Vol. 83, No 15. P. 7770–7778.

44. Huang S.S.H., Banner D., Paquette S.G., Leon A.J., Kelvin A.A., Kelvin D.J. Pathogenic influenza B virus in the ferret model establishes lower respiratory tract infection // *J Gen Virol.* 2014. V. 95 P. 2127–2139.

45. Paquette S.G., Banner D., Huang S.S.H., Almansa R., Leon A., Xu L., Bartoszko J., Kelvin D.J., Kelvin A.A. Influenza transmission in the mother–infant dyad leads to severe disease, mammary gland infection, and pathogenesis by regulating host responses // *PLoS Pathog.* 2015. Vol. 11, No 10. e1005173.

46. Xu L., Bao L., Deng W., Zhu H., Chen T., Lv Q., Li F., Yuan J., Xiang Z., Gao K., Xu Y., Huang L., Li Y., Liu J., Yao Y., Yu P., Yong W., Wei Q., Zhang L., Qin C. The mouse and ferret models for studying the novel avian-origin human influenza A (H7N9) virus // *Virol J.* 2013. Vol. 10. P. 253.

47. Broadbent A.J., Santos C.P., Anafu A., Wimmer E., Mueller S., Subbarao K. Evaluation of the attenuation, immunogenicity, and efficacy of a live virus vaccine generated by codon-pair bias de-optimization of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus, in ferrets // *Vaccine.* 2016. Vol. 34, No 4. P. 563–570.

48. *Pascua P.N.Q., Marathe B.M., Burnham A.J., Vogel P., Webby R.J., Webster R.G., Govorkova E.A.* Competitive fitness of influenza B viruses possessing E119A and H274Y neuraminidase inhibitor resistance-associated substitutions in ferrets // *PLoS One*. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0159847.

49. *Russier M., Yang G., Marinova-Petkova A., Vogel P., Kaplan B.S., Webby R.J., Russell C.J.* H1N1 influenza viruses varying widely in hemagglutinin stability transmit efficiently from swine to swine and to ferrets // *PLoS Pathog.* 2017. Vol. 13, No 3. e1006276.

50. *Kim E.H., Park S.J., Kwon H.I., Kim S.M., Kim Y.I., Song M.S., Choi E.J., Pascua P.N.Q., Choi Y.K.* Mouse adaptation of influenza B virus increases replication in the upper respiratory tract and results in droplet transmissibility in ferrets. *Scientific Reports* // *Scientific Reports*. 2015. Vol. 5. P. 15940. DOI: 10.1038.

51. *Крутикова Е.В., Киселева И.В., Федорова Е.А., Дубровина И.А., Руденко Л.Г.* Холодоадаптированный вирус В/Ленинград/14/17/55 — альтернативный донор аттенуации живой гриппозной вакцины для детей младшего возраста // *Медицинский академический журнал*. 2016. Т. 16, вып. 4. С. 156–157. [Krutikova E.V., Kiseleva I.V., Fedorova E.A., Dubrovina I.A., Rudenko L.G. Cold-adapted B/Leningrad/14/17/57 influenza strain as a backup master donor virus for live attenuated influenza vaccine for young children, *Medical Academic Journal*. 2016. Vol. 16 (4). pp. 156–157.]

Поступила в редакцию: 18.05.2017 г.

Контакт: *Киселева Ирина Васильевна, irina.v.kiseleva@mail.ru*

#### **Сведения об авторах:**

*Киселева Ирина Васильевна* — доктор биологических наук, доцент, заведующая лабораторией вакцинных штаммов отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7(812) 234-68-60, e-mail: [irina.v.kiseleva@mail.ru](mailto:irina.v.kiseleva@mail.ru);

*Крутикова Елена Витальевна* — аспирант отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7(812) 234-42-92, e-mail: [krutikova.iem@mail.ru](mailto:krutikova.iem@mail.ru);

*Рекстин Андрей Роальдович* — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей вирусологии отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7(812) 234-42-92, e-mail: [arekstin@yandex.ru](mailto:arekstin@yandex.ru);

*Крышень Кирилл Леодидович* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ООО «Институт доклинических исследований», 188663, РФ, Ленинградская обл., г.п. Кузьмоловский, к. 245, тел.: +7(812) 603-24-32, 063-24-33, e-mail: [kryshen.kl@doclinika.ru](mailto:kryshen.kl@doclinika.ru);

*Руденко Лариса Георгиевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом вирусологии им. А.А. Смородинцева, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7(812) 234-92-14, e-mail: [vaccine@mail.ru](mailto:vaccine@mail.ru).

УДК 616.831.544

## НАКОПЛЕНИЕ БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИГЛУТАМИННУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ, В НЕЙРОНАХ КРАСНОГО ЯДРА ЧЕЛОВЕКА

*И.П. Григорьев, М.А. Сырцова, Е.Г. Сухорукова, О.В. Кирик, О.С. Алексеева*  
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

## ACCUMULATION OF POLYGLUTAMINE PROTEINS IN NEURONS OF THE HUMAN RED NUCLEUS

*I.P. Grigorev, M.A. Syrtsova, E.G. Sukhorukova, O.V. Kirik, O.S. Alekseeva*  
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Одним из признаков развивающегося нейродегенеративного процесса является внутриядерная концентрация белков, имеющих в составе полипептидной цепи полиглутаминную последовательность. Целью настоящего исследования было выявление таких белков и определение характера их распределения в нейронах красного ядра у людей, не страдавших нейродегенеративными заболеваниями. В работе были использованы фрагменты среднего мозга человека ( $n=7$ ). Полиглутаминную последовательность (poly-Q) выявляли иммуноцитохимически с помощью моноклональных мышинных антител (клон 1C2). Анализ полученных препаратов показал наличие слабой диффузной реакции структур клеточного ядра в большинстве клеток (как нервных, так и глиальных) красного ядра. При этом в крупных нейронах в двух из семи исследованных случаев реакция внутриядерных структур была диффузной, а в остальных пяти случаях в ядрах крупных нейронов определялись нечетко контурирующиеся иммунопозитивные скопления, которые всегда располагались вне ядрышка. Полученные данные свидетельствуют о том, что в ядрах нервных и глиальных клеток красного ядра может происходить накопление характерных для патологических структур полиглутамин-содержащих белков, не ассоциированное с нейродегенеративным процессом.

**Ключевые слова:** полиглутаминовая последовательность, красное ядро, человек.

One of typical features of neurodegeneration is intranuclear accumulation of proteins containing polyglutamine sequence in their polypeptide chain. The aim of the present study was to identify such proteins, and to determine their distribution in the neurons of the red nucleus in humans not suffered from neurodegenerative diseases. Fragments of the human midbrain were used in the study ( $n=7$ ). Polyglutamine sequence (poly-Q) in proteins was revealed using immunocytochemistry to monoclonal mouse antibody (clone 1C2). Analysis of the preparations revealed the presence of a weak diffuse reaction in the cell nucleus structures in most cells (both nerve and glial) of the red nucleus. In large neurons in two of the seven cases studied, the reaction of the intranuclear structures was diffuse, and in the other five cases, slightly contoured 1C2-immunopositive accumulations, always located outside of the nucleolus, were determined in the nucleus of large neurons. The obtained data suggest that the polyglutamine proteins typical for pathological structures can be accumulated in nucleus of nerve and glial cells of the red nucleus in humans without neurodegenerative pathology.

**Key words:** poly-Q, red nucleus, human.

**Введение.** Красное ядро у человека участвует в сложных сенсомоторных и когнитивных процессах, требующих сенсорного различения и контроля исполнения [1]. Характерной чертой этого нервного центра является способность его клеток накапливать негемовое железо [2], что понижает их устойчивость к окислительному стрессу. Одним

из признаков развивающегося нейродегенеративного процесса является внутриядерная концентрация белков, имеющих в составе полипептидной цепи полиглутаминную последовательность [3]. Так, накопление белков с повторяющимися полиглутаминовыми последовательностями наблюдается в нейронах различных областей центральной

была диффузной, а в остальных пяти случаях в ядрах крупных нейронов определялись нечетко контурирующиеся скопления иммунопозитивного материала, которые всегда располагались вне ядрышка (рисунок, а). В одном из исследованных случаев (возраст 47 лет) определялись цитоплазматические сетчатые структуры (рисунок, б), реакция части из которых была более интенсивной, чем у внутриядерных скоплений иммунопозитивного материала. Эти структуры имели форму глыбок и линейных фрагментов, переходящих из цитоплазмы перикариона в цитоплазму начальных сегментов отростков нейрона.

Селекция белков по аминокислотной последовательности в протеомной базе данных, в состав которых входят фрагменты poly-Q (более 30 аминокислотных остатков глутамина), показала, что в протеоме человека идентифицировано более 15 белков, содержащих такую последовательность. В этом списке присутствуют такие распространенные белки, как атаксин 2 (ataxin 2), ТАТА-бокс-связывающий протеин (ТАТА box binding protein), хантингтин (huntingtin) и другие.

Имеется большое число работ, в которых исследовались механизмы экспансии полиглутаминных последовательностей в полипептидной цепи и аккумуляции таких аномальных белков в нейронах при полиглутаминных нейродегенеративных заболеваниях, однако сведения о функциях полиглутаминных белков в норме ограничены. Показано, что полиглутаминные тракты могут стабилизировать белок-белковые взаимодействия [7] и участвуют в активации транскрипции (именно поэтому их экспансия может нарушать транскрипцию гена, что и наблюдается, например, в случае болезни Гентингтона) [8]. Имеются данные о функциях отдельных полиглутаминных белков, например, хантингтина, который, как было установлено, в нервных клетках участвует в транспорте белков из ядра в цитоплазму, регулирует транскрипцию генов, участвует в везикулярном транспорте, в том числе в синапсах и обладает выраженным антиапоптотическим действием [9], по-видимому, за счет ингибирования процессинга про-каспазы-9 [10].

В связи с ограниченностью данных о функциях полиглутаминных белков, выяснение их вну-

триклеточной локализации приобретает большую ценность, поскольку может способствовать выявлению неизвестных пока функций полиглутаминных белков.

Полученные данные свидетельствуют, что вне зависимости от возраста человека полиглутамин-содержащие белки присутствуют в невысокой концентрации в ядрах нервных и глиальных клеток красного ядра. Этот факт не является необычным, поскольку у человека, как свидетельствует анализ протеомных баз данных (NCBI Protein BLAST), полиглутаминные участки присутствуют в аминокислотной последовательности некоторых транскрипционных факторов и белков, связанных с ядерными рецепторами. Неожиданным явился факт присутствия в крупных нейронах большинства исследованных объектов локальных скоплений полиглутаминных белков, которые более характерны для патологических структур, выявляемых в ряде нейронов при врожденных атаксиях [3]. В одном из случаев (мужчина, 47 лет) наблюдались и крупные цитоплазматические скопления полиглутаминных белков. По форме и локализации данные скопления напоминают обнаруженные нами ранее цитоплазматические скопления нейроглобина в клетках Пуркинье мозжечка крысы в виде сгруппированных гранулярных линейных и кольцевых структур, которые присутствовали наряду с перикарионом и в начальных сегментах дендритных стволов [11]. Однако нейроглобин не входит в число ранее выявленных белков в составе которых присутствует последовательность poly-Q. Ранее нами было высказано предположение, что цитоплазматическая сеть, состоящая из нейроглобина, связана с митохондриями нейронов [12]. Не исключено, что аналогичная связь с митохондриями имеется и у полиглутаминных белков нейронов красного ядра.

Таким образом, в нервных клетках красного ядра человека может происходить накопление полиглутамин-содержащих белков, не ассоциированное с нейродегенеративным процессом. Вопрос о том, какие это белки, требует дальнейших исследований с использованием методов протеомного анализа.

### Литература

1. Habas C., Guillevin R., Abanou A. In vivo structural and functional imaging of the human rubral and inferior olivary nuclei: a mini-review // *Cerebellum*. 2010. Vol. 9, No 2. P. 167–173.
2. Dwork A.J., Schon E.A., Herbert J. Nonidentical distribution of transferrin and ferric iron in human brain // *Neurosci*. 1988. Vol. 27, No 1. P. 333–345.

3. Uchihara T., Fujigasaki H., Koyano S., Yagishita S., Iwabuchi K. Non-expanded polyglutamine proteins in intranuclear inclusions of hereditary ataxias-triple-labeling immunofluorescence study // *Acta Neuropathol.* 2001. Vol. 102, No 2. P. 149–152.

4. Blum E.S., Schwendeman A.R., Shaham S. PolyQ disease: misfiring of a developmental cell death program? // *Trends Cell Biol.* 2013. Vol. 23. P. 168–174.

5. Григорьев И.П., Коржевский Д.Э. Тельца Маринеско — внутриядерные включения дофаминергических нейронов // *Мед. акад. журн.* 2015. Т. 15, № 2. С. 28–34 [Grigorev I.P., Korzhevskii D.E. Marinesco bodies: intranuclear inclusion-bodies of dopaminergic neurons, *Med. Acad. Journal.* 2015. Vol. 15. No 2. pp. 28–34].

6. Korzhevskii D.E., Sukhorukova E.G., Gilerovich E.G., Petrova E.S., Kirik O.V., Grigor`ev I.P. Advantages and disadvantages of zinc-ethanol-formaldehyde as a fixative for immunocytochemical studies and confocal laser microscopy // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2014. Vol. 44, No 5. P. 542–545.

7. Schaefer M.H., Wanker E.E., Andrade-Navarro M.A. Evolution and function of CAG/polyglutamine repeats in protein-protein interaction networks // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40, No 10. P. 4273–4287.

8. Freiman R.N., Tjian R. Neurodegeneration. A glutamine-rich trail leads to transcription factors // *Science.* 2002. Vol. 296, No 5576. P. 2149–2150.

9. Cattaneo E., Zuccato C., Tartari M. Normal huntingtin function: an alternative approach to Huntington's disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. Vol. 6, No 12. P. 919–930.

10. Rigamonti D., Sipione S., Goffredo D., Zuccato C., Fossale E., Cattaneo E. Huntingtin's neuroprotective activity occurs via inhibition of procaspase-9 processing // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. No 18. P. 14545–14548.

11. Korzhevskii D.E., Grigor`ev I.P., Kirik O.V., Alekseeva O.S. Neuroglobin distribution in the rat cerebellar Purkinje cells // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2015. Vol. 51, No 6. P. 517–519.

12. Kirik O.V., Grigorev I.P., Alekseeva O.S., Korzhevskii D.E. Three-Dimensional Organization of the Cytoplasmic Neuroglobin-Immunopositive Structures in the Rat Medulla Oblongata Neurons // *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2016. Vol. 10, No 4. P. 333–337.

Поступила в редакцию: 16.03.2017 г.

Контакт: Кирик Ольга Викторовна, [olga\\_kirik@mail.ru](mailto:olga_kirik@mail.ru); [iemmorphol@yandex.ru](mailto:iemmorphol@yandex.ru)

### Сведения об авторах:

Григорьев Игорь Павлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; тел. +7 (812) 234-24-38, [ipg-iem@yandex.ru](mailto:ipg-iem@yandex.ru);

Кирик Ольга Викторовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; [olga\\_kirik@mail.ru](mailto:olga_kirik@mail.ru); тел.: +7 (812) 234-24-38;

Сухорукова Елена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; тел.: +7(812) 234-24-38; e-mail: [len48@inbox.ru](mailto:len48@inbox.ru);

Сырцова Марина Александровна — лаборант-исследователь отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: [marina.syrzova@mail.ru](mailto:marina.syrzova@mail.ru); тел.: +7 (812) 234-24-38;

Алексева Ольга Сергеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБНУ «ИЭМ». Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12.



УДК 616-008.9

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

*<sup>1</sup>Н.Л. Гусева, <sup>2</sup>И.А. Святогор*<sup>1</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

## FEATURES OF THE CNS INFRINGEMENTS AT THE IDIOPATHIC HYPERTENSIA AT MEN AND WOMEN

*<sup>1</sup>N.L. Guseva, <sup>2</sup>I.A. Svyatogor*<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Pavlov Institute of Physiology RAS, St. Petersburg, Russia

© Н.Л. Гусева, И.А. Святогор, 2017 г.

Цель исследования: оценить особенности функционального состояния ЦНС мужчин и женщин, страдающих артериальной гипертензией, по параметрам биоэлектрической активности мозга (БЭА). Всего обследован 136 человек — 67 мужчин в возрасте от 38 до 87 лет и 69 женщин в возрасте от 48 до 86 лет. Запись БЭА осуществлялась на 21-канальном энцефалографе в состоянии покоя и при воздействии функциональных нагрузок — ритмической фотостимуляции и гипервентиляции. Полученные данные позволяют полагать, что у мужчин заболевание в большей степени связано с атеросклерозом сосудов головного мозга, что приводит к гипоксии мозга, снижая возбудимость и лабильность корковых нейронов; у большинства женщин, наоборот, заболевание может быть обусловлено возбудимостью симпатических структур нервной системы в результате дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, что проявляется выраженной реакцией раздражения корковых нейронов.

**Ключевые слова:** электроэнцефалограмма, артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, ЭЭГ, центральная нервная система, атеросклероз.

Study objective: to estimate features of the functional condition of the central nervous system of patients with arterial hypertension by background and jet patterns of a brain bioelectric activity. In total 136 persons were examined, from them 67 men aged from 38 up to 87 years and 69 women aged from 48 up to 86 years, record brain bioelectric activity was carried out by the 21-channel encephalograph at rest and at influence of the functional loadings — a rhythmic photostimulation and hyperventilation. The obtained data allow to believe that at men the disease is more bound to an atherosclerosis of a brain vessels that leads to a brain hypoxia, reducing excitability and lability of cortical neurons; at most of women, on the contrary, the disease can be caused by excitability of sympathetic structures of nervous system as a result of degenerative and dystrophic diseases of a backbone that is shown by the expressed reaction of cortical neurons irritation.

**Key words:** electroencephalogram, EEG, arterial hypertension, idiopathic hypertension, central nervous system, atherosclerosis.

**Введение.** По данным Всемирной организации здравоохранения, артериальная гипертензия или гипертоническая болезнь (I10 по МКБ-10), одно из самых распространенных заболеваний в мире. Им страдает уже 1 млрд человек, и ежегодно от гипертензии погибает 9 млн человек [1]. В России по данным Минздрава РФ число страдающих повышенным кровяным давлением растет с каждым годом, в частности, с 2014 по

2015 г. оно увеличилось на 9% [2]. При этом по статистике распространенность гипертонии в мире примерно одинакова как среди мужчин, так и среди женщин. Причинами возникновения заболевания могут быть различные факторы, среди них: наследственность, недостаточная физическая активность, неправильное питание, неспособность справляться с стрессовыми ситуациями, злоупотребление алкоголем, курение и др.

заболеваний позвоночника, в частности, остеохондроза шейного отдела позвоночника [9–12], который был выявлен у большинства обследованных женщин (83%). Имеются данные о том, что дегенеративные изменения позвоночника в виде костных разрастаний оказывают непосредственное воздействие на нервно-сосудистые образования позвоночной артерии, сдавливая или раздражая симпатические сплетения и центры. Хроническое раздражение симпатических сплетений, учитывая свойство симпатической нервной системы к генерализованным реакциям, приводит к спазмированию позвоночной артерии и дисфункции центров, регулирующих сердечный ритм и артериальное давление [13–15]. Известно, что женщины чаще страдают заболеваниями позвоночника, чем мужчины, что косвенно подтвердили и наши исследования. Этот факт обусловлен физиологическими причинами: более слабым мышечным корсетом и относительно хрупким строением костной ткани (особенно после 50 лет) у женщин по сравнению с мужчинами [16, 17].

В то же время по данным многих исследований у мужчин чаще, чем у женщин выявляется атеросклероз сосудов, что может быть связано с несбалансированным питанием, избыточным весом, недостаточной физической активностью, курением

и злоупотреблением алкоголем, а также склонностью переносить соматические заболевания «на ногах». Острое нарушение мозгового кровообращения, которое чаще развивается у мужчин, во многом связано с тем, что они пренебрегают необходимой терапией при заболевании артериальной гипертензией, в отличие от женщин [18–20].

**Заключение.** На основании проведенных исследований можно полагать, что у мужчин артериальная гипертензия в большей степени связана с атеросклерозом сосудов головного мозга, что приводит к гипоксии мозга и изменяет функциональное состояние коры больших полушарий, снижая возбудимость и лабильность корковых нейронов. У женщин артериальная гипертензия больше связана с раздражением симпатических структур центральной нервной системы, вызванным дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и проявляющимся в ЭЭГ выраженным повышением процессов возбуждения. Однако, несмотря на то, что данные нейрофизиологического исследования мужчин и женщин с артериальной гипертензией имеют противоположный характер, последствия при отсутствии необходимой терапии могут быть одинаковыми — микроинсульт или острое нарушение мозгового кровообращения.

### Литература

1. World Health Organization [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/global\\_brief\\_hypertension](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/global_brief_hypertension) (дата обращения 18.05.2017)
2. Заболеваемость населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть 3. С. 67 [*Morbidity of the population of Russia in 2015. Statistical materials. Part 3. p. 67.*] <https://www.rosminzdrav.ru> (дата обращения 18.05.2017)
3. Нестерова Д.В. Гипертония. М.: РИПОЛ Классик, 2014. 150 с. [Nesterova D.V. *Hypertension*. Moscow: RIPOL Classic, 2014. 150 p.]
4. Юн В.Л., Гороховская Г.Н., Одиноц А.Г. Современный взгляд терапевта на гипертоническую болезнь с цереброваскулярными осложнениями: от ТИА до ишемического инсульта // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2015. No 1. С. 77–85 [Yun V.L., Gorokhovskaya G.N., Odinetz A.G. The modern view of the therapist on hypertension with cerebrovascular complications: from tia to ischemic stroke, *Vest. Neurol. Psych. and Neuro.* 2015. No 1. pp. 77–85.]
5. Аланичев А.Е., Гришаев С.Л., Черкашин Д.В., Святогор И.А., Гусева Н.Л., Боярская Е.М., Ефимов С.В., Макиев Р.Г., Шахнович П.Г., Ткаченко К.Н. Исследование функционального состояния центральной нервной системы по паттернам электроэнцефалограммы у больных с фибрилляцией предсердий // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2015. No 3 (51). С. 62–66 [Alanichev A.E., Ghishaev S.L., Cherkashin D.V., Svyatogor I.A., Guseva N.L., Boyarskaya E.M., Efimov S.V., Makiyev R.G., Shakhnovich P.G., Tkachenko K.N. Functional condition research of central nervous system on electroencephalogram patterns in patients with atrial fibrillation, *Vest. Ros. Voen. Med. Acad.* 2015. No 3 (15). pp. 62–66.]
6. Святогор И.А., Гусева Н.Л., Софронов Г.А. Аланичев А.Е., Боярская Е.М., Зуева Н.Г., Ефимов С.В. Оценка функционального состояния центральной нервной системы у пациентов с фибрилляцией предсердий по фоновым и реактивным паттернам ЭЭГ // Медицинский академический журнал. 2015. Т. 15, No 4. С. 39–45 [Svyatogor I.A., Guseva N.L., Sofronov G.A., Alanichev A.E., Boyarskaya E.M., Zueva N.G., Efimov S.V. Assessing CNS conditions in atrial fibrillation patients by background and reactive EEG patterns, *Med. Acad. J.* 2015. Vol. 15. No 4. pp. 39–45.]
7. Святогор И.А. Классификация ЭЭГ-паттернов и их нейрофизиологическая интерпретация при дезадаптационных расстройствах // Биологическая обратная связь. 2000. Т. II, No 3. С. 10–19.

[Svyatogor I.A. Classification of EEG patterns and their neurophysiological interpretation with maladaptive disorders, *Biol. Obr. Svyaz.* 2000. Vol. 2. No 3. pp. 10–19]

8. Святогор И.А., Моховикова И.А., Бекшаев С.С., Ноздрачев А.Д. Оценка нейрофизиологических механизмов дезадаптационных расстройств по паттернам ЭЭГ // Журнал ВНД, 2005. Т. 55, No 2. С. 164–174. [Svyatogor I.A., Mokhovichova I.A., Bekshaev S.S., Nozdachev A.D. EEG pattern as an instrument for evaluation of neurophysiological mechanisms underlying adaptation disorders, *J. VND.* 2005. Vol. 55. No 2. pp. 164–174.]

9. Святогор И.А., Гусева Н.Л. ЭЭГ-реакция усвоения ритма в норме и при нарушениях функционального состояния центрально нервной системы // Вестник клинической нейрофизиологии. 2014. No 1. С. 13–21. [Svyatogor I.A., Guseva N.L. EEG reaction of mastering rhythm in norm and at infringements of a functional condition of the central nervous system, *Bull. of Clin. Neurophys.* 2014. No 1 (1). pp. 13–21.]

10. 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. No 1 (21). С. 28–35 [Guseva N.L., Svyatogor I.A., Sofronov G.A., Odinak M.M. Relative analysis of an electroencephalogram of traumatic brain injury in the acute and remote phases, *Vest. Ros. Voен. Med. Acad.* 2008. No 1 (21). pp. 28–35.]

11. Гусева Н.Л., Святогор И.А., Софронов Г.А., Одинак М.М. Электроэнцефалографические корреляты нарушения гемодинамики при различных поражениях головного мозга // Медицинский академический журнал. 2010. Т. 10, No 3. С. 80–88. [Guseva N.L., Svyatogor I.A., Sofronov G.A., Odinak M.M. Electroencephalographic correlates of hemo-liquor-dynamics disturbances at various affection of a brain, *Med. Acad. J.* 2010. Vol. 10. No 3. pp. 80–88.]

12. Гусева Н.Л., Святогор И.А. Электроэнцефалографические корреляты внутричерепной гипертензии // Вестник клинической нейрофизиологии. 2014. No 2 (2). С. 32–40. [Guseva N.L., Svyatogor I.A. Electroencephalographic correlates of intracranial hypertension, *Bull. of Clin. Neurophys.* 2014. No 2 (2). pp. 32–40.]

13. Семке Г.В. Нестабильная гипертензия и шейный остеохондроз // Советская медицина. 1988. No 9. С. 62–64. [Semke G.V. Unstable hypertension and cervical osteochondrosis, *Sov. Med.* 1988. No 9. pp. 62–64.]

14. Тузлуков А.П. Роль шейного остеохондроза в клинике гипертонической болезни и особенности лечения гипертонической болезни при их сочетании: автореф. дис. ... канд. мед. наук. ВКНЦ. М., 1986. [Tuzlukov A.P. *The role of cervical degenerative disc disease at the clinic of hypertension and treatment of hypertension when combined.* Autoreferat k. m. n. VKNC, Moscow, 1986.]

15. Esler M., Ferrier C., Lambert G., Eisenhofer G., Cox H., Jennings G. Biochemical evidence of sympathetic hyperactivity in human hypertension // *Hypertension.* 1991. Apr. Vol. 17 (4 Suppl). P. 29–35.

16. <http://moypaspina.ru/bolezni/sheynnyu-osteohondroz-zhenshchin>.

17. Winzenrieth R., Dufour R., Pothuau L. et al. A retrospective case-control study assessing the role of trabecular bone score in postmenopausal Caucasian women with osteopenia: analyzing the odds of vertebral fracture // *Calif. Tissue Int.* 2010. Vol. 86. P. 104–109.

18. Суслина З.А., Танашиян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения // Атеротромбоз. 2009. No 2 (3). С. 60–67. [Suslina Z.A., Tanashan M.M., Lagoda O.V. Atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disease, *Atherotrom.* 2009. No 2 (3). pp. 60–67.]

19. Маревичев М.М., Жданов В.С., Галахов И.Е. Атеросклероз в зависимости от употребления алкоголя у практически здоровых мужчин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, No 6. С. 226. [Marevichev M.M., Zhdanov V.S., Galakhov I.E. Atherosclerosis, depending on alcohol consumption in healthy men, *Cardiovasc. Ter. and Profil.* 2009. Vol. 8. No 6. p. 226.]

20. Органов Р.Г. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Качество жизни. Медицина. 2003. Т. 2. С. 10–15 [Organov R.G. Risk factors and prevention of cardiovascular diseases, *Kach. Zhizni. Med.* 2003. Vol. 2. pp. 10–15.]

Поступила в редакцию: 4.05.2017 г.

Контакт: Гусева Надежда Леонидовна, [guseva\\_nad@mail.ru](mailto:guseva_nad@mail.ru)

#### Сведения об авторах:

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.: +7 (812) 234-09-25;

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.: +7 (812) 656-29-39, e-mail: [svyatogor372@yandex.ru](mailto:svyatogor372@yandex.ru).

УДК 616-009.7

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ И ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ МЕДЛЕННО-ВОЛНОВОГО КОЛЕБАНИЯ МИГАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА

<sup>1</sup>Р.А. Мавлютова, <sup>2</sup>Р.А. Якупов, <sup>1</sup>Л.Э. Рашитов, <sup>3</sup>С.В. Маклецов, <sup>1</sup>А.В. Захаров,  
<sup>1</sup>Ф.А. Хазипова, <sup>3</sup>М.Г. Барышкин

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия

<sup>3</sup>Казанский приволжский федеральный университет, г. Казань, Россия

## PHYSIOLOGICAL ASPECTS AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE LONG-WAVELENGTH COMPONENT OF THE BLINK REFLEX

<sup>1</sup>R.A. Mavlyutova, <sup>2</sup>R.A. Yakupov, <sup>1</sup>L.Z. Rashitov, <sup>3</sup>S.V. Makletsov, <sup>1</sup>A.V. Zakharov,  
<sup>1</sup>F.A. Hazipova, <sup>3</sup>M.G. Baryshkin

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia

<sup>3</sup>Kazan Volga Federal University, Kazan, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Целью исследования стало уточнение феноменологии электрофизиологического паттерна мигательного рефлекса. Мигательный рефлекс регистрировался с помощью электромиографа «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (г. Иваново): по стандартной методике стимулировалась первая ветвь тройничного нерва электрическим импульсом длительностью 100 мкс силой тока 30–80 мА. При регистрации медленно-положительной волны использовали функциональную пробу с открытием и закрытием глаз. Медленный дрейф изолинии при регистрации мигательного рефлекса отражает одну из сторон биоактивности круговой мышцы глаза. Изменчивость амплитуды МПВ иллюстрирует функциональную состоятельность надсегментарных модулирующих систем, экстрапирамидной в первую очередь. Целесообразно изучение изменчивости количественных характеристик МПВ при дезорганизации функциональной активности афферентной, вегетативной, экстрапирамидной систем головного мозга, а также мышечного рецепторного аппарата.

**Ключевые слова:** мигательный рефлекс, медленно-волновое колебание.

The aim was to clarify the phenomenology of electrophysiological pattern of blink reflex. Blink reflex was recorded by electromyography "Neuro-MEP" firm "Neurosoft": the standard procedure was stimulated by the first branch of the trigeminal nerve electrical pulse duration of 100 microseconds amperage of 30–80 mA. The functional test with opening and closing of eyes was used during registration. The slow drift of contours during the registration blink reflex represents one side of the bioactivity of the circular muscles of the eye. The variability of the amplitude of the long-wavelength component is a functional viability suprasegmental modulation systems, extrapyramidal first. It is advisable to study the variability of the long-wavelength component's characteristics in cases of the functional activity's disorganization of the afferent, vegetative and extrapyramidal cerebral systems, and the muscular receptor apparatus.

**Key words:** blink reflex, long-wavelength component.

**Введение.** Один из диагностических методов стимуляционной электромиографии — мигательный рефлекс (МР) — используется для оценки функциональной состоятельности афферентной и эфферентной частей олигосинаптического и полисинаптического рефлексов мимических мышц, а

также для оценки эффективности модулирующих влияний ретикулярной формации ствола мозга, надсегментарных регулирующих систем (пирамидной, экстрапирамидной).

**Цель исследования:** уточнение феноменологии электрофизиологического паттерна МР. В каче-

### Литература

1. *Крыжановский Г.Н.* Основы общей патофизиологии. М.: Мед. информ. агентство, 2011. 252 с. [Kryzhanovsky G.N. *Fundamentals of General pathophysiology*. Moscow: Med. inform. agentstvo, 2011. 252 p.]

2. *Общая физиология нервной системы* / под ред. П.Г. Костюка, Л.: Наука, 1979. 716 с. [*General physiology of the nervous system* / edited by P.G. Kostyuk. Leningrad: Science, 1979. 716 p.]

3. *Якупов Э.З., Кузнецова Е.А.* Клинические и электрофизиологические особенности хронических болевых синдромов области головы и шеи в возрастном аспекте // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2009. Т. XLI, вып. 3. [Yakupov E.Z., Kuznetsov E.A. Clinical and electrophysiological features of chronic pain syndromes of the head and neck in the age aspect, *Neurological Bulletin. Log them. V.M. Bekhterev*. 2009. Vol. XLI, vol. 3].

4. *Николаев С.Г.* Практикум по клинической электромиографии. Иваново, 2003. 264 с. [Nikolaev S.G. *Workshop on clinical electromyography*. Ivanovo, 2003. 264 p.]

5. *Кузнецова Е.А., Якупов Э.З.* Применение электрофизиологических методов исследования при двигательных и чувствительных нарушениях в области лица: учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Казань, 2011. 49 с. [Kuznetsov E.A., Yakupov E.Z. *Application of electrophysiological studies in motor and sensory disorders in the face: Textbook for students of postgraduate and additional professional education*. Kazan, 2011. 49 p.]

Поступила в редакцию: 20.02.2017 г.

Контакт: Якупов Радик Альбертович, г.а.yakupov@gmail.com

### Сведения об авторах:

*Якупов Радик Альбертович* — доктор медицинских наук, доцент, профессор, кафедра неврологии, рефлексотерапии и остеопатии, «Казанская государственная медицинская академия» филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 36, e-mail: г.а.yakupov@gmail.com;

*Рашитов Ленар Зулфарович* — доктор медицинских наук, доцент кафедра общей гигиены с курсом радиационной гигиены, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: rashitov\_lenar@mail.ru, тел.: +7 (917) 867-40-89;

*Маклецов Сергей Владиславович* — кандидат педагогических наук, доцент, каф. теории функций и приближений Института математики и механики им. Н.И. Лобачевского, ФГАОУ ВО «Казанский приволжский федеральный университет», 420008, Кремлевская, д. 18, e-mail: smak-80@yandex.ru, тел.: +7 (927) 673-00-53;

*Захаров Андрей Викторович* — кандидат биологических наук, ассистент, кафедра нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, Казанский федеральный университет, Научно-исследовательская лаборатория нейробиологии, ФГАОУ ВО «Казанский приволжский федеральный университет», 420008, Кремлевская, д. 18, e-mail: AnVZaharov@krfu.ru, тел.: +7 (906) 114.40-54;

*Хазипова Фариды Альбертовна* — аспирант кафедры общей гигиены с курсом радиационной гигиены, тел. +7 (917) 226-00-41, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: farida.hazipova@tatar.ru, тел.: +7 (917) 226-00-41;

*Мавлютова Регина Альбертовна* — студентка VI курса медико-биологического факультета, специальность «Медицинская биофизика» ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: sistercassi@gmail.com, тел.: +7 (986) 932-62-52;

*Барышкин Максим Глебович* — студент IV курса, Институт психологии и образования, специальность «Клиническая психология», ФГАОУ ВО «Казанский приволжский федеральный университет», Россия, 420008, Кремлевская, д. 18, e-mail: maximstrogov@gmail.com, тел.: +7 (906) 328-72-97.

УДК 616. 831-005

## КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

<sup>1</sup>И.В. Стафеева, член-корреспондент РАН <sup>1</sup>И.П. Дуданов, <sup>2</sup>И.А. Вознюк

<sup>1</sup>Петрозаводский государственный университет, г. Петрозаводск, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи  
им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

## CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CRITERIA OF EFFICIENCY OF CAROTID ENDARTERECTOMY – WITHIN THE ACUTE PERIOD OF THE ISHEMIC INSULT

<sup>1</sup>I.V. Stafeyeva, corresponding member of the RAS I.P. <sup>1</sup>Dudanov, <sup>2</sup>I.A. Voznyuk

<sup>1</sup>Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

<sup>2</sup>St. Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Изучена динамика спектральных показателей ЭЭГ и показателей соматосенсорных вызванных потенциалов у больных ишемическим атеротромботическим инсультом, которым в острейшем периоде была выполнена каротидная эндартерэктомия на стороне инфаркта мозга. В основу работы положены результаты обследования 54 пациентов — 44 (81%) мужчин и 10 (19%) женщин — с первым в анамнезе нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу с полушарной локализацией инфаркта и атеротромботическим вариантом развития инсульта при гемодинамически значимом поражении внутренней сонной артерии. Средний возраст пациентов составил 69,14±7,4 года. Всем пациентам в течение 2 недель от начала заболевания была выполнена каротидная эндартерэктомия. Суммарный балл по шкале NIHSS в 1-е сутки составил 12,4±2,7. Средняя величина стенозирующего поражения внутренней сонной артерии на стороне инфаркта составила 81,2±3,1. У 34 (62%) пациентов было двустороннее поражение сонных артерий: двустороннее поражение ВСА с контралатеральным стенозом средней степени (стеноз 61–74% просвета) — 31,2% (n=17), двустороннее поражение ВСА с контралатеральным стенозом низкой степени (стеноз менее 60% просвета) — 16,7% (n=9), двусторонний стеноз ВСА высокой степени — 14,8% (n=8). Средняя величина стеноза на противоположной стороне составила 64,6±2,6. Артериальная гипертензия отмечалась у 38 (70,4%) человек. Для регистрации ЭЭГ использовали 19-канальный цифровой электроэнцефалограф-нейрокартограф. Для количественной оценки спектра мощности использовали программу «Нейрокартограф». Проводился анализ монополярных отведений ЭЭГ с референтными ушными электродами. Исследование соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) выполняли на 4-канальном электронейромиографе с функциями исследования вызванных потенциалов мозга. У пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS, прооперированных в течение 2 недель после развития инсульта, было характерным уменьшение патологических изменений ЭЭГ в виде снижения мощности спектра медленноволновой активности к концу первой недели после операции. Наиболее выраженными эти изменения были в лобно-центральных и лобно-височных отделах обоих полушарий. К концу 3-й недели после операции, благодаря подключению компенсаторных механизмов, происходит нормализация основных показателей в виде снижения показателей латентности и увеличения амплитуды потенциала на стороне поражения.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, нейрофизиологические критерии, электроэнцефалография, вызванные потенциалы.

The dynamics of spectral indexes of the electroencephalography and indexes of somatosensory evoked potentials has been studied during the examination of people suffering with ischemic atherothrombotic insult; in the course of treatment of these patients in the most acute period the carotid endarterectomy on the side of the brain infarct has been performed. As a basis of the work results of examination of 54 patients have been taken which have the first stroke in their anamnesis, by the ischemic type with hemispheric location of the infarct and atherothrombotic variant of insult development in case of haemodynamically significant involvement of the internal carotid artery. In the course of treatment of all the patients within 2 weeks since the beginning of the disease the carotid endarterectomy has been performed. Among them there were 44 men (81%) and 10 women (19%). The average age of patients amounted to  $69,14 \pm 7,4$  years old. The total score in correspondence with the NIHSS scale during 1 day amounted to  $12,4 \pm 2,7$ . The average value of the constrictive involvement of the internal carotid artery on the side of the infarct amounted to  $81,2 \pm 3,1$ . 34 (62%) patients suffered with the bilateral involvement of carotid arteries: bilateral involvement of the internal carotid artery with the medium severity contralateral stenosis (the stenosis covered 61-74% of the lumen) – 31,2% (n=17), bilateral involvement of the internal carotid artery with the low severity contralateral stenosis (stenosis of less than 60% of the lumen) – 16,7% (n=9), at high severity bilateral stenosis of the internal carotid artery the percentage amounted to 14,8% (n=8). The average value of the stenosis on the opposite side amounted to  $64,6 \pm 2,6$ . The arterial hypertension was noted in the course of examination of 38 (70,4%) persons. For registration of the electroencephalography the 19-channel digital electroencephalographic and neurocartographic medical device was used. For the quantitative estimation of the power spectrum the neurocartographic device software („Neuro-cartographer“) was used. The analysis of monopolar derivations of electroencephalography was carried out with referential ear electrodes. The examination of somatosensory evoked potentials was carried out by using the 4-channel electrical neuro myograph medical device with functions of examination of evoked potentials of the brain. During the treatment of patients suffering with the medium severity neurological deficit in accordance with the NIHSS scale which have been operated within 2 weeks after development of the insult it was definitive that pathological changes of the electroencephalography have been reduced; this was expressed in the form of reduction of the power of slow-wave activity spectrum by the end of the first week after operation. The most expressed degree of these changes was present in frontocentral and frontotemporal parts of the both hemispheres. By the end of the third week after the operation, due to addition of compensatory mechanisms main values are normalized that is expressed in the form of lowering indexes of latency and increase of amplitude of the potential on the side of the involvement.

**Key words:** ischemic insult, carotid endarterectomy, neurophysiological criteria, electroencephalography, evoked potentials.

**Введение.** В настоящее время активно обсуждаются преимущества хирургического лечения перед консервативными методами у пациентов с гемодинамически значимым сужением сонных артерий. Показано, что выполнение реконструктивных операций на сонных артериях в остром периоде позволяет расширить возможности реабилитации пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ) [1–7]. Основными целями хирургического лечения являются как профилактика повторных нарушений мозгового кровообращения, так и улучшение реабилитационного прогноза у пациентов.

Реваскуляризация головного мозга в остром периоде ишемического инсульта до сих пор является поводом для обсуждения среди специалистов и предметом исследований. Основными дискуссионными вопросами в настоящее время являются

время от начала инсульта до проведения операции и критерии отбора пациентов для выполнения хирургического вмешательства [2, 5–7].

Однако работы, посвященные изучению общих закономерностей восстановления нарушенных функций у больных, перенесших каротидную эндартерэктомию (КЭАЭ) в остром периоде ишемического инсульта, практически отсутствуют [8, 9].

С учетом метаболических и гемодинамических изменений головного мозга после КЭАЭ представляется особенно важным изучить ее влияние на процесс восстановления структур головного мозга после ишемического повреждения с использованием методов исследования спонтанной и вызванной активности головного мозга, которые, будучи одними из наиболее чувствительных основных методов динами-

**Заключение.** Таким образом, для пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS, прооперированных в первые 2 недели после развития инсульта, было характерным уменьшение патологических изменений ЭЭГ в виде снижения мощности спектра медленноволновой активности к концу первой недели после операции. Наиболее выраженными эти изменения были в лобно-центральных и лобно-височных отделах обоих полушарий. На 7-е сутки послеоперационного периода наблюдалось угнетение альфа-активности, преимущественно альфа-2-диапазона, в обоих полушариях. На 14-е сутки выявлялось нарастание депрессии альфа-активности в пораженном полушарии и распространение ее на передние отделы. В то же время в обоих полушариях отмечалось уменьшение показателей мощности спектра медленноволновой активности, статистически значимое ( $p < 0,05$ ) для лобного, центрального и височного отделов пораженного полушария. На 21-е сутки наблюдалось дальнейшее уменьшение медленноволновой активности и выявлялось увеличение показателей мощности спектра альфа-активности.

По нашим данным, редукция альфа-активности является важным функциональным признаком тяжести патологического процесса. Выявленное нами значительное угнетение мощности альфа-активности в период до 3 недель после операции является проявлением охранительного торможения активирующих влияний ствола головного мозга и ретикулярной формаций на кору головного мозга, что определяет более длительное восстановление неврологического дефицита в послеоперационном периоде. Увеличение мощности спектра альфа-2-активности в конце 3-й недели после операции у пациентов является, по-видимому, благоприятным прогностическим признаком для восстановления нарушенных функций и, вероятно, отражает активацию базисных регуляторных систем головного мозга, которые

составляют мозг как единую интегральную систему.

При выполнении операции в течение первых двух недель после развития инсульта у пациентов с неврологическим дефицитом средней степени тяжести по шкале NIHSS в 1-е сутки после операции отмечается уменьшение показателей латентности основных пиков, преимущественно N30 и P45, на стороне обоих полушарий, более выраженное на стороне пораженного полушария ( $p < 0,05$ ). Однако в конце 1-й недели послеоперационного периода мы наблюдали увеличение латентности пиков N20, N30 и P45 на стороне обоих полушарий ( $p < 0,05$ ), которое сохранялось в течение первых двух недель после операции. Наряду с этим начиная с первых суток и в течение первой недели после операции отмечалось увеличение амплитуды потенциала на стороне обоих полушарий. Это, по-видимому, является отражением улучшения кровоснабжения в зоне ишемии в первые сутки после операции, которое затем плавно перерастает в развитие легкого гиперперфузионного синдрома вследствие развития вазогенного отека головного мозга, вызывающему угнетение функциональной активности головного мозга. Регистрация дальнейшего увеличения латентности пиков N30 и P45 и снижение амплитуды комплекса N20-P23 как на стороне пораженного, так и на стороне клинически интактного полушария к концу 2-й недели, вероятно, также подтверждает эту теорию. Только к концу 3-й недели после операции, благодаря подключению компенсаторных механизмов, вероятнее, коллатерального кровоснабжения происходит нормализация основных показателей в виде снижения показателей латентности и увеличения амплитуды потенциала на стороне поражения. При этом на стороне клинически интактного полушария показатели латентности были выше, а показатели амплитуды — ниже по сравнению с группой контроля, что свидетельствует об «истощении» компенсаторного резерва.

### Литература

1. Баркаускас Е., Мескаскене А., Лаурикенас К. Риск, связанный с каротидной эндартерэктомией у пациентов с инфарктом головного мозга // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2005. № 1. С. 103–111. [Barkauskas E., Meskaskene A., Laurikenas K. The risk associated with carotid endarterectomy in patients with cerebral infarction, *Angiology and vascular surgery*. 2005. No 1. pp. 103–111.]
2. Дуданов И.П., Белинская В.Г., Жуков А.Е., Зеленин В.В., Меркулов Д.В., Стафеева И.В., Гохман Е.А. Активная реперфузия головного мозга в острейшем периоде ишемического инсульта. Изменение диагностического стандарта // *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова*. 2015. Т. VII, специальный выпуск. С. 17–19. [Dudanov I.P., Belinskaya V.G., Zhukov A.E., Zelenin V.V., Merkulov D.V., Stafeeva I.V., Gochman E.A. Active reperfusion of the brain in the acute period of ischemic stroke. Changing the diagnostic standard, *Russian Neurosurgical Journal. Prof. A.L. Polenov*. 2015. Vol. VII, specialissue. pp. 17–19.]



3. Дуданов И.П., Васильченко Н.О., Коблов Е.С. Хирургическое лечение стенозированных сонных артерий у пациентов с выраженным неврологическим дефицитом в остром периоде ишемического инсульта // Нейрохирургия. 2013. Т. 2. С. 18–24. [Dudanov I.P., Vasilchenko N.O., Koblov E.S. Surgical treatment of stenotic carotid arteries in patients with severe neurologic deficit in acute period of ischemic stroke, *Neurosurgery*. 2013. No 2. pp. 18–24.]

4. AbuRahma A.F., Robinson P., Holt S.M., Herzog T.A., Mowery N.T. Perioperative and late stroke rates of carotid endarterectomy contralateral to carotid artery occlusion: results from a randomized trial // *Stroke*. 2000. No 31 (2). P. 1566–1571.

5. Bruls S., Van Damme H., Defraigne J.O. Timing of carotid endarterectomy: a comprehensive review // *Acta Chirurgie Belgica*. 2012. Vol. 112, No 1. P. 3–7.

6. Capoccia L., Sbarigia E., Speziale F., Toni D., Biello A., Montelione N., Fiorani P. The need for emergency surgical treatment in carotid-related stroke in evolution and crescendo transient ischemic attack // *Journal Vascular Surgery*. 2012. Vol. 55, No 6. P. 1611–1617.

7. Crozier J.E., Reid J., Welch G.H., Muir K.W., Stuart W.P. Early carotid endarterectomy following thrombolysis in the hyperacute treatment of stroke // *British Journal Surgery*. 2011. Vol. 98. No 2. P. 235–238.

8. Караваев Б.И., Гавриленко А.В., Скрылев С.И., Куклин А.В. Метаболизм в головном мозге при каротидной эндартерэктомии (оксигенация, электролитный баланс, потребление глюкозы) // Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. № 2 (4). С. 43–47. [Karavaev B.I., Gavrilenko A.V., Skrlev S.I., Kuklin A.V. Metabolism in the brain with carotid endarterectomy (oxygenation, electrolyte balance, glucose consumption), *Angiology and vascular surgery*. 2006. № 2 (4). pp. 43–47.]

9. Malcharek M.J., Herbst V., Bartz G.J., Manceur A.M., Gille J., Hennig G., Sablotzki A., Schneider G. Multimodal evoked potential monitoring in asleep patients versus neurological evaluation in awake patients during carotid endarterectomy — a single-centre retrospective trial of 651 patients // *Minerva Anesthesiol*. 2015. No 6. P. 4–10.

Поступила в редакцию: 10.03.2017 г.

Контакт: Стафеева Ирина Владимировна, [istafeeva@inbox.ru](mailto:istafeeva@inbox.ru)

#### Сведения об авторах:

Стафеева Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра общей и факультетской хирургии, ассистент, 185000, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, e-mail: [istafeeva@inbox.ru](mailto:istafeeva@inbox.ru);

Дуданов Иван Петрович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра общей и факультетской хирургии, заведующий, 185000, Республика Карелия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, e-mail: [ipdudanov@gmail.com](mailto:ipdudanov@gmail.com);

Вознюк Игорь Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», заместитель директора по научной и учебной работе, 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул., д. 3, e-mail: [voznjouk@yandex.ru](mailto:voznjouk@yandex.ru).

УДК 616-091.8

## РОЛЬ *CHLAMIDIA PNEUMONIAE* И TNF- $\alpha$ 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 *CHLAMIDIA PNEUMONIAE* AND TNF- $\alpha$ IN DESTABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE IN HUMAN

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, 2017 г.

**Цель исследования:** сравнительное исследование содержания ХЛП и TNF- $\alpha$  в нестабильных и стабильных атеросклеротических поражениях у человека и оценка их роли в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки. **Материалы и методы:** Исследовали 50 образцов ткани аорты, полученных от мужчин 61 $\pm$ 7 лет, умерших от ИБС. Верификацию нестабильных прогрессирующих атеросклеротических бляшек проводили, используя гистологическое окрашивание Oil Red O и гематоксилин Майера. ХЛП выявляли двумя методами: с использованием моноклональных антител против *Chlamydia pneumoniae* и по модифицированному методу Романовского-Гимзе. Определение TNF- $\alpha$  было осуществлено высокочувствительным двухступенчатым стрептавидин-биотиновым методом. Анализ результатов проводился с помощью светового микроскопа «Leica» DM 2500 и компьютерной программы «Leica Application Suit Version 3.4.0». **Результаты:** В нестабильных атеросклеротических поражениях в одних и тех же зонах и клеточных типах, составляющих воспалительные инфильтраты, а также в гладкомышечных клетках покрышки этих бляшек выявляются одновременно ХЛП и мощный провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$ . В стабильных поражениях ни внутри-, ни внеклеточной экспрессии этого цитокина не наблюдалось. **Заключение:** На формирование нестабильной бляшки большое влияние может оказывать сочетанное действие ХЛП и TNF- $\alpha$ , способствуя развитию в сосудистой стенке иммуновоспалительного процесса. Потенциальный механизм усиливающего действия на тяжесть заболевания может быть связан с прямым или косвенным влиянием инфекции, как на повреждение сосудистой стенки, так и на усиление продукции провоспалительных цитокинов клетками, которые участвуют в дестабилизации покрышки бляшки.

**Ключевые слова:** атеросклероз, нестабильная бляшка, хламидия пневмония, фактор некроза опухоли альфа, иммуновоспалительные реакции в сосудистой стенке.

**Research objective:** The aim of this work was a comparative study of the contents of the *Chlamydia pneumoniae* and TNF- $\alpha$  in the unstable and stable atherosclerotic lesions in humans and their role in the destabilization of atherosclerotic plaques. **Material and methods:** Investigated 50 aortic tissue samples received from 61  $\pm$  7 years men who died from coronary heart disease. Verification of unstable progressive atherosclerotic plaques was conducted using histological staining Oil Red O and hematoxylin Mayer. *Chlamydia pneumoniae* identified in two ways: by using monoclonal antibodies and by modified Romanowski-Giemsa. Determination of TNF- $\alpha$  was made highly sensitive two-stage biotin-streptavidin method. Analysis of the results was carried out using a light microscope Leica DM 2500 and computer program «Leica Application Suite Version 3.4.0». **Results:** In unstable atherosclerotic lesions in the same areas and cell types that make up the inflammatory infiltrates, as well as in cells smooth muscle cells of these plaques are detected simultaneously *Chlamydia pneumoniae* and powerful inflammation cytokine TNF- $\alpha$ . In stable lesions intra- and extracellular expression of this cytokine is not detected. **Conclusion:** On the formation of unstable plaques a large impact could have the combined effect of *Chlamydia pneumoniae* and TNF- $\alpha$ , contributing to the development of the immunoinflammatory process in the vascular wall. Potential mechanism for strengthening action on the severity of the disease may be associated with direct or indirect influence of infection, as damage to the vascular wall, and increased production of proinflammatory cytokines cells, which are involved in the destabilization of plaque.

**Key words:** atherosclerosis, unstable plaque, *Chlamydia pneumoniae*, tumor necrosis factor- $\alpha$  immune inflammatory reactions in vessel wall.

**Введение.** В настоящее время имеются доказательства в пользу причинно-следственной связи между хронической *Chlamydia pneumoniae* инфекцией (ХЛП) и атеросклерозом [1–3]. Показано, что ХЛП играют важную роль в развитии воспалительных и иммунологических процессов и могут инициировать атерогенез. Этот возбудитель обнаруживается в атеросклеротических бляшках и на сегодняшний момент точно известно, что он может вызывать сложный комплекс местных воспалительных и иммунологических реакций в сосудистой стенке [4]. Удалось установить, что ХЛП могут включаться в атерогенез на различных стадиях процесса и рассматриваются как важный фактор обострения ИБС и развития острого инфаркта миокарда при высоком титре антихламидиальных антител в крови [1, 5]. Однако данные литературы о возможном участии облигатных паразитов в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека практически отсутствуют. Отсутствуют и сведения о возможном влиянии инфекционных агентов на развитие конкретных механизмов иммуновоспалительных реакций в сосудистой стенке. В частности, на активацию синтеза провоспалительных цитокинов лимфоцитами, макрофагами и другими клетками воспалительного очага. Известно, что активация системы цитокинов у больных атеросклерозом является маркером прогрессирования заболевания с вовлечением в патогенез новых составляющих [6]. С этой точки зрения большой интерес представляет фактор некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ), который является мощным плейотропным цитокином с несколькими клеточными функциями. Он играет роль в воспалении и инициировании заболеваний коронарных артерий. Биологическую роль TNF- $\alpha$  альфа оценивают как ведущую к прогрессии осложнений при развитии атеросклероза, нестабильной стенокардии и коронарных рестенозов [7]. Считается, что TNF- $\alpha$  играет роль в индукции апоптоза и обладает иммуномодулирующими свойствами [8]. До настоящего времени было известно, что TNF- $\alpha$  продуцируется преимущественно моноцитами/макрофагами, эндотелиальными и тучными клетками [6].

Данные об одновременном обнаружении в стенке артерий ХЛП и TNF- $\alpha$  и о их роли на формирование нестабильной атеросклеротической бляшки у человека в мировой литературе отсутствуют.

**Цель исследования:** сравнительное исследование содержания ХЛП и TNF- $\alpha$  в нестабильных и стабильных атеросклеротических поражениях у человека и оценка их роли в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки.

**Материалы и методы исследования.** Материалом исследования послужили 12 аутопсий, полу-

ченных от мужчин  $61 \pm 7$  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 50 образцов 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»).

Одновременно выявляли степень инфильтрации сосудистой стенки мононуклеарами с помощью окрашивания срезов гематоксилином Майера с докраской водно-спиртовым раствором эозина.

В исследовании применялись методы, направленные на обнаружение ХЛП в стенке артерий: а) иммунопероксидазный метод (моноклональные антитела против *Chlamydia pneumoniae* «GenWay», 50 мкг/мл); б) гистологический метод — ткань фиксировали в течение суток в жидкости Штыве, заливали в парафин и срезы толщиной 3–4 мкм окрашивали азор II-эозином по методу Романовского–Гимзы. Под иммерсией элементарные включения хламидий приобретают красно-фиолетовый цвет, а ретикулярные тельца пораженной клетки — синий, ядро клеток — бордово-фиолетовый и их цитоплазма — голубой. Клеточные включения паразитов при микроскопии находят в виде скоплений (колоний) в цитоплазме вокруг ядра пораженной клетки, либо они могут располагаться в цитоплазме клетки диффузно.

Для определения TNF- $\alpha$  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 TNF- $\alpha$  (клон 28401, в концентрации 50 мкг/мл, «SIGMA»). 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

## Литература

1. *Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Селиверстова В.Г.* Иммунокомпетентная система, атеросклероз и персистирующая инфекция // Вестник РАМН. 2005. No 2. С. 17–22 [Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Seliverstova V.G. Immunokompetentnaja system, arteriosclerosis and persistant infection, *Vestnik RAMN*. 2005. No 2. pp. 17–22].
2. *Нагорнев В., Анестиади В., Зота Е.* Патоморфоз атеросклероза (иммуоаспекты). Санкт-Петербург, Кишинев, 2008. 318 с. [Nagornev V., Anestiady V., Zota E. *Pathomorphosis of atherosclerosis (immunoaspects)*, St. Petersburg, Kishinev, 2008, 318 p.].
3. *Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Гусева В.А.* Chlamidia pneumonia и иммуновоспалительные реакции в нестабильной атеросклеротической бляшке у человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159, No 2. С. 244–248 [Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davidova N.G., Guseva V.A. *Chlamidia pneumonia and immune inflammatory reaction in unstable atherosclerotic plaque in humans*, *Bul. Experiment. Boil. Fnd Medicine*. 2015. vol. 159. No 2. pp. 244–248].
4. *Rajtar R., Malczewska-Malec M., Kloch M., Kolasińska-Kloch W.* Chlamydia pneumoniae and cardiovascular diseases // *Przegl Lek.* 2004. Vol. 61 (3). P. 165–169.
5. *Wick G., Knoflach M., Xu Q.* Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis // *Ann. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 361–403.
6. *Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н.* Воспаление, иммунокомпетентные клетки, цитокины — роль в атерогенезе // Патогенез. 2014. Т. 12, No 1. С. 21–35 [Karagodin V.P., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. *Inflammation, immune cells, cytokines — role in atherogenesis*, *Pathogenesis*. 2014. vol. 12. No 1. pp. 21–35.]
7. *Fragoso L.J.M., Sierra M.M., Vargas A.G., Barrios R.A., Ramnrez B.J.* Tumor necrosis factor alfa in cardiovascular diseases: molecular biology and genetics // *Gac. Med. Mex.* 2013. Vol. 149 (5). P. 521–530.
8. *Michowitz Y., Goldstein E., Roth A., Afek A., Abashidze A., Ben Gal Y., Keren G., George J.* The involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in atherosclerosis // *J. Am. Coll Cardiol.* 2005. Vol. 45 (7). P. 1018–1024.
9. *Пигаревский П.В.* Антигены и их роль в иммуновоспалительных реакциях при атерогенезе у человека // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10, No 4. С. 210–217 [Pigarevsky P.V. *Antigens and their role in immunoinflamation reactions in atherogenesis in humans*, *Med. Acad. Zhurn.* 2010. vol. 10. No. 4. pp. 210–217.]
10. *Blake G.J., Ridker P.M.* Novel clinical markers of vascular wall inflammation // *Circ. Res.* 2001. Vol. 89 (9). P. 763–771.
11. *Erbel C., Sato K., Meyer F.B., Kopecky S.L., Frye R.L., Goronzy J.J., Weyand C.M.* Functional profile of activated dendritic cells in unstable atherosclerotic plaque // *Basic Res. Cardiol.* 2007. Vol. 102 (2). P. 123–132.

Поступила в редакцию: 15.02.2017 г.

Контакт: *Пигаревский Петр Валерьевич*, [pigarevsky@mail.ru](mailto:pigarevsky@mail.ru)

## Сведения об авторах:

*Пигаревский Петр Валерьевич* — доктор биологических наук, зав. отделом общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, e-mail: [pigarevsky@mail.ru](mailto:pigarevsky@mail.ru), тел.: +7 (812) 234-57-66;

*Мальцева Светлана Владимировна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74;

*Снегова Влада Андреевна* — научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74;

*Давыдова Наталья Геннадьевна* — старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74;

*Яковлева Ольга Геннадьевна* — научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74;

*Ворожбит Роман Анатольевич* — лаборант-исследователь отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, тел.: +7 (812) 234-15-74.

УДК 616-056.3

## ВКУСОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К ГОРЬКОМУ ВКУСУ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

*В.Н. Минеев, А.А. Кузикова, М.А. Нёма*

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

## TASTE RECEPTORS TO BITTER TASTE IN THE BRONCHIAL ASTHMA

*V.N. Mineev, A.A. Kuzikova, M.A. Nyoma*

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

© Коллектив авторов, 2017 г.

К настоящему времени выявлена экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека, на эпителиальных клетках легких), а также на лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках. Во многом функция этих рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) пока остается неясной. Обсуждаются возможные пути участия TAS2R-сигнальной системы в патогенезе бронхиальной астмы. Рассматривается участие TAS2R в гладкомышечной релаксации бронхов, ингибировании продукции медиаторов воспаления. TAS2R экспрессированы на подвижных ресничках эпителиальных клеток бронхов человека, придавая им хемосенсорные свойства. Наличие TAS2R-сигнальной системы в ресничках придает им автономность в отношении определения вредоносного сигнала (горькой субстанции) с последующей элиминацией этими же клетками этой опасной субстанции. Изучается роль TAS2R в мукоцилиарном клиренсе, выработке оксида азота (NO), прямом антибактериальном эффекте, индивидуальной предрасположенности к респираторной инфекции. Обсуждается возможное участие TAS2R в патогенезе воспаления на уровне верхних дыхательных путей, прежде всего при риносинусите. Дальнейшая разработка проблемы сулит открытия как в области разработки новых лекарственных подходов при бронхиальной астме, так и в области понимания на новом уровне единых фундаментальных процессов, которые лежат в основе разнообразной патологии, связанной с древнейшей защитной сенсорной системой — вкусовой.

**Ключевые слова:** вкусовые рецепторы, рецепторы к горькому вкусу, TAS2R, бронхиальная астма, бронходилатация, подвижные реснички эпителиальных клеток, бронхи, мукоцилиарный клиренс, риносинусит.

To date, the expression of bitter taste receptors in the respiratory system (in particular, on the human smooth muscle cells of bronchi, on the epithelial cells of the lungs), as well as on lymphocytes, macrophages, mast cells and other cells. In many ways, the function of these receptors to bitter taste (TAS2R) is not yet clear. Possible ways of involvement of the TAS2R-signaling system in the pathogenesis of bronchial asthma are discussed. The involvement of TAS2R in the bronchi smooth muscle relaxation, inhibition of the production of inflammatory mediators is considered. TAS2R is expressed on mobile cilia of human bronchial epithelial cells, giving them chemosensory properties. The presence of the TAS2R-signaling system in the cilia gives them autonomy regarding the identification of a harmful signal (bitter substance) followed by the elimination of this dangerous substance by these cells.

The role of TAS2R in mucociliary clearance, production of nitric oxide (NO), a direct antibacterial effect, an individual predisposition to respiratory infection is studied. Possible involvement of TAS2R in the pathogenesis of inflammation at the level of the upper respiratory tract, especially in rhinosinusitis, is discussed. Further development of the problem promises discoveries, both in the development of new therapeutic approaches in bronchial asthma, and in the understanding at a new level of the common, fundamental processes that underlie the diverse pathology associated with the oldest protective sensory system — the gustatory system.

**Key words:** taste receptors, receptors for bitter taste, TAS2R, bronchial asthma, bronchodilation, mobile cilia of epithelial cells, bronchi, mucociliary clearance, rhinosinusitis.

**Введение.** Необычность не только названия статьи, но и проблемы связана с тем необычным фактом, который обнаружили к своему удивлению американские ученые [1], выявлена экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу в респираторной системе (в частности, на гладкомышечных клетках бронхов человека).

К настоящему времени описана экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу на эпителиальных клетках легких, а также на лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках, что указывает на участие этих рецепторов, в частности, в мышечной релаксации, ингибировании продукции медиаторов воспаления [2, 3].

Исследования, касающиеся возможной роли рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) при бронхиальной астме единичны (всего два), однако имеющиеся экспериментальные данные и те единичные работы на клиническом материале у детей и взрослых, позволяют наметить возможные патогенетические пути участия рецепторов TAS2R при этом заболевании. Понимание этих путей и особенно идея о создании в будущем нового класса бронходилататоров на основе агонистов TAS2R рецепторов представляет как научный, так и практический интерес для клиницистов.

Во многом функция этих рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) пока остается неясной, хотя, по мнению Stephen B. Liggett [4] выявленные свойства рецепторов TAS2R (опосредуют бронходилатацию), сопряженных с G-белками, позволяют создать новый класс бронходилататоров, более мощных, чем  $\beta_2$ -агонисты для лечения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких.

Рецептор к горькому вкусу (TAS2R) распознает самые разнообразные горькие соединения, включая

природные растительные (хинин, колхицин, йохимбин, стрихнин) и синтетические агенты, используемые в настоящее время для лечения ряда заболеваний (например, хлорохин, дапсон, флуфенамовая кислота [4].

Связывание горьких субстанций с рецептором TAS2R приводит к его конформационным изменениям и сопряжению с гетеротримерным G-белком, его активации, что ведет к диссоциации G-белка на  $G\alpha$ -субъединицу гаструдин и  $G\beta\gamma$  субъединицы.  $G\beta\gamma$  субъединицы активируют фосфолипазу  $C\beta 2$ , которая гидролизует фосфатидилинозит-4,5-бисфосфат до инозитол-1,4,5-трифосфата и диацилглицерола [5]. Инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3) стимулирует высвобождение ионов кальция  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо, действуя на рецепторы IP3R эндоплазматического ретикула [5]. Высвобождение ионов кальция  $Ca^{2+}$  вызывает открытие кальций-активируемых калиевых каналов большой проводимости (BKCa-каналов) и последующую гиперполяризацию мембраны, что приводит к релаксации гладкой мускулатуры бронхов [5].

К настоящему времени описаны 25 субтипов (по некоторым данным 29 субтипов [6]) рецепторов TAS2R [7]. На гладких мышцах бронхов человека наиболее выражена экспрессия 3 субтипов рецептора TAS2R (TAS2R10, TAS2R14 и TAS2R31 — числовые обозначения по новой номенклатуре соответствующих генов (<http://www.genenames.org>)).

Приводим модифицированную таблицу (данные, полученные с помощью RT-PCR), в которой отражена экспрессия мРНК различных рецепторов к горькому вкусу на гладких мышцах бронхов в сравнении с экспрессией мРНК  $\beta_2$ -адренорецепторов (таблица) [1].

Таблица

**Экспрессия мРНК различных рецепторов к горькому вкусу TAS2R на гладкомышечных клетках бронхов в сравнении с экспрессией мРНК  $\beta_2$ -адренорецепторов (модифицирована из [1])**

мРНК TAS2R на гладкомышечных клетках бронхов	Соотношение мРНК рецепторов TAS2R и $\beta_2$ -адренорецепторов	мРНК TAS2R на гладкомышечных клетках бронхов	Соотношение мРНК рецепторов TAS2R и $\beta_2$ -адренорецепторов
<b>TAS2R10</b>	<b>3,96</b>	TAS2R42	0,26
<b>TAS2R14</b>	<b>3,51</b>	TAS2R46	0,25
<b>TAS2R31</b>	<b>3,41</b>	TAS2R1	0,17
TAS2R5	1,76	TAS2R8	0,15
TAS2R4	1,45	TAS2R39	Не обнаружены
TAS2R19	1,37	TAS2R43	Не обнаружены
TAS2R3	0,83	TAS2R7	Не обнаружены
TAS2R20	0,71	TAS2R 40	Не обнаружены
TAS2R45	0,70	TAS2R16	Не обнаружены
TAS2R50	0,48	TAS2R38	Не обнаружены
TAS2R30	0,31	TAS2R41	Не обнаружены
TAS2R9	0,31	TAS2R60	Не обнаружены
TAS2R13	0,26	<b><math>\beta_2</math>-Адренорецепторы</b>	<b>1,0</b>

из ключевых механизмов формирования воспалительных и структурных изменений бронхов и даже развития фармакотерапевтически неконтролируемого течения болезни [14].

Авторы [13] показали, что горькие соединения, такие как денатониум, туйон (активирует TAS2R14), салицин (активирует T2R16), хинин, никотин, активируя TAS2R-сигнальную систему, повышали внутриклеточное содержание  $Ca^{+2}$  [ $Ca^{+2}$ ]<sub>i</sub> в ресничках. Применение денатониума приводило к учащению биения ресничек (приблизительно на 25%) [13].

Делается интересный вывод [13] о том, что наличие TAS2R-сигнальной системы в ресничках придает им автономность в отношении определения вредоносного сигнала (горькой субстанции) с последующей элиминацией этими же клетками этой опасной субстанции.

Именно этим реснички отличаются от других клеток, в которых был идентифицирован TAS2R-сигнальный путь, — назальных и ларингеальных хемосенсорных клеток, передающих сигнал в соответствующие отделы нервной системы [13].

Еще один важный аспект возможного участия специфических TAS2R в патогенезе БА — это их участие в патогенезе воспаления на уровне верхних дыхательных путей. Речь идет, прежде всего, о риносинусите, при котором изучением роли TAS2R занимается целый ряд исследователей [15–18]. Нет необходимости для клинициста убеждать в неразрывной связи патологии верхних и нижних дыхательных путей, включая формирование и прогрессирование бронхиальной астмы.

Аспекты указанной проблемы касаются таких направлений исследований, как участие TAS2R, главным образом TAS2R38, экспрессированного в эпителии верхних дыхательных путей, в мукоцилиарном клиренсе, выработке оксида азота (NO), прямом антибактериальном эффекте, индивидуальной предрасположенности к респираторной инфекции [16].

Показано, что рецептор к горькому вкусу (фенилтиокарбамиду) TAS2R38 на подвижных назальных ресничках рассматривается в качестве независимого фактора риска для формирования риносинусита, для лечения которого требуется оперативное вмешательство [17].

Кстати, также было показано, что именно этот рецептор TAS2R38 обнаружен на мембранах нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов перифериче-

ской крови [19], причем рецептор, в частности, активируется продуктом, секретлируемым *Pseudomonas aeruginosa*: 3-охо-С12-HSL (N-(3-оксододеканойл)-l-гомосерин лактон), который является сигнальной молекулой в системе коммуникации бактерий «quorum sensing», упомянутой выше.

В литературе обсуждаются варианты (полиморфизмы) гена TAS2R38 соответствующего рецептора, экспрессированного на эпителии верхних дыхательных путей, с точки зрения индивидуальной предрасположенности или резистентности к респираторным инфекциям [20, 21].

Известные к настоящему времени данные по участию рецепторов к горькому вкусу TAS2R в патогенезе бронхиальной астмы обобщены на рисунке.



**Рисунок.** Возможные пути участия вкусовых рецепторов к горькому вкусу (TAS2R) в патогенезе бронхиальной астмы

**Заключение.** Завершая обзор, следует сказать, что анализируемая область научных фактов, касающихся неожиданной роли вкусовых рецепторов (в данном обзоре только рецепторов к горькому вкусу) охватывает и может интересовать не только пульмонологов, аллергологов [22], но и клиницистов других специальностей.

Дальнейшая разработка проблемы сулит открытия как в области разработки новых лекарственных подходов при бронхиальной астме [23], так и в области понимания на новом уровне единых фундаментальных процессов, которые лежат в основе разнообразной патологии [24], связанной с древнейшей защитной сенсорной системой — вкусовой [25].

## Литература

1. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction // Nat. Med. 2010. Vol. 16. P. 1299–1304.

2. Ekoff M., Choi J.H., James A., Dahlén B., Nilsson G., Dahlén S.E. Bitter taste receptor (TAS2R) agonists inhibit IgE-dependent mast cell activation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol. 134, No 2. P. 475–478.
3. Grassin-Delyle S., Naline E., Devillier P. Taste receptors in asthma // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol. 15, No 1. P. 63–69.
4. Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle as targets for novel bronchodilators // *Expert Opin. Ther. Targets.* 2013. Vol. 17, No 6. P. 721–731.
5. Shaik F.A., Singh N., Arakawa M., Duan K., Bhullar R.P., Chelikani P. Bitter taste receptors: Extraoral roles in pathophysiology // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2016. Vol. 77. P. 197–204.
6. Devillier P., Naline E., Grassin-Delyle S. The pharmacology of bitter taste receptors and their role in human airways // *Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 155. P. 11–21.
7. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Bufe B., Appendino G., Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors // *Chem. Senses.* 2010. Vol. 35, No 2. P. 157–170.
8. Robinett K.S., Deshpande D.A., Malone M.M., Liggett S.B. Agonist promoted homologous desensitization of human airway smooth muscle bitter taste receptors // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011. Vol. 45. P. 1069–1074.
9. Rasmussen T.B., Givskov M. Quorum-sensing inhibitors as anti-pathogenic drugs // *Int. J. Med. Microbiol.* 2006. Vol. 296, No 2–3. P. 149–161.
10. Sbarbati A., Tizzano M., Merigo F., Benati D., Nicolato E., Boschi F., Cecchini M.P., Scambi I., Osculati F. Acyl homoserine lactones induce early response in the airway // *Anat. Rec. (Hoboken).* 2009. Vol. 292, No 3. P. 439–448.
11. James A., Daham K., Dahlén B., Hedlin G., Kere J., Konradsen J., Nordlund B., Lindeberg A., Melen E., Orsmark-Pietras C., Söderhäll C., Pulkkinen V., Dahlén S.-E. K. Expression of bitter taste receptors on peripheral blood leukocytes from asthmatic patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 185. P. A6752.
12. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 42. P. 65–78.
13. Shah A.S., Ben-Shahar Y., Moninger T.O., Kline J.N., Welsh M.J. Motile cilia of human airway epithelia are chemosensory // *Science.* 2009. Vol. 325, No 5944. P. 1131–1134.
14. Оди́реев А.Н., Чжоу С.Д., Ли Ц., Колосов В.П., Луценко М.Т. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме // *Бюл. физ. и пат. дых.* 2010. Вып. 37. С. 15–21. [Odireev A.N., Chzhou S.D., Li C., Kolosov V.P., Lucenko M.T. Narusheniya mukociliarnogo klirensa pri bronhial'noj astme, *Byul. fiz. i pat. dyh.* 2010. Vol. 37. pp. 15–21.]
15. Lee R.J., Cohen N.A. Taste receptors in innate immunity // *Cell Mol. Life Sci.* 2015. Vol. 72, No 2. P. 217–236.
16. Douglas J.E., Cohen N.A. Taste Receptors Mediate Sinonasal Immunity and Respiratory Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, No 2. P. 437.
17. Adappa N.D., Zhang Z., Palmer J.N., Kennedy D.W., Doghramji L., Lysenko A., Reed D.R., Scott T., Zhao N.W., Owens D., Lee R.J., Cohen N.A. The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2014. Vol. 4, No 1. P. 3–7.
18. Carey R.M., Lee R.J., Cohen N.A. Taste Receptors in Upper Airway Immunity // *Adv. Otorhinolaryngol.* 2016. Vol. 79. P. 91–102.
19. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A., Stegmaier S., Prior B., Giese T., Gaida M.M., Samstag Y., Hansch G.M. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: human neutrophils express the bitter receptor T2R38 as sensor for the quorum sensing molecule N-(3-Oxododecanoyl)-l-Homoserine Lactone // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 369.
20. Lee R.J., Xiong G., Kofonow J.M., Chen B., Lysenko A., Jiang P., Abraham V., Doghramji L., Adappa N.D., Palmer J.N., Kennedy D.W., Beauchamp G.K., Doulias P.T., Ischiropoulos H., Kreindler J.L., Reed D.R., Cohen N.A. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection // *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122, No 11. P. 4145–4159.
21. Cohen N.A. The genetics of the bitter taste receptor T2R38 in upper airway innate immunity and implications for chronic rhinosinusitis // *Laryngoscope.* 2017. Vol. 127, No 1. P. 44–51.



22. *Минеев В.Н., Супранович И.Ю.* Вкусовая чувствительность к хлориду натрия и калия и некоторые показатели натриевого обмена у больных бронхиальной астмой // *Клин. мед.* 2008. No 10. С. 32–36. [Mineev V.N., Supranovich I.Yu. *Vkusovaya chuvstvitel'nost' k hloridu natriya i kaliya i nekotorye pokazateli natrievogo obmena u bol'nyh bronhial'noj astmoj*, *Klin. med.* 2008. No 10. pp. 32–36.]
23. *Spina D.* Current and novel bronchodilators in respiratory disease // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. Vol. 20, No 1. P. 73–86.
24. *Минеев В.Н.* Континуумы в клинической медицине // *Мед. академ. журн.* 2016. Т. 16, No 3. С. 19–28. [Mineev V.N. *Kontinuumy v klinicheskoy medicine*, *Med. akad. zhurn.* 2016. Vol. 16. No 3. pp. 19–28.]
25. *Kinnamon S.C.* Taste receptor signalling — from tongues to lungs // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2012. Vol. 204, No 2. P. 158–168.

Поступила в редакцию: 31.03.2017 г.

Контакт: *Минеев Валерий Николаевич*, [vpmineev@mail.ru](mailto:vpmineev@mail.ru)

#### **Сведения об авторе:**

*Минеев Валерий Николаевич* — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, тел.: +7 (921) 359-62-95.

*Кузикова Анастасия Андреевна* — студентка V курса лечебного факультета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. +7(981) 987-05-27, e-mail: [livikivi@yandex.ru](mailto:livikivi@yandex.ru)

*Нёма Михаил Александрович* — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. +7(904) 333-85-67, e-mail: [nyoma1@yandex.ru](mailto:nyoma1@yandex.ru)

УДК 616-02:616.132.2-089-06 (621.039:616-057:616.1)

## ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ НОВГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>Б.Б. Фишман, <sup>1</sup>Н.О. Жбанова, <sup>1</sup>А.В. Саволук, <sup>2</sup>А.И. Хорошевская, <sup>2</sup>С.Ш. Бутримова,  
<sup>1</sup>В.В. Зурабов, <sup>1</sup>Д.А. Шамиладзе

<sup>1</sup>Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

<sup>2</sup>Областная клиническая больница, Великий Новгород, Россия

## THE CHARACTERISTIC OF PREVALENCE OF RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG THE POPULATION OF THE NOVGOROD AREA

<sup>1</sup>B.B. Fishman, <sup>1</sup>N.O. Zbanova, <sup>1</sup>A.V. Savoluk, <sup>2</sup>A.I. Horoshevskaya, <sup>2</sup>S.Sh. Butrimova,  
<sup>1</sup>B.B. Zurabov, <sup>1</sup>D.A. Shamiladze

<sup>1</sup>Yaroslav-The-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital, Veliky Novgorod, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические аспекты распространенности кардиоваскулярных факторов риска среди населения Новгородской области. На основании 1% проспективного выборочного исследования было отобрано 4578 респондентов (2606 мужчин и 1972 женщины). В качестве опросника использована стандартная анкета ГНИЦ ПМ (Бритов А.Н., 2003). Статистическая обработка данных проведена при помощи программы STATISTICA 10, Stat Soft. Лицензионный номер AGAR207F394525FA-6. Среди всех ФР статистически значимые различия выявлены по фактору соблюдения диеты при  $t=7,27$  ( $p<0,0001$ ) и  $t=-2,82$  ( $p<0,0156$ ) при оценке несоблюдения диеты. Величина интерквартильного размаха (interyuartile range — QR) по данным непараметрической статистики составила при оценке соблюдения диеты по  $Me=28,8$  (при 26,3–30,8) и  $Me=70,7$  (при 60,7–71,3) при оценке несоблюдения диеты. Установлено, что соблюдение диеты более характерно для женщин в пределах 30%. В то же время не соблюдает диету независимо от пола в пределах 60–70% респондентов. Данный факт в дальнейшем нашел отражение в частоте дислипидемии среди населения. Параметрический анализ выявил значительные различия в частоте табакокурения с учетом гендерных различий. Так, никогда не курили 62,4% респондентов при  $t=4,91$  ( $p<0,0004$ ). При оценке употребления водки в количестве 50–100 мл значимость различий составила при  $t=-3,56$  ( $p<0,004$ ). Наиболее высокая значимость гендерных различий отмечена при оценке мотивации к труду (желание работать). В данном случае 13,3% женщин отмечает отсутствие мотивации и наличие умеренной мотивации 34,5% (соответственно  $M=13,3$  при  $SD=4,3\pm 3,7$  и  $M=34,5$  при  $SD=15,0\pm 12,1$ ). Среди мужчин данный показатель равен соответственно  $M=12,4$  при  $SD=2,9\pm 1,9$  и  $M=31,5$  при  $SD=15,2\pm 13,2$ . Таким образом, установлено, что отсутствие мотивации к труду у мужчин более выражено, чем у женщин. При оценке умеренной неудовлетворенности отношениями в семье выявлено гендерное различие при  $t=2,64$  ( $p<0,0217$ ). Среди женщин  $M=24,6\%$  при  $SD=4,5\pm 3,3$ ; среди мужчин  $M=18,4\%$  при  $SD=4,1\pm 3,1$ . Таким образом, выявлен более высокий уровень умеренной неудовлетворенностью в семье у женщин. По остальным показателям статистически значимые гендерные различия отсутствуют. Проведенный анализ на базе критерия несогласия доказывает возможное влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии у населения таких ФР, как ожирение, табакокурение, злоупотребление алкоголем (на фоне омоложения данных ФР), семейный статус (особенно состояние вдовости), неудовлетворенность работой и стрессов. Однако, наличие высокого уровня образовательного ценза у населения позволяет активно использовать «школы гипертоников» для технологической интервенции в качестве базового средства первичной профилактики АГ и его осложнений.

**Ключевые слова:** выборочное исследование, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

To study clinical and epidemiological aspects of prevalence risk factors of cardiovascular diseases among the population of the Novgorod Region. It is 1% one-time sample survey which allows to obtain reliable estimates of health numerical parameters (eg, true incidence, the specific characteristics of identified diseases) among the population of a region, which acts as the total population, while studying only a part (sample). The results of the sample study were extrapolated to the general population to obtain the minimum and maximum values. Odds Ratio method was used as evidence-based healthcare method. During mathematical analysis the following methods were used: descriptive statistics; univariate and multivariate dispersion analysis; correlation and regression analysis based on the matrix method and multivariate analysis with a selection of regression equation model (in this case) and evaluation of the results based on a Gaussian distribution; multivariate statistical methods, including cluster and factor analysis. Statistical data processing was conducted using STATISTICA 10, Stat Soft Programme, License number AGAR207F394525FA-6. Among all risk factors, statistically significant differences were found by a dieting factor when  $t=7,27$  ( $p<0,0001$ ) and  $t=-2,82$  ( $p<0,0156$ ) in cases of non-dieting assessment. According to nonparametric statistics, interquartile amplitude value (ICD) when following the diet was  $Me=28,8$  (at 26,3–30,8) and  $Me=70,7$  (at 60,7–71,3) in cases of not following the diet. It was found that dieting is more prevalent in women at around 30% range. Within 60–70% of the respondents regardless of gender do not follow the diet. This fact is further reflected in the frequency of dyslipidemia cases in the population. Parametric analysis revealed significant differences in the frequency of smoking, taking into account gender differences. So, 62,4% of respondents never smoked at  $t=4,91$  ( $p<0,0004$ ). Non-parametric analysis showed that 59% of respondents have never smoked with ICD value as  $52,6-69,8$ . At the same time the maximum values for this indicator were more than 80%. Attention is drawn to the high Gaussian density, equal to 17.1. When evaluating vodka consumption at 50–100 ml amount, the differences significance was at  $t=-3,56$  ( $p<0,004$ ). Non-parametric analysis showed that 50–100 ml of vodka is consumed by 12% of the population with the largest ICD=7,4–12,9, and the Gaussian density value was only 5,5. The highest significance of gender differences is observed in the evaluation of work motivation. In this case, 13,3% of females state the lack of work motivation or moderate work motivation 34,5% ( $M=13,3$ , with  $SD=4,3\pm 3,7$  and  $M=34,5$  with  $SD=15,0\pm 12,1$  respectively). Among men, this figure is at  $M=12,4$   $SD=2,9\pm 1,9$  and  $M=31,5$  with  $SD=15,2\pm 13,2$ , respectively. Non-parametric data on lack of motivation on a median value were 11,1 with ICD=9,3–16,9 among females;  $Me=12,7$  with ICD=11,5–15,0 among males and largest Gaussian density of 3,5, respectively. In the second parameter, according to nonparametric data estimation, there is a fair motivation on the median: 31,7 with ICD=18,6–51,4 among females (Gaussian density was 32,8), and  $Me=33,7$  with ICD=14,6–47,4 (Gaussian density 32,7) among males, respectively. Thus, it was found that the lack of work motivation in males was more pronounced than in females. When assessing moderate dissatisfaction with family relations, a gender difference in  $t=2,64$  ( $p<0,0217$ ) was revealed. Among females,  $M=24,6\%$  with  $SD=4,5\pm 3,3$ ; among males  $M=18,4\%$  with  $SD=4,1\pm 3,1$ . Non-parametric analysis showed that dissatisfaction with family relations among females was  $Me=25,0\%$  at ICD=20,9–26,6 (Gaussian density=5,7) and  $Me=19,5\%$  at ICD=14,4–20,3 (Gaussian density=6,3) among males. Thus, higher levels of moderate dissatisfaction with family relationship are identified among women. For other indicators, there are no statistically significant gender differences are absent. The analysis, based on non-fitting criterion, proves possible impact of such risk factors as obesity, smoking, alcohol abuse (these risk factors are seen more often among younger population), marital status (especially widowers and widows), job dissatisfaction and stress, on the development of cardiovascular diseases in the population. However, high level of educational qualifications in the population allows having special courses for hypertensive individuals where technological intervention acts as a basic method of primary prevention of hypertension and its complications.

**Key words:** selective research, cardiovascular risk factors.

**Введение.** Одним из важных достижений в области кардиологии во второй половине XX века явилось открытие факторов, влияющих на развитие и прогрессирование ССЗ, получивших название факторов риска (ФР). Концепция ФР стала научной основой профилактики, снижения заболеваемости и смертности от ССЗ и широко используется в практической работе [1]. При этом необходимо принять меры, направленные на изменение образа жизни и коррекцию других факторов риска или заболеваний.

Результаты многих проспективных исследований, проведенных в стране, показывают высокую распространенность этих ФР и доказывают их влияние на показатели и динамику смертности от ССЗ [2]. Изучение региональных особенностей ФР в условиях сверхсмертности населения весьма актуально, что и определило предмет настоящего исследования.

**Материалы и методы исследования.** В период 2012–2014 гг. проведено одномоментное, двухэтапное (кардиологический и психометрический скри-

Таким образом показано, что абдоминальный тип ожирения увеличивает шансы развития АГ у населения в пределах 2 раз.

Оценивая влияние семейного статуса на риск развития АГ у населения установлено, что семейный статус оказывает влияние на возможность развития у населения АГ. Показано, что практически в каждой возрастной группе шансы заболеть АГ среди женщин, состоящих в браке, составляют от 1,7 до 6,33; среди женатых мужчин — во всех возрастных группах за исключением возрастной группы 30–39 и 50–59 лет. В целом среди мужчин и женщин соответственно отношение шансов у лиц, состоящих в браке, составляет в пределах 3,2 при  $p=0,05$  и QR 2,07–4,95 и 3,52 при  $p=0,05$  и QR 2,27–5,46. Наиболее высокие шансы у мужчин, состоящих в браке в возрастной группе 60–69 лет (OR=3,14 при  $p=0,05$  и QR=0,4–24,42) и среди женщин в возрастной группе 70 лет и старше (OR=6,33 при  $p=0,05$  и QR=0,63–63,64). При оценке статуса разведен(а) величина OR значительно превышает показатель у женщин при сравнении с мужчинами (соответственно OR=4,62 при  $p=0,05$  и QR=2,65–8,03 и 0,85 при  $p=0,05$  и QR=0,44–1,62).

Значительные изменения отмечены во всех возрастных группах при оценке статуса вдовости. Так, среди мужчин значения критерия отношения шансов составляют 7,47 при  $p=0,05$  и QR=3,57–15,6; среди женщин — 24,86 при  $p=0,05$  и QR=13,91–44,43.

Таким образом установлено, что брачный статус оказывает непосредственное значимое влияние на заболеваемость населения АГ.

При оценке отношения шансов влияния табакокурения на возможность заболевания АГ

установлено, что частота курения имеет значение только в возрастной группе 20–29 лет у мужчин (OR=2,97 при  $p=0,05$ ) и в возрастной группе 30–39 лет у женщин (OR=3,72 при  $p=0,05$ ).

При оценке отношения шансов влияния употребления алкоголя на возможность заболевания АГ установлено, что значительного влияния употребление алкоголя на возможность развития АГ не оказывает.

Низкая физическая активность оказывает влияние на возможность развития АГ только у женщин в возрастной группе 20–29 лет (OR=2,87 при  $p=0,05$ ), 40–49 лет (OR=1,59 при  $p=0,05$ ). У мужчин значения критерия значительно ниже 1, что указывает на отсутствие влияния. Полученные данные указывают значительное увеличение патологии среди населения области по сравнению с данными выборочного исследования 2003–2004 гг. [4].

**Заключение.** Проведенный анализ на базе критерия несогласия доказывает возможное влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии у населения таких ФР как ожирение, табакокурение, злоупотребление алкоголем (на фоне омоложения данных ФР), семейный статус (особенно состояние вдовости), неудовлетворенность работой и стрессов. Однако наличие высокого уровня образовательного ценза у населения позволяет активно использовать «школы гипертоников» для технологической интервенции в качестве базового средства первичной профилактики АГ и его осложнений.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. Исследование не носило коммерческого характера.

### Литература

1. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний — основа улучшения демографической ситуации в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. No 3, Т. 1. С. 4–9. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ja. Preventive maintenance of cardiovascular and other infectious diseases — a basis of improvement of a demographic situation in Russia, *Cardiovascular therapy and profilactic Cardiovascular therapy and profilactic*. 2005. No 3. Vol. 1. pp. 4–9.]
2. Бритов А.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2003. No 2. Т. 3. С. 9–15 [Britov A.N. Rating of cardiovascular risk at patients with an arterial hypertension, *Cardiovascular therapy and preventive maintenance*. 2003. No 2. Vol. 3. pp. 9–15.]
3. Шапиро И.А., Калинина А.М. Профилактическая медицинская помощь больным артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических учреждениях Хабаровского края: состояние и перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2002. No 1. С. 16 [Shapiro I.A., Kalinin A.M. Preventive medical aid by the patient by an arterial hypertension in out-patient — polyclinic establishments of Khabarovsk territory: a status and prospects, *Cardiovascular therapy and preventive maintenance*. 2002. No 1. pp. 16.]
4. Вебер В.Р., Фишман Б.Б. Факторы риска артериальной гипертензии. СПб.; Наука, 2005. 208 с [Veber V.R., Fishman B.B. *Risk factor of an arterial hypertension*. From — in Science. St. Petersburg, 2005. 208 p.]

5. Иванова Н.В., Фишман Б.Б., Токмачев М.С., Фоменко Л.А., Казымов М.С., Беспалов Е.И., Кадошникова Л.Г. Экстраполирование результатов выборочного исследования распространенности артериальной гипертензии на генеральную совокупность // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2009. No 2. С. 75–81 [Ivanova N.V., Fishman B.B., Tokmachev M.S., Fomenko L.A., Kazymov M.S., Bespalov E.I., Kadoshnikova L.G. Results of selective research of prevalence of an arterial hypertension on general set, *Problems of social hygiene, public health services and a history of medicine*. 2009. No 2. pp. 75–81.]

6. Оганов Р.Г., Лепачин В.К., Фитилев С.Б. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР — Angina Treatment Pattern) // Кардиология. 2003. No 5. С. 6–10 [Oganov R.G., Lepachin V.K., Fitilev S.B. Features of diagnostics and therapy of a stable stenocardia in the Russian Federation (international research АТР — Angina Treatment Pattern), *Cardiology*. 2003. No 5. pp. 6–10.]

7. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А. и др. Значение сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний для здоровья населения России. Профил. забол. и укрепл. здор. 2002. No 2. С. 3–7 [Oganov R.G., Maslennikova G.Ja., Shalnova S.A., Deev A.V. Value of cardiovascular and other infectious diseases for health of the population of Russia, *Preventive medicine*. 2002. No 2. pp. 3–7.]

8. Фишман Б.Б., Токмачев М.С., Хорошевская А.И., Кочанов И.Н., Денисов В.Г., Бобырь М.А., Бутримова С.Ш., Шамиладзе Д.А., Никифоров А.Г. Обоснование выборочного исследования распространенности АГ/ИБС среди населения (сообщение 1) // Профилактическая медицина. 2013. No 2. С. 33–39 [Fishman B.B., Tokmachev M.S., Khoroshevskaya A.I., Kochanov I.N., Denisov V.G., Bobyr M.A., Butrimova S.Sh., Shamiladze D.A., Nikiforov A.G. The Substantiation of selective research of prevalence АГ/IBH among the population (the message 1), *Preventive medicine*. 2013. No 2. pp. 33–39.]

9. Фишман Б.Б., Фоменко Л.А., Куприн П.Е., Григорян А.Г., Кондратьев В.В., Куликова Т.В., Полякова Е.В., Баров П.А. Характеристика отношения шансов возможности развития артериальной гипертензии у респондентов с избыточной массы тела и ожирением // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума «Профилактическая кардиология-2010». М., 2010. С. 102. [Fishman B.B., Fomenko L.A., Kuprin P.E., Grigoryan A.G., Kondratiev V.V., Kulikova T.V., Polyakova E.V., Barov P.A. Characteristic of the relation of chances of an opportunity of development of an arterial hypertension at respondents from superfluous weight of a body and adiposity / Materials of the All-Russia scientific — educational forum, *Preventive cardiology*. Moscow, 2010. p. 102.]

Поступила в редакцию: 18.04.2017 г.

Контакт: Фишман Борис Борисович, [Fishman@mxc.ru](mailto:Fishman@mxc.ru)

#### Сведения об авторах:

Фишман Борис Борисович — заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры дополнительного профессионального образования и поликлинической терапии ИМО НовГУ, e-mail: [Fishman@mxc.ru](mailto:Fishman@mxc.ru); 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Жбанова Наталья Олеговна — аспирант с заочной формой обучения ИМО НовГУ; 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Саволук Антонина Васильевна — аспирант с заочной формой обучения ИМО НовГУ, заведующая поликлиникой No 3 центральной городской клинической больницы, 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Хорошевская Алла Ильинична — заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, главный врач областной клинической больницы, 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Бутримова Светлана Шерафеддиновна — заместитель главного врача Новгородской областной клинической больницы по лечебным вопросам; 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Зурабов Вячеслав Валерьевич — аспирант с заочной формой обучения ИМО НовГУ, 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41;

Шамиладзе Давид Амиранович — аспирант с заочной формой обучения ИМО НовГУ; 173003, Великий Новгород, Большая Санкт-Петербургская ул., д. 41.

УДК 618.3-008:616.092:616-089

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА В КУПИРОВАНИИ СИМПТОМОВ ТОКСИКОЗА В УСЛОВИЯХ КУРОРТА

*М.Н. Авдеев*

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар, Россия

## EFFECTIVENESS OF TRANSCRANIAL ELECTROSTIMULATION OF THE BRAIN IN THE COUPING OF SYMPTOMS OF IN THE RESORT CONDITIONS

*M.N. Avdeev*

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

© М.Н. Авдеев, 2017 г.

Наблюдали 101 беременную с симптомами токсикоза первой половины беременности. Основную группу составили 55 беременных, получавших ТЭС-терапию. В контрольную группу вошли 46 беременных, которые получали медикаментозное лечение. На фоне проведения ТЭС-терапии отмечалось купирование симптомов токсикоза первой половины беременности в более короткие сроки, чем в контрольной группе, значительное улучшение показателей ацетона в моче и гематологических показателей.

**Ключевые слова:** транскраниальная электростимуляция, ранний токсикоз беременных; тошнота, рвота беременных.

Estimate effectiveness TES-therapy in treatment early toxemia of pregnancy. 55 pregnant females with symptoms early toxemia of pregnancy were observed and comprised with TES-therapy. A control group included 46 pregnant females received conventional therapy. There was noted a reduction symptoms the early toxemia of pregnancy in more shot period than control group, and improvement parameters of acetone in analysis of urine. Significantly reduced symptoms of early toxemia of pregnancy. Improvement of most hematological parameters.

**Key words:** transcranial electrostimulation, early toxemia of pregnancy; nausea; vomiting of pregnancy.

**Введение.** Ранний токсикоз является одной из актуальных междисциплинарных проблем клинической медицины. По данным современных исследований, частота токсикоза первой половины беременности колеблется от 50 до 90%, частота тяжелых форм составляет от 0,1 до 1,8%. Необходимость в госпитализации и проведении соответствующей терапии возникает у 14–19% беременных [1–3].

Ранний токсикоз — сложный симптомокомплекс, развивающийся в первом триместре беременности и проявляющийся рядом диспепсических расстройств: тошнотой, рвотой, саливацией, снижением аппетита, нарушением вкусовых и обонятельных ощущений. Нередко после перенесенного раннего токсикоза беременности проявляются вторичные гестационные осложнения: угроза прерывания беременности, железодефицитная анемия и поздний токсикоз. Ранний токсикоз оказывает неблагоприятное влияние на внутриутробное развитие плода и новорожденного. У 10–12% новорожденных от матерей с ранним токсикозом отмечают признаки гипотрофии, и у 40% — признаки морфологической незрелости. Все вышеперечисленные факторы отражаются и на последующем развитии таких детей [1].

Ряд исследователей указывают на связь раннего токсикоза беременных с развитием позднего гестоза и задержкой развития плода в более поздние сроки [1–3].

Большинство методов лечения токсикоза первой половины беременности используют различные медикаментозные препараты (противорвотные, нейролептики, антигистаминные, антагонисты дофаминовых рецепторов), которые могут оказывать отрицательное воздействие на плод. Именно поэтому роль немедикаментозных методов существенно возрастает.

Одним из таких методов лечения является транскраниальная электростимуляция стволовых структур головного мозга (ТЭС-терапия) [4, 5]. ТЭС-терапия оказывает неинвазивное электрическое воздействие на организм человека, избирательно активирующее защитные (антиноцицептивные) механизмы мозга в подкорковых структурах, работа которых осуществляется с участием эндорфинов и серотонина как нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Механизм действия ТЭС на организм человека основан на полифункциональном влиянии нейропептидов и биогенных аминов, выделяющихся под влиянием процедур электростимуляции подкорковой области: дофамина,

Таблица

**Динамика гематологических показателей у обследованных беременных с ранним токсикозом ( $M \pm m$ )**

Исследуемые гематологические результаты (референтные значения у здоровых беременных)	Основная группа (n=55)	Контрольная группа (n=46)
Эритроциты, $3,7-4,7 \times 10^{12}/л$	$3,56 \pm 0,01$ $4,35 \pm 0,04^*$	$3,15 \pm 0,02$ $4,21 \pm 0,06^*$
Гемоглобин, 110–140 г/л	$97,6 \pm 1,6$ $111,6 \pm 4,3^*$	$82,6 \pm 1,4$ $115,6 \pm 4,3^*$
Цветной показатель, 0,85–1,05	$0,73 \pm 0,004$ $0,91 \pm 0,007^*$	$0,73 \pm 0,004$ $0,87 \pm 0,007^*$
Гематокритное число, 30–36	$31,6 \pm 1,5$ $34,6 \pm 1,9^*$	$29,6 \pm 1,4$ $33,6 \pm 1,3^*$
RDW-CV% (анизотроцитоз эритроцитов), 11,5–14,5%	$14,3 \pm 0,1$ $11,2 \pm 0,8$	$15,2 \pm 0,1$ $11,2 \pm 0,5$
RDW-SD (отклонение распределения эритроцитов) fL	$60,3 \pm 0,1$ $57,2 \pm 0,2$	$62,3 \pm 0,1$ $58,2 \pm 0,5$
Объем эритроцита (MCV), 80–100 fL	$82,8 \pm 0,1$ $87,8 \pm 0,6^*$	$80,8 \pm 0,1$ $85,3 \pm 0,4^*$
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	$25,9 \pm 0,1$ $28,4 \pm 0,5^*$	$24,5 \pm 0,1$ $27,5 \pm 0,5^*$
Сывороточное железо (14,3–21,5 мкмоль/л)	$11,6 \pm 0,98$ $18,2 \pm 1,48^*$	$8,4 \pm 1,62$ $15,7 \pm 0,64^*$
Трансферрин (2–4 г/л)	$3,41 \pm 0,28$ $3,48 \pm 0,17$	$3,60 \pm 0,45$ $3,71 \pm 0,23$
Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) (53,2–71,6 мкмоль/л)	$85,5 \pm 1,72$ $69,4 \pm 1,24^*$	$93,2 \pm 1,03$ $70,3 \pm 1,18^{**}$
Латентная железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) (26,8– 41,2 мкмоль/л)	$76,5 \pm 0,68$ $42,1 \pm 2,73^*$	$84,6 \pm 0,48$ $44,1 \pm 1,32^*$
Ферритин (12–150 мкг/л)	$10,91 \pm 0,18$ $31,77 \pm 5,48^{**}$	$9,85 \pm 0,08$ $22,85 \pm 2,34^{**}$
Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ)	$12,5 \pm 0,91\%$ $26,5 \pm 2,94\%^{**}$	$10,2 \pm 0,97\%$ $22,2 \pm 1,97\%^{**}$

Примечание: в числителе — показания до лечения, в знаменателе — после лечения; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

**Литература**

1. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях: руководство / под ред. В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 464 с. [Apresyan S.V. *Beremennost' irodypryehkstrage nital'nyh zabolovaniyah*: rukovodstvo / pod red. V.E. Radzinskogo. Moscow: GEHOTAR-Media, 2009. 464 p.]
2. Милов И.М. Рвота беременных: современные особенности клиники и основные компоненты патогенетического лечения // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. 2006. № 13. С. 202–210. [Mirov I.M. *Rvota beremennyh: sovremennye osobennosti kliniki i osnovnyye komponenty patogeneticheskogo lecheniya*, *Vestnik perinatologii, akusherstva i ginekologii*. 2006. No 13. pp. 202–210.]
3. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М., 2003. 400 с. [Suhikh G.T., Van'ko L.V. *Immunologiya beremennosti*. Moscow, 2003. 400 p.]
4. Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования / под ред. В.П. Лебедева. СПб., 2001. 528 с. [Transkraniial'naya ehkspirimental'no-klinicheskie issledovaniya / pod red. V.P. Lebedeva. Saint-Petersburg, 2001. 528 p.]
5. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования. Сборник статей. Т. 2 / под ред. В.П. Лебедева. СПб.: Искусство России, 2005. 464 с. [Transkraniial'naya ehkspirimental'no-klinicheskie issledovaniya: sbornik statej. Vol. 2 / pod red. V.P. Lebedeva. SPb.: Iskusstvo Rossii, 2005. 464 p.]

Поступила в редакцию: 23.06.2017 г.

Контакт: Авдеев Максим Николаевич, maks2014@gmail.com

**Сведения об авторе:**

Авдеев Максим Николаевич — аспирант кафедры восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4; e-mail: maks2014@gmail.com, тел.: +7 (918) 904-89-95.

## ХРОНИКА

### ИТОГИ 24-Й МЕЖДУНАРОДНОЙ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ПО НЕЙРОНАУКАМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПСИХИАТРИИ «STRESS AND BEHAVIOR»

#### 24<sup>th</sup> INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY NEUROSCIENCE AND BIOLOGICAL PSYCHIATRY CONFERENCE «STRESS AND BEHAVIOR»

© Коллектив авторов, 2017 г.

В Санкт-Петербурге в Большом конференц-зале гостиницы «Октябрьская» с 16 по 19 мая 2017 г. прошла 24-я Международная мультидисциплинарная конференция по нейронаукам и биологической психиатрии «Стресс и поведение» — 24<sup>th</sup> International Multidisciplinary Neuroscience and Biological Psychiatry Conference «Stress and Behavior». Конференция носила юбилейный характер и была посвящена 20-летию конференций «Stress and Behavior», проводимых с 1997 года. Рабочий язык конференции был английский, без перевода.

Конференции этого цикла («Stress and Behavior») проходят в Санкт-Петербурге ежегодно с 2004 г. под эгидой Международного общества по изучению стрессового поведения — International Stress and Behavior Society (ISBS). ISBS является международным сообществом экспертов, работающих в области клинической и трансляционной нейронауки, психофизиологии, нейробиологии, биопсихологии и биопсихиатрии. Особое внимание ISBS уделяет стрессу, связанным с ним нейробиологическим фенотипам, их нервным, молекулярным и генетическим механизмам, а также вызванным стрессом нервно-психическим расстройствам у человека в клинике и в эксперименте на животных. Традиционными организаторами этой ежегодной конференции ISBS в 2017 г. выступили Институт экспериментальной медицины, СПбГУ при участии ряда российских и международных научных обществ.

Организационный комитет конференции включал проф. А.В. Калугу (председатель; Россия, США), проф. В.М. Клименко (председатель программного комитета; Россия) и проф. Р.Р. Гайнетдинова (председатель локального оргкомитета; Россия).

Тематика конференции включала такие направления биологической психиатрии, как стресс, страх, тревожность, депрессия, нейрогенетика стресса, нейромедиаторы, нейростероиды в ЦНС, нейрохимия и нейрофизиология стресса, нейропсихофармакология и нейроэндокринология, экспериментальные модели поведения, стресс, память и механизмы научения, психофизиология и нейропсихология, психонейроиммунология, общая психиатрия, нейроэтология и этология человека, трансляционные исследования в биологической психиатрии, биомаркеры стресса.

В конференции приняли участие 295 ученых: 132 российских и 163 зарубежных специалиста из 47 стран. Кроме России, свои доклады представили ученые из Армении, Боснии и Герцеговины, Бразилии, Великобритании, Германии, Канады, Китая, Литвы, Нидерландов, Сербии, Сингапура, США, Украины, Финляндии, Франции, Швеции, Японии и других стран. От ФГБНУ ИЭМ в конференции приняли участие 44 сотрудника и аспиранта. За 4 дня конференции было сделано 55 устных и 20 стендовых докладов. Сотрудниками ФГБНУ ИЭМ сделано 15 докладов. Тезисы конференции опубликованы в журнале «Stress, Brain and Behavior», 2017, т. 7.

Во вступительном слове председатель конференции проф. А.В. Калугу отметил, что актуальность исследований в области нейронауки и биологической психиатрии определяется пониманием того, что в основе психических заболеваний лежат молекулярные процессы, изучение которых может дать ключ к пониманию нарушений функционирования мозга, возможностей лечения и профилактики. Однако возможности заочных научных коммуникаций, охватывающих весь комплекс обсуждаемых проблем и подходов: физиологической,



молекулярной, клинко-психиатрической, психологической, поведенческой — очевидно недостаточно. Задача цикла ежегодных конференций «Стресс и поведение» обеспечить такое общение и дать ответ на вызовы в этой области. Актуальность вызовов обусловлена рядом факторов: развитием исследовательских методов, необходимостью анализа огромных массивов данных, генерируемых этими методами, недостаточной эффективностью терапевтических подходов к лечению заболеваний мозга, комплексностью их патогенеза, включающего генетические и средовые факторы (эпигенетические в широком смысле). Одна из основных задач конференции 2017 г. — повысить эффективность взаимодействия между фундаментальной наукой и клиникой (трансляционный подход).

От имени дирекции ИЭМ приветственное послание на открытии Юбилейной конференции озвучил заместитель директора по научной работе д. б. н. профессор РАН А.В. Дмитриев. Были также зачитаны приветственные поздравления ректора СПбГУ, Академии медицинских наук Армении, Ереванского Национального медицинского университета, а также международных обществ по изучению нейробиологии поведения (IBNS), стресса и тревожности (STAR), исследованию серотонина (ISSR), психонейроиммунологии (PNIRS) и Тайваньского общества по нутрициологии.

Большая часть докладов была посвящена стрессовой реакции в норме и патологии. А.С. Tadevosian и А.А. Muradyan (Армения) представили новую книгу «Health of man (from the point of view of modern stressology)».

В двух последующих докладах были изложены результаты исследований в области нормальной физиологии стрессовой реакции и других процессов. По данным В.И. Людыно и соавт. (Россия), полиморфизм по гену галанина предопределяет уровень нейротизма и стрессоустойчивости человека. В. Авоаге и соавт. (Нидерланды) показал, что эмоционально обусловленное запоминание у мышей, обусловленное стрессовой ситуацией, связано с активностью серотониновых рецепторов 5HT в базолатеральном амигдаларном комплексе. Результаты В.В. Решетникова (Россия) свидетельствуют, что долговременные изменения работы мозга под влиянием стресса на ранних этапах постнатального развития связаны с модификацией гистона H3K4Me3. Возрастные особенности стресс-реактивности у обезьян обсуждались в докладе Н.Д. Гончаровой и О.А. Чигарова (Россия). М. LeMelledo (Канада) методом протоновой магнитно-резонансной спектроскопии выявил, что процент серого вещества в мозге беременных женщин меньше.

Многие доклады были посвящены нейробиологическим аспектам повреждающей стрессовой

реакции и ее последствий у человека и в моделях на животных.

В докладе S. Salim (США) было показано, что психологический стресс сопровождается оксидативным стрессом, что проявляется изменением его маркеров в периферической крови и различных отделах мозга. Нейроэндокринные и молекулярно-генетические особенности рыбок *Danio rerio* (zebrafish), демонстрирующих различные типы поведенческой реакции на стресс, представлены S. Winberg (Швеция). Особенности влияния различных моделей стресса на постнатальный нейрогенез мозга крыс обсуждались в докладе А.А. Яковлева (Россия). Д.С. Васильев и соавт. (Россия) представили данные о том, что пренатальный гипоксический стресс вызывает задержку моторного развития у крысят, связанную со снижением уровня тиреотропного гормона в плаценте и морфологическими нарушениями в коре головного мозга.

Тема нескольких докладов — влияние стресса на обучение и память в экспериментах на животных. Результаты V.N. Luine и соавт. (США) свидетельствуют, что нарушение пространственной памяти под влиянием стресса, наблюдающееся у самцов крыс, у самок не происходит, что связано с повышенным уровнем протеин-киназы М зета в гиппокампе. Влияние стресса на активацию ранних генов в различных структурах мозга в условиях новизны показано в докладе А.И. Булава и соавт. (Россия). П.П. Хохлов и соавт. (Россия) представили данные о том, что стресс подавляет функционирование грелиновой сигнальной системы мозга крыс, имеющей отношение к внутреннему подкреплению.

Три доклада были посвящены постстрессовым расстройствам. В докладе S. Sarkic-Bedak (Босния и Герцеговина) были обобщены нейропсихосоциальные последствия участия в боевых действиях через двадцать лет после них. Неоднозначное влияние стресса на развитие анорексии у пациентов проанализировано в докладе S.M. Tap и соавт. (Сингапур). В модели на крысах показано, что тяжесть посттравматического стрессового расстройства зависит от исходного состояния животных (Н.К. Апраксина, Россия).

Часть докладов была посвящена результатам изучения других патологических состояний мозга.

Углубленному изучению и значимости диагностики нейропсихологических нарушений у пациентов с болезнью Паркинсона посвящен доклад Е.В. Грачёвой и соавт. (Россия). Результаты моделирования ранней стадии болезни Паркинсона на крысах представлены группой Ю.Ф. Пастухова (Россия). В докладе М.В. Чернышева и соавт. на этой модели показаны нарушения памяти и

депрессивно-подобное состояние. А.Р. Газизова и соавт. выявили, что причиной депрессивно-подобного состояния является нейродегенерация в дорсальном и вентральном стриатуме.

Биохимические изменения в крови пациентов с эссенциальным тремором описаны в докладе Э.М. Муружевой и соавт. (Россия). Маркерные признаки аутизма выявлены при анализе вокальной коммуникации в эксперименте на обезьянах (К Mimura и соавт., Япония). В эксперименте на крысах показано, что тревожное и депрессивное состояние нарушает когнитивные функции и может быть вызвано выхлопными газами, содержащими прооксиданты, а антиоксидант MitoQ нивелирует эти нарушения (А. Salvi и соавт., США). J. Voban и D. Kozic (Сербия) методом магнитно-резонансной спектроскопии выявили в мозге ВИЧ-инфицированных людей ряд структурно-функциональных нарушений и их связь с результатами нейропсихологического тестирования.

Тема некоторых докладов — роль микробиоты кишечника в патогенезе заболеваний мозга и нейроиммунные взаимодействия. И.Н. Абдурашулова (Россия) обобщила данные литературы и собственных исследований, свидетельствующие, что состояние микробиоты кишечника имеет большое значение в патогенезе рассеянного склероза. М.И. Aghajanyan (Армения) в эксперименте на животных показал, что нарушение микрофлоры кишечника при моделировании неспецифического язвенного колита вызывает негативные биохимические сдвиги в мозге, сопровождающиеся повышением тревожности и нарушением ориентировочно-исследовательского поведения. А.Н. Трофимов и А.П. Шварц и соавт. (Россия) представили результаты экспериментов по изучению негативного влияния активации иммунной системы крыс на ранних этапах онтогенетического развития на экспрессию генов нейропластичности в мозге и защитного влияния процесса обучения при этом, а также на экспрессию изоформ дофаминового рецептора D2 и когнитивные функции крыс.

Тема ряда докладов — нейробиологические аспекты зависимостей. Влияние малоизученных синтетических наркотиков химических производных альфа пирролидинолвалерофенона на поведение рыбок данио рерио показали Т.О. Колесникова и соавт. (Россия). Е.В. Филатова и соавт. (Россия) в эксперименте на крысах выявили значительную роль конформности в процессе алкоголизации. Амфетамин усиливает поведенческие проявления нейробиологического компонента игровой зависимости и обсессивно-компульсивного расстройства в модели на крысах (Н.Д. Якушина, Россия). С использованием метода электрической самостимуляции латерального гипоталамуса показано, что активация

дофаминергической системы мозга крыс имеет орексигенный эффект (Ю.Л. Бессолова, Россия).

Авторы двух докладов коснулись вопросов нормального и патологического развития. С.М. Молчанова и соавт. (Финляндия) показали, что в процессе нормального развития кортикостриатных нервных путей у мышей большое значение имеет субъединица альфа-2 глициновых рецепторов. Блокирование D2-дофаминовых рецепторов на различных этапах антенатального развития крыс имеет тератогенный эффект и проявляется нарушением цикла сон-бодрствование в постнатальном периоде (Е.А. Аристанкесян и соавт., Россия). В лекции J.A.K. Erskine (Великобритания) изложены возрастные особенности навязчивых идей.

В докладах следующей группы изложены результаты поиска средств лечения нарушений работы мозга.

Большая часть найденных средств влияет на эмоциональное состояние. В своей лекции А.В. Калугин (Россия, США) обобщил новые данные доклинических и клинических исследований о потенциальной возможности применения галлюциногенов в лечении тревожности, депрессии, а также зависимостей и других состояний. К.А. Дёмин (Россия) на рыбках *Danio rerio* (данио рерио) показал анксиолитические свойства известных фунгицидных препаратов — производных имидазола. Эффект неурексина — препарата, применяющегося при негативных симптомах стресса, по результатам функциональной МРТ может быть связан с активацией дорсальной передней поясной извилины (А. Kühnel и соавт., Германия) и левой миндалины (L. Fensky и соавт., Германия). Триазол-олат и его производные показали психотропные свойства в эксперименте на рыбках данио рерио и могут в перспективе стать классом лекарственных средств (Т.О. Колесникова и соавт.). Производное флюоренкарбоновой кислоты, действующее как центральный M-холиномиметик, обладает антидепрессивным действием при моделировании на крысах (Н.К. Хныченко и соавт., Россия). В докладах Т.О. Колесниковой и соавт. (Россия) показано седативное влияние на крыс двух веществ: тилетамина (антагониста NMDA-глутаматных рецепторов, применяемого для наркоза в ветеринарии) и U-47700 (агониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов). Y.M. Xu (Китай) сообщила о скрининговых исследованиях новых лигандов серотониновых рецепторов, которые в перспективе могут быть использованы в лечении депрессии, шизофрении и зависимостей.

Стресс-протективный эффект в моделях стресса на крысах проявили клеточные фракции дрожжей специальной линии (А.Ф. Сафонова, Россия), липидный модуль, богатый декозагексаеновой кислотой и антиоксидантом астаксантином (И. Сидоро-

ва и соавт., Россия), новый биоактивный пептид АСТН6-9 (Т.Н. Соллертинская, Россия).

Нейропротективным действием обладает производное таурина таурепар, который восстанавливает нарушенное поведение при моделировании общей ишемии мозга на крысах (В.В. Бульон и соавт., Россия).

У пациентов с рассеянным склерозом пробиотик на базе *E. faecium* L-3 улучшает психоэмоциональное состояние (Мацулевич и соавт., Россия).

Положительный эффект немедикаментозных средств показан в двух докладах. Стресс-протективное действие мануального лимфодренажа у мужчин и женщин показано в докладе M.S.M. Pires-de-Campos (Бразилия). В докладе D. Petružytė и соавт. (Литва) показано, что во многих случаях психических заболеваний эффективность психотерапии не уступает медикаментозному лечению.

Отдельный класс докладов посвящен поиску молекулярно-клеточных мишеней для терапии нарушений работы мозга. Изучению роли сигнального пути Gsk3 $\beta$ /Fxr1R в регуляции синаптической пластичности посвящен доклад J.M. Beaulie (Канада). Рецепторы следовых аминов имеют отношение к тревожности (S. Espinoza и соавт., Италия) и формированию зависимостей (И. Суханов и соавт., Россия). Импортин-альфа связан с повышением тревожности у крыс (М.М. Тсоогу, Германия). В эксперименте на мухах-дрозофилах подтверждено, что продолжительность жизни связана с активностью триптофан-кинурениновой системы, а берберин, вещество, влияющее на ее активность, может быть использовано для увеличения продолжительности жизни и коррекции нарушений, связанных со старением (V.V. Navrotskaya, Украина и G. Oхenkrug, США). Регулятор эндоплазматического ретикулаума шаперон Grp78 обладает нейропротективным действием, что выявлено на модели ранней стадии болезни Паркинсона (М.В. Пази и соавт., Россия). Различные фрагменты агутин-связанного протеина уменьшают активность норадренергической системы мозга крыс (Л.О. Савельева, Россия).

В ряде докладов обсуждались методы диагностики состояния мозга человека. Методика диагноза болезни Альцгеймера *in vivo* на базе ПЭТ для локализации нарушений представлена D. Kozic и соавт. (Сербия). Предложены методики количественной оценки стресса на базе анализа вариабельности сердечного ритма (Ph. Fauquet-Alekhine и соавт., Франция), комплекса психологических и физиологических параметров (В. Абабков, Россия). В докладе T Vaessen и соавт. (Бельгия, Нидерланды, Великобритания) обсуждалась валидность метода ежедневных самооценок для оценки стресса в науке и клинике.

Многие доклады были нацелены на решение методических проблем научных исследований в области тематики конференции. Модели стресса и болезней нервно-психического развития на рыбах *Danio rerio* представлены в докладах S. Winberg, A. Kalueff, A. Mustafa. Валидность применения ингибитора ацетилхолинтрансферазы в модели на этих рыбах показана в докладе Д.А. Мешалкиной (Россия). На той же модели показано действие агониста  $\mu$ -опиоидных рецепторов U-47700 и эффект отмены антидепрессантов (Т.О. Колесникова, Россия). Подходы к изучению в моделях на животных суицидного поведения человека, вызванного влиянием стресса, изложил в своей лекции В.А. Розанов (Украина).

Сотрудник фирмы TSE Systems (Германия), J.Fehmer, представил автоматизированную систему анализа поведения животных в домашней клетке. С.А. Pivchenko и соавт. (Нидерланды) представили свой опыт применения в доклинических фармакологических исследованиях мультифункциональной измерительной системы для регистрации поведения, физиологических параметров и ультразвуковой локализации грызунов производства Metris. Аналогичные комплексы других производителей представили A. Willemsen (Noldus, Нидерланды) и J.M. Daggett (Zantiks, Великобритания). Подбору наилучшей модели метаболического синдрома для изучения тревожности у животных и изучению нарушения поведения на этих моделях были посвящены доклады С.А. Апрятина и К.В. Мжельской и соавт. (Россия). К. Grohmann (Россия) показал возможности люминесцентной конфокальной *in vivo in situ* микроскопии в изучении физиологии и патологии нервной системы.

Следующая, 25-я конференция ISBS «Stress and Behavior» состоится 16–19 мая 2018 г. в Санкт-Петербурге.



Поступила в редакцию: 03.06.2017 г.

Материал подготовили: В.Н. Мухин, В.М. Клименко, А.В. Калуев

## ЮБИЛЕЙ

### АКАДЕМИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ЮРИЙ ЛЕОНИДОВИЧ ШЕВЧЕНКО

К 70-летию со дня рождения



7 апреля 2017 года исполнилось 70 лет выдающемуся ученому, академику Российской академии наук Юрию Леонидовичу Шевченко.

Родился Ю.Л. Шевченко в городе Якутске в семье военнослужащих. Трудовой путь начал после окончания школы — матросом на судах Азовско-Черноморского бассейна. В 1966–1968 гг. проходил срочную службу; в этот период окончил военно-фельдшерское училище. В 1968 г. поступил в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова (ВМА), после успешного окончания которой в 1974 г. служил командиром операционно-перевязочного взвода отдельного медицинского батальона. С 1975 г. — сотрудник кафедры и клиники госпитальной (торакальной) хирургии ВМА, прошел путь от клинического ординатора до старшего преподавателя кафедры. Особенное влияние на становление Ю.Л. Шевченко как хирурга-клинициста оказали академик И.С. Колесников, член-корреспондент АМН СССР Н.В. Путов, профессор М.И. Лыткин.

С 1991 г. Юрий Леонидович возглавил кафедру и клинику сердечно-сосудистой хирургии имени академика П.А. Куприянова, а с апреля 1992 г. — начальник Военно-медицинской академии и председатель ее Ученого совета. Воз-

главляя ВМА, Ю.Л. Шевченко в воспитательной работе уделял большое внимание воспитанию высокой духовности и нравственности у будущих военных медиков, восстановлению лучших традиций гуманизма и самопожертвования российских врачей. По его инициативе и авторскому проекту на территории Академии был открыт первый в мире мемориал «Медикам мира, павшим в войнах», а городской площади, на которой расположен памятник, присвоено название «Площадь Военных Медиков». На территории бывшей Военно-морской медицинской академии был открыт мемориальный памятник легендарному «Сталинградскому курсу», большая часть выпускников которого геройски погибла в Великой Отечественной войне.

С 1992 г. Ю.Л. Шевченко — представитель Российской Федерации в Международном комитете военной медицины. Он явился инициатором создания международного движения «В защиту военных врачей», развития международного военно-медицинского сотрудничества в стране и успешной реализации крупных международных программ.

5 июля 1999 г. Указом Президента Российской Федерации Ю.Л. Шевченко назначен Ми-

нистром здравоохранения России, до декабря 2000 г. одновременно оставаясь начальником ВМА и руководителем кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии.

Ю.Л. Шевченко — автор концепции здравоохранения России как системы жизнеобеспечения, фактора национальной безопасности, главного приоритета государства. Являясь членом Правительства РФ, он уделял особое внимание развитию системы здравоохранения регионов России. По его инициативе Совет Безопасности Российской Федерации в 1999 г. рассмотрел вопрос «О законодательной деятельности по решению проблемы национальной безопасности в области охраны здоровья граждан Российской Федерации». Ю.Л. Шевченко непосредственно участвовал в разработке целого ряда федеральных целевых программ, принятых Правительством Российской Федерации, по отдельным проблемам сохранения и укрепления здоровья, профилактики заболеваний населения России, в том числе сахарного диабета, туберкулеза, ВИЧ-инфекции, а также создания эффективной системы вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний.

С октября 2000 г. Ю.Л. Шевченко — заведующий кафедрой факультетской хирургии ММА им. И.М. Сеченова, одновременно — директор НИИ грудной хирургии на базе ММА им. И.М. Сеченова.

В 2002 г. им организован Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова Минздрава России, президентом которого он был единогласно избран на заседании расширенного состава Ученого Совета Центра.

Научный путь Ю.Л. Шевченко отличает широта исследовательского поиска и творческой мысли. Оставаясь неизменно верным проблемам кардиохирургии, он исследовал аномалии развития легких, пневмомиозы (материалы легли в основу двух глав руководства для врачей «Хирургия легких и плевры», 1988). Им внесен существенный вклад в хирургическое лечение врожденных пороков сердца: разработана пластика дефектов перегородок камер сердца с помощью аутоперикарда.

Талант ученого проявился в способности видеть глубину научной проблемы в частных вопросах. Так, казалось бы, в отдельном, хирургическом методе лечения инфекционного эндокардита он увидел целое научное направление — гнойно-септическую кардиохирургию, став его основоположником. Ю.Л. Шевченко

обладает самым большим в мире опытом хирургического лечения этой тяжелой категории больных (свыше 7 тыс. клинических наблюдений, в том числе более 3,5 тыс. оперированных больных).

Беспрецедентный по объему и уникальный по содержанию свой личный опыт Ю.Л. Шевченко изложил в монографии «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита», которая была переведена на английский язык и издана за границей. В 2015 г. вышло второе, дополненное издание, которое обрело формат энциклопедии по проблеме внутрисердечной инфекции уже под названием «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии».

Ю.Л. Шевченко подготовил к защите более 80 докторских и кандидатских диссертаций. На протяжении многих лет он являлся председателем специализированных диссертационных советов по хирургии и сердечно-сосудистой хирургии. Он опубликовал более 800 научных и учебно-методических работ, в том числе 32 монографии.

Ю.Л. Шевченко — доктор медицинских наук, доктор богословия, профессор, академик РАН, академик Военно-медицинской академии, генерал-полковник медицинской службы, Заслуженный деятель науки РФ, Заслуженный врач РФ, лауреат Государственной премии РФ (2000 г.). Он — член координационного комитета Научного совета РАН по физиологическим наукам, Президент Российской ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова, член президиума Российского общества врачей, член правления Российской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Санкт-Петербургского хирургического общества имени Н.И. Пирогова, член Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, ассоциации торакальных хирургов США.

Почетный профессор и доктор ряда российских и зарубежных институтов, университетов и академий.

Награжден орденом Русской Православной Церкви святого благоверного князя Даниила Московского, международным орденом святого Константина Великого, золотой медалью Петра Великого «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России» Международной Академии наук о природе и обществе, золотой медалью Российской академии естественных наук, премией РАМН имени Н.А. Семашко, золотой медалью имени про-

фессора В.И. Колесова «За значительный вклад в развитие кардиоваскулярной хирургии» и многими другими наградами.

Редколлегия и редакционный совет журнала, научное медицинское академическое со-

общество, ученики, коллеги и друзья сердечно поздравляют юбиляра, желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия, новых свершений на избранном им пути ученого, врача и учителя.

## НЕКРОЛОГ

**АНАТОЛИЙ МИХАЙЛОВИЧ ГРАНОВ**  
**(21.04.1932–12.05.2017)**

12 мая 2017 года после тяжелой продолжительной болезни скончался профессор, академик РАН, Лауреат Государственной и Правительственной премий России, Почетный гражданин г. Санкт-Петербурга, директор ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России Анатолий Михайлович Гранов.

А.М. Гранов родился 21 апреля 1932 года в г. Донецк, где получил медицинское образование и начал трудовую и научную деятельность в Донецкой областной больнице врачом-хирургом, а затем заведующим хирургическим отделением. С первых шагов профессиональной деятельности его интересовали вопросы, связанные с хирургической гепатологией. Этой проблеме были посвящены кандидатская и докторская диссертации А.М. Гранова.

В 60–70-х гг. прошлого столетия научная и педагогическая деятельность А.М. Гранова проходила в Ленинградском научно-исследовательском институте онкологии им. Н.Н. Петрова (1965–1966 гг.) и в 1-м Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П. Павлова, где он работал с 1966 по 1977 г. В 1974 г. ему было присвоено ученое звание профессора.

Научные разработки, выполненные в этот период, стали основой нового направления в отечественной медицине — интервенционной радиологии в онкологии.

С 1980 г., после работы в должности заведующего кафедрой госпитальной хирургии Одесского медицинского института им. Н.И. Пирогова, вся дальнейшая деятельность А.М. Гранова была связана с Центральным научно-исследовательским рентгенорадиологическим институтом (ныне ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России). В 1980 г. по инициативе А.М. Гранова на базе института было организовано первое в России стационарное отделение рентгеноэндоваскулярной хирургии.

В дальнейшем приоритетным направлением научных разработок А.М. Гранова стала проблема лечения очаговых, прежде всего злокачественных, поражений печени. Под его руководством был создан ряд оригинальных технологий рентгеноэндоваскулярных вмешательств, сочетающих хирургические и эндоваскулярные методы. В 1993 г. за большой научный вклад в развитие рентгеноэндоваскулярной хирургии в гепатологии А.М. Гранов был удостоен Государственной пре-

мии России и награжден почетной медалью имени Н.И. Пирогова.

В 1993 г. А.М. Гранов возглавил ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России.

Талант организатора, масштабность научных идей, активная жизненная позиция позволили Анатолию Михайловичу превратить возглавляемое им учреждение в крупный мультидисциплинарный центр, оснащенный самым современным оборудованием и высококвалифицированными кадрами, что стало основой для успешной разработки и внедрения новых технологий интервенционной радиологии, сосудистой хирургии, малоинвазивных хирургических вмешательств, лучевой визуализации, а также трансплантации донорской трушной печени для жителей Санкт-Петербурга и других регионов России, биотехнологии лекарственных и диагностических препаратов.

В 2000 г. А.М. Гранов был избран членом-корреспондентом РАМН, в 2002 году — действительным членом РАМН по специальности «рентгенодиагностика»

В 1998 г. под его руководством впервые в Северо-Западном регионе России была осуществлена пересадка печени. В дальнейшем под эгидой А.М. Гранова в Центре стала активно развиваться трансплантология (пересадка печени и почек). Анатолий Михайлович возглавил Международную программу «Трансплантация печени в Северо-Западном регионе России».

Исследования в этой области, проведенные под руководством Анатолия Михайловича Гранова, были удостоены Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за разработку, создание и внедрение методов трансплантации печени у взрослых и детей как нового направления в российском здравоохранении (2007 г.).

Научные интересы А.М. Гранова, руководителя мультидисциплинарного Центра, не ограничивались этими проблемами. Велик вклад А.М. Гранова в развитие новых технологий ядерной медицины в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России. В 2006 г. А.М. Гранов с группой соавторов был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники за создание и внедрение отечественного комплекса аппаратуры и технологий производства радиофармпрепаратов, «меченых» ультракоротко-

живущими радионуклидами, для диагностических центров позитронно-эмиссионной томографии.

Большое внимание Анатолий Михайлович уделял созданию и внедрению в практику здравоохранения результатов разработок Центра в области биотехнологии лекарственных и диагностических препаратов, а также инновационным НИР в области генной терапии — одной из перспективных стратегий в современной онкологии.

А.М. Гранов активно занимался общественной деятельностью: он был членом Научного совета по медицинской радиологии и радиационной медицине РАН, научно-технического совета при Правительстве Санкт-Петербурга; председателем Общественного Совета при Администрации Курортного района; членом ассоциации хирургов-гепатологов стран СНГ; правления хирургического общества им. Н.И. Пирогова; членом редакционного совета журнала «Вестник трансплантологии и искусственных органов», редакционного совета «Медицинский академический журнал», редакционного совета журнала «Анналы хирургической гепатологии», редакционной коллегии журнала «Вопросы онкологии» и редакционной коллегии «Евразийского онкологического журнала».

А.М. Гранов — автор более 480 научных работ, 9 монографий, 63 патентов на изобретения, из них 2 патента США. Под его руководством выполнено и защищено 10 докторских и 17 кандидатских диссертаций.

Заслуги Анатолия Михайловича Гранова были высоко оценены на Федеральном и региональном уровнях: он был награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2002 г.), Орденом «За заслуги перед Отечеством» III степени (2007 г.), Орденом «За заслуги перед Отечеством» II степени (2012 г.), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2001 г.), золотой медалью Н.Н. Блохина «За развитие отечественной онкологической науки» (2003 г.), международной премией «За веру и верность», учрежденной фондом Святого Всехвального апостола Андрея Первозванного (2003 г.). А.М. Гранов — Почетный гражданин Санкт-Петербурга (2011 г.).

Коллеги, друзья и родные, благодарные пациенты навсегда сохранят в своих сердцах память об Анатолии Михайловиче Гранове — большом ученом, прекрасном специалисте, талантливом администраторе и общественном деятеле.



**Медицинский академический журнал**

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

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: Е.Ю. Паллей

Подписано в печать 26.06.17 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 14.25. Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии: ООО "ИПК НП-Принт", 190020, Санкт-Петербург, Измайловский пр., д. 29.