

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 17
2017 № 3

ISSN 1608-4101



МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3

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

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 — член-корреспондент РАН, 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
Янг Йонгхонг — иностранный член РАН, Китай

Редакционный совет

А. Г. Баиндурашвили — академик РАН, Санкт-Петербург
В. С. Баранов — член-корреспондент 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

№ 3

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

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, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, 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
Yang Yonghong, foreign member of the Russian Academy of Sciences, China

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

СОДЕРЖАНИЕ

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

- ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ ВОЕННО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ.....7
К.И. Павлов, В.Н. Мухин, А.В. Сырцев, А.Н. Архимук, В.Н. Сысоев, М.И. Петренко

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИЕЙ20
Н.Л. Фролова, Д.Н. Стрельцов, академик РАН Г.А. Софронов, Т.В. Сергеев, В.Н. Солнцев, Е.Г. Каменева

- РОЛЬ *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* И ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 В ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ЧЕЛОВЕКА27
П. В. Пигаревский, С.В. Мальцева, В.А. Снегова, Н.Г. Давыдова, О.Г. Яковлева, Р.А. Ворожбит

- GFAR-ИММУНОПОЗИТИВНЫЕ КЛЕТКИ В СОСТАВЕ ЭПЕНДИМЫ III ЖЕЛУДОЧКА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ.....33
О.В. Кирик, Д.А. Суфиева

- ENTEROCOCCUS FAECIUM* L-3 УЛУЧШАЕТ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ.....39
А.В. Мацулевич, И.Н. Абдурасулова, Е.А. Тарасова, Е.И. Ермоленко, Г.Н. Бисага, Г.Г. Алехина, Д.И. Скулябин, член-корреспондент РАН А.Н. Суворов, В.М. Клименко

- ПРОДУКЦИЯ *IN VIVO* ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1 (ИФР-1), КОДИРУЕМОГО ПЛАЗМИДНОЙ ДНК48
И.В. Духовлинов, Е.Г. Богомолова, О.В. Добровольская, Е.А. Федорова, А.М. Кляус, С.А. Ищук, Н.А. Климов, член-корреспондент РАН А.С. Симбирцев

- МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ55
А.В. Мороцкая

- СТРЕССОРЫ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПРЕПЯТСТВУЮТ РАЗВИТИЮ ПРЕДПОЧТЕНИЯ АЛКОГОЛЯ У ВЗРОСЛЫХ САМОК КРЫС (ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ κ -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ)64
В.Н. Мухин, А.П. Козлов, И.Н. Абдурасулова, К.И. Павлов, В.В. Сизов, А.В. Мацулевич, В.М. Клименко

- НЕИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ РАБОТНИЦ ПРЕДПРИЯТИЯ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ70
С.Ф. Соснина, П.В. Окатенко

ЮБИЛЕИ

- К 70-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН АЛЕКСЕЯ ГЕОРГИЕВИЧА БАИНДУРАШВИЛИ.....79
 К 60-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ ФЕДОРОВИЧА БАГНЕНКО.....81

CONTENTS

ANALYTICAL REVIEW

ELECTROPHYSIOLOGICAL EVALUATION OF MECHANISMS OF MILITARY-OCCUPATIONAL ADAPTATION	7
---	---

K.I. Pavlov, V.N. Mukhin, A.V. Syrtsev, A.N. Archimuk, V.N. Sysoev, M.I. Petrenko

ORIGINAL RESEARCHES

PATIENTS WITH NEUROCYRKULATORY ASTHENIA: PECULIARITIES OF PSYCHOEMOTICAL STATE AND HEALTH STATUS.....	20
---	----

N.L. Frolova, D.N. Streltsov, full member of the RAS G.A. Sofronov, T.V. Sergeev, V.N. Solntsev, E.G. Kameneva

THE ROLE OF <i>CHLAMYDIA PNEUMONIAE</i> AND INTERLEUKIN-8 IN DESTABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE IN HUMAN.....	27
--	----

P.V. Pigarevsky, S.V. Maltseva, V.A. Snegova, N.G. Davydova, O.G. Yakovleva, R.A. Vorozhbit

GFAP-IMMUNOPosITIVE CELLS AMONG EPENDYMOCYTES OF THE THIRD VENTRICLE OF THE RAT BRAIN.....	33
--	----

O.V. Kirik, D.A. Sufieva

EFFECT OF COURSE APPLICATION OF <i>ENTEROCOCCUS FAECIUM</i> L-3 ON PSYCHOEMOTINAL STATE OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS.....	39
--	----

A.V. Matsulevich, I.N. Abdurasulova, E.A. Tarasova, E.I. Ermolenko, G.N. Bisaga, G.G. Alekhina, D.I. Skulyabin, corresponding member of the RAS A.N. Suvorov, V.M. Klimenko

IN VIVO PRODUCTION OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR CODED BY PLASMID DNA.....	48
--	----

I.V. Dukhovlinov, E.G. Bogomolova, O.V. Dobrovolskaya, E.A. Fedorova, A.M. Klaus, C.A. Ishuk, N.A. Klimov, corresponding member of the RAS A.S. Simbirtsev

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH DISORDERS IN THE REPRODUCTIVE SYSTEM.....	55
---	----

A.V. Morotskaya

STRESSORS IN EARLY POSTNATAL PERIOD ABOLISH DEVELOPMENT OF ALCOHOL PREFERENCE IN ADULT FEMALE RATS (POTENTIAL ROLE OF κ -OPIOID RECEPTORS)	64
---	----

V.N. Mukhin, A.P. Kozlov, I.N. Abdurasulova, K.I. Pavlov, V.V. Sizov, A.V. Matsulevitch, V.M. Klimenko

NON-INFECTIOUS PATHOLOGY IN CHILDREN OF FEMALE WORKERS OF NUCLEAR INDUSTRY ENTERPRISE.....	70
--	----

S.F. Sosnina, P.V. Okatenko

ANNIVERSARIES

TO THE 70 th ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN OF RAS ALEXEY GEORGIYEVICH BAINDURASHVILI.....	79
---	----

TO THE 60 th ANNIVERSARY OF ACADEMICIAN OF RAS, PROFESSOR SERGEY FEDOROVICH BAGNENKO	81
---	----

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

УДК 355.25:159.9

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА МЕХАНИЗМОВ
ВОЕННО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ¹К.И. Павлов, ²В.Н. Мухин, ¹А.В. Сырцев, ¹А.Н. Архимук, ³В.Н. Сысов, ¹М.И. Петренко¹Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова,
Санкт-Петербург, Россия²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия³Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, РоссияELECTROPHYSIOLOGICAL EVALUATION OF MECHANISMS
OF MILITARY-OCCUPATIONAL ADAPTATION¹K.I. Pavlov, ²V.N. Mukhin, ¹A.V. Syrtsev, ¹A.N. Archimuk, ³V.N. Sysoev, ¹M.I. Petrenko¹N.G. Kuznetsov Naval Academy, St. Petersburg, Russia²Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Целью данной работы является теоретическое обоснование применения электроэнцефалографического метода (ЭЭГ) в оценке когнитивных функций как косвенных показателей состояния адаптационно-гомеостатической подсистемы и функциональных резервов индивида. В обзоре литературы рассматриваются вопросы применения метода ЭЭГ в профессиональном психологическом отборе, скрининге функционального состояния и изучении механизмов когнитивных функций, действующих в норме, при стрессе и при патологии у военнослужащих, специалистов силовых ведомств. Проведен анализ исследований, посвященных изучению фрактальных, стохастических параметров ЭЭГ. Обосновывается требование включения ЭЭГ в кросс-валидационные исследования, осуществляемые в рамках разработок современного методического аппарата психодиагностики.

Ключевые слова: профессиональный психологический отбор, когнитивные функции, функциональное состояние, активация коры, ЭЭГ.

The aim of our work is the theoretical substantiation of the application of electroencephalographic method (EEG) in the evaluation of cognitive functions as indirect indicators of the adaptive homeostatic subsystem status and functional reserves of the individual. The review includes the application of EEG in the professional selection, screening of the functional status and the study of cognitive functions among servicemen and specialists of the law enforcement agencies. We write about the physiological mechanisms of the functional status and cognitive functions in the norm, stress, pathology. We analyze the studies of fractal, stochastic parameters of EEG. We propose to include EEG in cross-validation studies that will be included in the modern methodical apparatus of psychodiagnostics.

Key words: professional selection, cognitive functions, functional status, cortex activation, EEG.

Адаптационный потенциал индивида является одним из ключевых феноменов, составляющих предмет военной физиологии (шире — психофизиологии). В военном профотборе адаптационные возможности рассматриваются как основной, а зачастую как единственный целевой признак прогноза. Обзор современных источников литературы в ретроспективе показал, что направление развития военной психофизиологии шло по пути поиска оптимальных методов и приемов изуче-

ния, прежде всего, физиологических резервов и работоспособности [1]. Несмотря на то, что в состав методик современных технических средств профотбора, разработка которых берет начало в период 1980-х гг., входят пробы, основанные на изучении сенсомоторных реакций, применение электрофизиологических методов современными руководящими документами не предусматривается. Одним из электрофизиологических методов, который успешно применяется в медицине и пси-

Заключение. Электроэнцефалографический метод позволяет оценивать прямые показатели когнитивных функций. Так, проанализированы многочисленные связи основных ритмов ЭЭГ с когнитивными функциями восприятия, внимания, памяти, принятия решений, действующих в норме, при стрессе и при патологии у военнослужащих, специалистов силовых ведомств. Проведен анализ исследований, посвященных изучению фрактальных, стохастических параметров ЭЭГ. В решении задач отбора военных специалистов (в частности плавсостава на корабельные специальности в ВМФ) для замещения должностей, относимых современными классификациями к группам сен-

сорно-гностических и специального назначения, этот инструмент правомерно рассматривать как наиболее точный и объективный. Помимо этого, из обзора источников следует также и перспектива применения данного метода для определения прямых и косвенных показателей функциональных состояний, уровня работоспособности и адаптационного потенциала военнослужащих. Кроме прочего, использование метода ЭЭГ позволит решить ряд фундаментальных вопросов психофизиологии и медицины, связанных с изучением физиологических механизмов адаптации, функционального состояния и когнитивных функций, в рамках подходов нелинейной динамики.

Литература

1. Сысоев В.Н., Гананольский В.П., Мясников А.А., Благинин А.А., Сильников М.В., Шабанов П.Д. Физиология военного труда: учебное пособие. СПб.: Любавич, 2011. 456 с. [Sysoev V.N., Ganapolsky V.P., Myasnikov A.A., Blagin A.A., Silnikov M.V., Shabanov P.D. *Physiology of military labor*: Textbook. St. Petersburg: Lubavitch, 2011. 456 p.]
2. Rudny N.M, Bodrov V.A. Current problems in aviation physiology // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1987. Vol. 21, No 1. P. 4–11.
3. Zifkin B.G. The electroencephalogram as a screening tool in pilot applicants // *Epilepsy Behav.* 2005. Vol. 6, No 1. P. 17–20.
4. Korobeinikova I.I., Dudnik E.N., Barak O., Filippovich D., Gruich N., Lazhetich B., Sudakov K.V. Physiological characteristics of system quanta of athletic performance // *Fiziol Cheloveka.* 2007. Vol. 33, No 4. P. 473–480.
5. Todnem K., Nyland H., Riise T., Kambestad B.K., Vaernes R., Hjelle J.O., Svihus R., Aarli J.A. Analysis of neurologic symptoms in deep diving: implications for selection of divers // *Undersea Biomed Res.* 1990. Vol. 17, No 2. P. 95–107.
6. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. М.: Медпресс-информ. 2004. 624 с. [Gnezditsky V.V. *Inverse EEG problem and clinical electroencephalography*. Moscow: Medpress-inform, 2004. 624 p.]
7. Голубева Э.А., Изюмова С.А., Трубникова Р.С., Печенков В.В. Связь ритмов электроэнцефалограммы с основными свойствами нервной системы // *Проблемы дифференциальной психофизиологии*. М.: Педагогика, 1974. 352 с. [Golubeva E.A., Izumova S.A., Trubnikova R.S., Pechenkov V.V. Relationship of the rhythms of the electroencephalogram with the basic properties of the nervous system. *Problems of differential psychophysiology*. Moscow: Pedagogika, 1974. 352 p.]
8. Бутова О.А., Гришко Е.А. Сравнительная характеристика биоэлектрической активности нейронов головного мозга у военнослужащих силовых структур российской федерации // *Современные проблемы науки и образования*. 2011. № 5. С. 22–30. [Butova O.A., Grishko E.A. Comparative characteristics of the bioelectrical activity of brain neurons in military servicemen of law enforcement agencies of the Russian Federation. *Modern problems of science and education*. 2011. No 5. pp. 22–30.]
9. Qazi E.U., Hussain M., Aboalsamh H., Malik A.S., Amin H.U., Bamatraf S. Single Trial EEG Patterns for the Prediction of Individual Differences in Fluid Intelligence // *Front Hum Neurosci.* 2017. Vol. 10. P. 687.
10. Pótári A., Ujma P.P., Konrad B.N., Genzel L., Simor P., Kűrmendi J., Gombos F., Steiger A., Dresler M., Bydizs R. Age-related changes in sleep EEG are attenuated in highly intelligent individuals // *Neuroimage.* 2017. Vol. 146. P. 554–560.
11. Дикая Л.А. Нейрофизиологические корреляты творческой деятельности при сочинении музыки у подростков // *Новые исследования*. 2010. Т. 1. № 22. С. 19–26. [Dikaya L.A. Neurophysiological correlates of creative activity when composing music in adolescents. *New research*. 2010. Vol. 1, No 22. pp. 19–26.c
12. Русинов В.С. Биопотенциалы мозга человека. М.: Наука, 1987. [Rusinov V.S. *Biopotentials of the human brain*. Moscow: Nauka, 1987.
13. Malhotra M.S., Kumar C.M. Electroencephalography in naval divers // *Aviat Space Environ Med.* 1975. Vol. 46, No 8. P. 1000–1001.]
14. Кирятков Н.Ю., Дутов В.В. Prospects of use of integrative indicators of computer processing of EEG in the structure of the express-analysis of neurocognitive status // *Pediatrician.* 2014. Vol. 5, No 1. P. 44–48.

15. Николаев А.Р., Анохин А.П., Иваницкий Г.А., Кошеварова О.Д., Иваницкий А.М. Спектральные перестройки ЭЭГ и организация корковых связей при пространственном и вербальном мышлении // Журнал ВНД им. И.П. Павлова. 1996. Т. 46. Вып. 5. С. 831–847. [Nikolaev A.R., Anokhin A.P., Ivanitsky G.A., Koshevarova O.D., Ivanitsky A.M. Spectral reconstruction of the EEG and organization of cortical connections with spatial and verbal thinking // *I. Pavlov's Journal of HNA*. 1996. Vol. 46, No 5. pp. 831–847.]
16. Vinogradova O.S., Kitchigina V.F., Zenchenko C.I. Pacemaker neurons of the forebrain medial septal area and theta rhythm of the hippocampus // *Membr. Cell. Biol.* 1998. Vol. 11, No 6. P. 715–725.
17. Boha R., Brigitta T., Kardos Z., Bálint F., Gaál Z.A., Molnár M. Electrophysiological analysis of mental arithmetic task by the "minimum spanning tree" method // *Ideggyogy Sz.* 2016. Vol. 69, No 5–6. P. 169–176.
18. Ryu K., Choi Y., Kim J., Kim Y., Chio S. Differential frontal theta activity during cognitive and motor tasks // *J. Integr. Neurosci.* 2016. Vol. 15, No 3. P. 295–303.
19. Borghini G., Arico P., Di Flumeri G., Cartocci G., Colosimo A., Bonelli S. EEG — Based Cognitive Control Behaviour Assessment: an Ecological study with Professional Air Traffic Controllers // *Sci Rep.* 2017. Vol. 7. P. 547.
20. Dai Z., Souza J., Lim J. EEG Cortical Connectivity Analysis of Working Memory Reveals Topological Reorganization in Theta and Alpha Bands // *Front. Hum. Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 237.
21. Korobeinikova I.I. Spectra-spatial characteristics of theta range in the EEG of students with various productivity of performance for visual spatial tasks // *Fiziol. Cheloveka.* 2011. Vol. 37, No 5. P. 26–34.
22. Wang C.H., Lo Y.H., Pan C.Y., Chen F.C., Liang W.K., Tsai C.L. Frontal midline theta as a neurophysiological correlate for deficits of attentional orienting in children with developmental coordination disorder // *Psychophysiology.* 2015. Vol. 52, No 6. P. 801–812.
23. Vecchiato G., Tieri G., Jelic A., De Matteis F., Maglione A.G., Babiloni F. Electroencephalographic Correlates of Sensorimotor Integration and Embodiment during the Appreciation of Virtual Architectural Environments // *Front. Psychol.* 2015. Vol. 6. P. 1944.
24. Meyer L., Grigutsch M., Schmuck N., Gaston P., Friederici A.D. Frontal-posterior theta oscillations reflect memory retrieval during sentence comprehension // *Cortex.* 2015. Vol. 71. P. 205–218.
25. Herweg N.A., Apitz T., Leicht G., Mulert C., Fuentemilla L., Bunzeck N. Theta-Alpha Oscillations Bind the Hippocampus, Prefrontal Cortex, and Striatum during Recollection: Evidence from Simultaneous EEG-fMRI // *J. Neurosci.* 2016. Vol. 36, No 12. P. 3579–3587.
26. Новикова Л. А. Электроэнцефалография и ее использование для изучения функционального состояния мозга // *Естественные основы психологии.* М.: Педагогика, 1978. С. 155–177. [Novikova L.A. Electroencephalography and uses for studying the functional state of the brain // *Natural basis of psychology.* Moscow: Pedagogika, 1978. P. 155–177.]
27. Cassel J.C., Pereira de Vasconcelos A. Importance of the ventral midline thalamus in driving hippocampal functions // *Prog. Brain Res.* 2015. Vol. 219. P. 145–161.
28. Clarke V.R.J. Synaptic kainate receptors in CA1 interneurons gate the threshold of theta-6-frequency-6 induced long-term potentiation // *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32, No 50. P. 18215–18226.
29. Butova O.A., Grishko E.A. Peculiarities of formation of bioelectrical activity of brain neurons of servicemen of the Stavropol garrison in the aspect of adaptation // *Bulletin of the Stavropol State University* 2009. Vol. 63. P. 235–241.
30. Кирой В.Н., Ермаков П.Н. Электроэнцефалограмма и функциональные состояния человека. Ростов-на-Дону. Издательство Ростовского университета. 1998. 264 с. [Kirov V.N., Ermakov P.N. Electroencephalogram and functional states of a person. Rostov-on-Don: Publishing house of Rostov University, 1998. 264 p.]
31. O'Keefe J., Nadel L. The hippocampus as a cognitive map. Oxford: Clarendon press, 1978. 570 p.
32. Mukhin V.N., Pavlov K.I., Klimenko V.M. The integrative level of the hierarchical system of spatial orientation of animals // *Sechenov's. Russian Journal of Physiology.* 2016. Vol. 102, No 4. P. 411–420.
33. Lin J.J., Rugg M.D., Das S., Stein J., Rizzuto D.S., Kahana M.J., Lega B.C. Theta band power increases in the posterior hippocampus predict successful episodic memory encoding in humans // *Hippocampus.* 2017. doi: 10.1002/hipo.22751.
34. Wikgren J., Nokia M.S., Penttonen M. Hippocampo-cerebellar theta band phase synchrony in rabbits // *Neuroscience.* 2010. Vol. 165, No 4. P. 1538–1545.

35. Roy A., Svensson F.P., Mazeh A., Kocsis B. Prefrontal-hippocampal coupling by theta rhythm and by 2–5 Hz oscillation in the delta band: The role of the nucleus reuniens of the thalamus // *Brain Struct. Funct.* 2017. Vol. 222, No 6. P. 2819–2830.
36. Burgess N., Maguire E.A., O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory // *Neuron.* 2002. Vol. 35, No 4. P. 625–641.
37. Lega B.C., Jacobs J., Kahana M. Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories // *Hippocampus.* 2012. Vol. 22, No 4. P. 748–761.
38. Müller R., Papazoglou A., Soos J., Lundt A., Wormuth C., Henseler C., Ehniger D., Broich K., Weiergraber M. Automatic Detection of Highly Organized Theta Oscillations in the Murine EEG // *J. Vis. Exp.* 2017. No 121. doi: 10.3791/55089.
39. Han Y., An B., Choi S. Enhanced theta synchronization correlates with the successful retrieval of trace fear memory // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016. Vol. 480, No. 4. P. 608–614.
40. Blaise J.H., Ning T. Application of independent component analysis to remove linear dependencies in EEG recorded in hippocampus // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2016. P. 3171–3174.
41. Kouvaros S., Papatheodoropoulos C. Theta burst stimulation-induced LTP: Differences and similarities between the dorsal and ventral CA1 hippocampal synapses // *Hippocampus.* 2016. Vol. 26, No 12. P. 1542–1559.
42. Bazelot M., Bocchio M., Kasugai Y., Fischer D., Dodson P.D., Ferraguti F., Capogna M. Hippocampal Theta Input to the Amygdala Shapes Feedforward Inhibition to Gate Heterosynaptic Plasticity // *Neuron.* 2015. Vol. 87, No 6. P. 1290–1303.
43. Geist P.A., Dulka B.N., Barnes A., Totty M., Datta S. BDNF heterozygosity is associated with memory deficits and alterations in cortical and hippocampal EEG power // *Behav. Brain Res.* 2017. Vol. 332. P. 154–163.
44. Kowiański P., Lietzau G., Czuba E., Waśkow M., Steliga A., Moryś J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity // *Cell Mol. Neurobiol.* 2017. doi: 10.1007/s10571-017-0510-4.
45. Pavlov K.I., Mukhin V.N., Klimenko V.M., Anisimov V.N. Telomere–telomerase system in aging, norm and pathology (literature review) // *Advances of gerontology.* 2017. Vol. 30, No 1. P. 17–26.
46. Hindriks R., van Putten M.J.A.M. Thalamo-cortical mechanisms underlying changes in amplitude and frequency of human alpha oscillations // *Neuroimage.* 2013. Vol. 70. P. 150–163.
47. Sadaghiani S. Intrinsic connectivity networks, alpha oscillations, and tonic alertness: a simultaneous electroencephalography/functional magnetic resonance imaging study // *J. Neurosci.* 2010. Vol. 30. P. 10243–10250.
48. Шестова И.А., Фонсова Н.А. Лабильность фонового альфа-ритма человека при некоторых функциональных нагрузках // *Биологические науки.* 1989. № 3. С. 85–90. Shestova I.A., Fonsova N.A. Lability of the background alpha-rhythm of a human under certain functional loads // *Biological Sciences.* 1989. No 3. P. 85–90.
49. Homskaya E.D. Electrophysiological correlates of thinking // In: *Physiology of man and animals. Neurophysiological basis of mental activity.* Moscow, 1979. Vol. 24. P. 5–52.
50. Thatcher R.W., Palmero-Soler E., North D.M., Biver C.J. Intelligence and eeg measures of information flow: efficiency and homeostatic neuroplasticity // *Sci Rep.* 2016. Vol. 6. P. 38890.
51. Забродин Ю.И., Лебедев А.Н. Психофизиология и психофизика. М.: Наука, 1977. [Zabrodin Y.I., Lebedev A.N. *Psychophysiology and psychophysics.* Moscow: Nauka, 1977].
52. Umryukhin E.A. EEG Correlates of Individual Differences in Performance Efficiency of Students during Examination Stress // *I. Pavlov's Journal of HNA.* 2005. Vol. 55, No 2. P. 189–196.
53. Klimesch W. A method for the calculation of induced band power: implications for the significance of brain oscillations // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998. Vol. 108, No 2. P. 123–130.
54. Klimesch W. Brain oscillations and human memory: EEG correlates in the upper alpha and theta band // *Neurosci. Lett.* 1997. Vol. 238, No 1. P. 9–12.
55. Klimesch W. Eventrelated desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information // *Cogn. Brain. Res.* 1997. Vol. 6, No. 2. P. 83–94.
56. Limbach K., Corballis P.M. Alpha-power modulation reflects the balancing of task requirements in a selective attention task // *Psychophysiology.* 2017. Vol. 54, No 2. P. 224–234.
57. Han D.X., Zhou C.D., Liu Y.H., Peng Y.K., Xu G.L., Zhang H. Effects of simulated weightlessness on EEG frequency fluctuation characteristics // *Space Med. Med. Eng. (Beijing).* 2002. Vol. 15, No. 3. P. 174–177.
58. Archimuk A.N. Crisis situations of the life of an officer of the Navy: the mechanisms of occurrence, the possibility of overcoming // *Proceedings of the Navy. Part 1.* St. Petersburg, 2017. P. 17–20.

59. Бодров В.А. Психология профессиональной пригодности: учебное пособие для вузов М., ПЕР СЭ. 2001. 511 с. [*Bodrov V.A. Psychology of professional fitness: Textbook for high schools. M.: PER SE, 2001. 511 p.*]
60. Gao Y., Wang Q., Ding Y. Selective Attention Enhances Beta-Band Cortical Oscillation to Speech under “Cocktail-Party” Listening Conditions // *Front Hum. Neurosci.* 2017. Vol. 11. P. 34.
61. Мозговой В.Д. Исследование факторов биоэлектрической деятельности некоторых отделов мозга и их отношение к умственной активности. Автор, дисс. канд. биол. наук. М., 1973. 20с. [*Mozgovoy V.D. Investigation of the bioelectric activity factors of some parts of the brain and their relation to mental activity: author. diss. ... cand. biol. sciences. Moscow, 1973. 20 p.*]
62. Belousova L.V., Razumnikova O.M., Volf N.V. Age Effect on Relationship Between Intelligence and EEG Characteristics // *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova.* 2015. Vol. 65, No 6. P. 699–705.
63. Li J., Wang W. Extracting Impact Characteristics of Sports Training on EEG by Genetic Algorithm // *Complexity and Data Mining (IWCDM).* 2011. doi: 10.1109/IWCDM.2011.48
64. Пыuchenok I.R. Differences in the frequency characteristics of the EEG in the perception of positive–emotional, negative-emotional and neutral words // *I. Pavlov’s Journal of HNA.* 1996. Vol. 46, No 3. P. 45–50.
65. Jausovec N., Jausovec K. Differences in induced gamma and upper alpha oscillations in the human brain related to verbal/performance and emotional intelligence // *Int. J. Psychophysiol.* 2005. Vol. 56, No 3. P. 223–235.
66. Bushov Iu.V., Svetlik M.V., Krutenkova E.P. Gamma-activity of the cerebral cortex: communication with intelligence and accuracy of perception of time // *Fiziol. Cheloveka.* 2010. Vol. 36, No 4. P. 15–21.
67. Santarnecchia E., Mullerc T., Rossia S., Sarkarc A., Polizzottod N.R., Rossia A., Cohen Kadoshc R. Individual differences and specificity of prefrontal gamma frequency-tACS on fluid intelligence capabilities // *Cortex.* 2016. Vol. 75. P. 33–43.
68. Staufenbiel S.M., Brouwer A.M., Keizer A.W., van Wouwe N.C. Effect of beta and gamma neurofeedback on memory and intelligence in the elderly // *Biol. Psychol.* 2014. Vol. 95. P. 74–85.
69. Christov M., Dushanova J. Functional correlates of brain aging: beta and gamma frequency band responses to age-related cortical changes // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 2016. Vol. 76. No 2. P. 98–109.
70. Singh Y., Sharma R. Individual Alpha Frequency (IAF) Based Quantitative EEG Correlates of Psychological Stress // *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 59, No 4. P. 414–421.
71. Cheron G., Cebolla A.M., Petieau M., Bengoetxea A., Palmero-Soler E., Leroy A., Dan B. Adaptive changes of rhythmic EEG oscillations in space implications for brain-machine interface applications // *Int. Rev. Neurobiol.* 2009. Vol. 86. P. 171–187.
72. Popov T., Kastner S., Jensen O. FEF-Controlled Alpha Delay Activity Precedes Stimulus-Induced Gamma-Band Activity in Visual Cortex // *J. Neurosci.* 2017. Vol. 37, No 15. P. 4117–4127.
73. Gips B., van der Eerden J.P., Jensen O. A biologically plausible mechanism for neuronal coding organized by the phase of alpha oscillations // *Eur. J. Neurosci.* 2016. Vol. 44, No 4. P. 2147–2161.
74. Belluscio M.A., Mizuseki K., Schmidt R., Kempter R., Buzsáki G. Cross-frequency phase-phase coupling between θ and γ oscillations in the hippocampus // *J. Neurosci.* 2012. Vol. 32. P. 423–435.
75. Xu X., Zheng C., An L., Wang R., Zhang T. Effects of Dopamine and Serotonin Systems on Modulating Neural Oscillations in Hippocampus-Prefrontal Cortex Pathway in Rats // *Brain Topogr.* 2016. Vol. 29, No 4. P. 539–551.
76. Lemerrier C.E., Schulz S.B., Heidmann K.E., Kovács R., Gerevich Z. Dopamine D3 Receptors Inhibit Hippocampal Gamma Oscillations by Disturbing CA3 Pyramidal Cell Firing Synchrony // *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 6. P. 297.
77. Korsakova E.A., Khorshev S.K., Barantsevich E.R., Slezin V.B. Diagnosis of different stages of epileptogenesis by fractal EEG analysis // *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2011. Vol. 5. P. 37–41.
78. Werner G. Fractals in the Nervous System: Conceptual Implications for Theoretical Neuroscience // *Front Physiol.* 2010. Vol. 1. No 15. doi: 10.3389/fphys.2010.00015
79. Al-Qazzaz N.K., Ali S.H., Ahmad S.A. Role of EEG as Biomarker in the Early Detection and Classification of Dementia // *Sci. World J.* 2014. doi: 10.1155/2014/906038.
80. Smits F.M., Porcaro C., Cottone C., Cancelli A., Rossini P.M., Tecchio F. Electroencephalographic Fractal Dimension in Healthy Ageing and Alzheimer’s Disease // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, No 2. doi: 10.1371/journal.pone.0149587.
81. Kida T., Tanaka E., Kakigi R. Multi-Dimensional Dynamics of Human Electromagnetic Brain Activity // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 713.

82. Zappasodi F., Marzetti L., Olejarczyk E., Tecchio F., Pizzella V. Age-Related Changes in Electroencephalographic Signal Complexity // PLoS One. 2015. Vol. 10, No 11. doi: 10.1371/journal.pone.0141995.
83. Zappasodi F., Olejarczyk E., Marzetti L. Fractal Dimension of EEG Activity Senses Neuronal Impairment in Acute Stroke // PLoS One. 2014. Vol. 9, No 6. doi: 10.1371/journal.pone.0100199.
84. Bachmann M., Lass J., Suhhova A., Hinrikus H. Spectral Asymmetry and Higuchi's Fractal Dimension Measures of Depression Electroencephalogram // Comput. Math. Methods Med. 2013. doi: 10.1155/2013/251638.
85. Schiff S.J., Jerger K., Duong D.H., Chang T., Spano M.L., Ditto W.L. Controlling chaos in the brain // Nature. 1994. Vol. 370. P. 615–620.
86. Korn H., Faure P. Is there chaos in the brain? II. Experimental evidence and related models // C.R. Biologies. 2003. Vol. 326. P. 787–840.
87. Wen H., Liu Z. Separating Fractal and Oscillatory Components in the Power Spectrum of Neurophysiological Signal // Brain Topogr. 2016. Vol. 29, No 1. P. 13–26.
88. Pletzer V., Quadens O. Degraded EEG response of the human brain in function of gravity levels by the method of chaotic attractor // Acta Astronaut. 2003. Vol. 52, No 7. P. 581–589.
89. Zhou C.D., Han D.X., Liu Y.H., Zhai Y.J., Li Y.S. Dominant frequency uncertainty analysis of EEG alpha activity in pilots with transient ischemic attacks // Space Med. Med. Eng. (Beijing). 1999. Vol. 12, No 2. P. 84–87.
90. Sitges C., Bornas X., Llabrés J., Noguera M., Montoya P. Linear and nonlinear analyses of EEG dynamics during non-painful somatosensory processing in chronic pain patients // Int. J. Psychophysiol. 2010. Vol. 77, No 2. P. 176–183.
91. Ferenets R., Vanluchene A., Lipping T., Heyse B., Struys M.M. Behavior of entropy/complexity measures of the electroencephalogram during propofol-induced sedation: dose-dependent effects of remifentanyl // Anesthesiology. 2007. Vol. 106, No 4. P. 696–706.
92. Saermark K., Lebech J., Bak C.K., Sabers A. Magnetoencephalography and attractor dimension: normal subjects and epileptic patients // Brain Dyn. 1989. Vol. 2. P. 149–157.
93. Gao J., Hu J., Tung W.W. Complexity measures of brain wave dynamics // Cogn. Neurodyn. 2011. Vol. 5, No. 2. P. 171–182.
94. Antipov O.I., Bogdanova A.A. Application of Higuchi method to automatical determining epileptiform activity at the polysomnography // Physics of the waves and the radio systems. 2016. Vol. 19, No 1. P. 59–63.
95. Kotini A., Anninos P. Detection of non-linearity in schizophrenic patients using magnetoencephalography // Brain Topogr. 2002. Vol. 15. P. 107–113.
96. Zueva M.V. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world // Front Aging Neurosci. 2015. Vol. 7. P. 135.
97. Namazi H., Kulish V.V., Akrami A. The analysis of the influence of fractal structure of stimuli on fractal dynamics in fixational eye movements and EEG signal // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. P. 26639.

Поступила в редакцию: 21.09.2017 г.

Контакт: Павлов Константин Иванович, youngexp@yandex.ru

Сведения об авторах:

Павлов Константин Иванович — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения) ВУНЦ ВМФ «Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова»; 197045, Санкт-Петербург, Ушаковская набережная, д. 17/1; e-mail: youngexp@yandex.ru;

Мухин Валерий Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: valery.mukhin@gmail.com;

Сырцев Алексей Витальевич — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения) ВУНЦ ВМФ «Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова»; 197045, Санкт-Петербург, Ушаковская набережная, д. 17/1; e-mail: lazareth@yandex.ru;

Архимук Алексей Николаевич — кандидат педагогических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения) Военного учебно-научного центра Военно-Морского Флота «Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского

Союза Н.Г. Кузнецова»; 197045, Санкт-Петербург, Ушаковская набережная, д. 17/1; e-mail: arhimyk@mail.ru;

Сысоев Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой военной психофизиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: vnsiy@mail.ru;

Петренко Максим Иванович — начальник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения), ВУНЦ ВМФ «Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова»; 197045, Санкт-Петербург, Ушаковская набережная, д. 17/1; e-mail: piorrovuncvmf@mail.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 159.91:612.8.04

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НЕЙРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ АСТЕНИЕЙ

¹Н.Л. Фролова, ²Д.Н. Стрельцов, ¹академик РАН Г.А. Софронов, ¹Т.В. Сергеев,
³В.Н. Солнцев, ¹Е.Г. Каменева

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт систем связи и управления, Москва, Россия

³Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

PATIENTS WITH NEUROCYRKULTING ASTHENIA: PECULIARITIES OF PSYCHOEMOTICAL STATE AND HEALTH STATUS

¹N.L. Frolova, ²D.N. Streltsov, ¹full member of the RAS G.A. Sofronov, ¹T.V. Sergeev, ³V.N. Solntsev,
¹E.G. Kameneva

¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

²Research Institute of Communication Systems and Control, Moscow, Russia

³Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель работы: исследование особенностей психоэмоционального состояния и качества жизни больных нейроциркуляторной астенией (НЦА), определение их наиболее информативных показателей, а также вклада психической и физической составляющих в их здоровье. **Материалы и методы исследования:** в исследовании принимали добровольное участие 74 больных НЦА. Показатели качества жизни (КЖ) исследовались при помощи российской версии неспецифического опросника SF-36, оценка реактивной и личной тревожности производилась по опроснику Спилбергера–Ханина, уровень депрессии определялся по шкале Цунга. Все результаты исследования анализировались методами простой и многомерной статистики. **Результаты:** наиболее информативными показателями психоэмоционального состояния и КЖ больных НЦА являются социальное функционирование (СФ), реактивная тревога; ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; интенсивность физической боли; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; жизненная активность. Общение и социальная активность больных НЦА имеют решающее значение в восприятии больными своего состояния здоровья и связаны со всеми информативными показателями психоэмоционального состояния и КЖ. **Заключение:** определен вклад психической и физической составляющей в состояние здоровья больных нейроциркуляторной астенией.

Ключевые слова: соматоформные расстройства, нейроциркуляторная астенция, связанное со здоровьем качество жизни, психическая и физическая составляющая здоровья.

Aim of the work: study of peculiarities of psychoemotional state and health status of people suffering from neurocirculatory asthenia, determination of their most informative indices as well as of the contribution of psychical and physical components to their health. **Materials and methods:** 74 persons suffering from neurocirculatory asthenia took part in the research voluntarily. Indices of «life quality» were researched by using the Russian version of SF-36 health status survey; the evaluation of reactive and personal state anxiety was carried out by using the Spielberger–Hanina survey, the level of depression was determined according to the Tsung scale. All research results were analyzed by using methods of simple and multidimensional statistics. **Results:** the most informative indices of psychoemotional state and health status of persons suffering from neurocirculatory asthenia are Social Functioning, state anxiety,

Role-Emotional, amount of physical pain, Role-Physical, and Vitality. Social Functioning of persons suffering from neurocirculatory asthenia have fundamental importance in perception by ill people of their state of health and are connected with all informative indices of psychoemotional state and life quality. Opinion: the contribution Physical and Mental Health of persons suffering from neurocirculatory asthenia has been determined.

Key words: somatoform disorders, neuro-circulatory asthenia, health status, mental and physical health.

Введение. В настоящее время при унификации с мировой медицинской терминологией, широко используемый отечественными терапевтами и кардиологами, диагноз «нейроциркуляторная дистония» [1] заменен на «нейроциркуляторную астению» (НЦА). Термин «нейроциркуляторная астения» предложен группой американских военных врачей во главе с Н. Орпенheimer еще в 1918 г. [2, 3]. Однако во всем мире научные публикации по нейроциркуляторной астении сведены к минимуму, в то время как в нашей стране этот термин применяется для обозначения заболевания, ранее соответствующего диагнозу «нейроциркуляторная дистония» [4].

По МКБ-10 НЦА классифицируется как связанная с психологическим дистрессом соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы сердца и сердечно-сосудистой системы (F 45.30). Если руководствоваться признаками указанного классификатора, морфологические и физиологические причины заболевания оказываются не найденными [5]. Для больных НЦА ключевыми являются симптомы, которые не имеют «медицинского» объяснения. Тем не менее результаты некоторых клинических обследований таких пациентов могут отличаться от нормальных. При этом подобные отклонения не могут служить основанием для установления диагноза соматического заболевания.

В связи с этим, несмотря на высокую частоту обращаемости [6] и большой объем средств, затрачиваемых на обследование таких больных [7], они автоматически попадают в разряд «симулянтов», жалобы которых не соответствуют объективным данным.

С учетом того, что по уставу ВОЗ «здоровье является состоянием полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствием болезней и физических дефектов» (Преамбула к Уставу ВОЗ), необходим поиск новых (более чувствительных) диагностических инструментов, позволяющих объективизировать субъективное восприятие больными состояния своего здоровья.

Таковыми инструментами могут служить опросники психоэмоционального состояния, качества жизни [8], учитывающие не только физические,

психические, но и социальные составляющие здоровья. Методы многомерной статистики, используемые для анализа результатов таких комплексных исследований, могут помочь в формировании целостного представления об этих составляющих здоровья у больных НЦА.

Материалы и методы исследования. В исследовании принимали добровольное участие 74 больных НЦА. Группу сравнения составили здоровые добровольцы (79 человек). Все больные находились на стационарном лечении в клинике военно-морской терапии Военно-медицинской академии. При выставлении диагноза НЦА мы руководствовались диагностическими критериями соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы по МКБ-10.

Реактивная тревога (РТ) как состояние в данный момент времени и *личная тревожность (ЛТ)* как черта характера оценивались по опроснику Спилберга–Ханина [9].

Уровень депрессии (УД) определялся по шкале Цунга, адаптированной Т.Н. Балашовой, в отделении наркологии НИИ им. В.М. Бехтерева [10].

Качество жизни (КЖ) исследовалось при помощи российской версии неспецифического опросника SF-36, широко распространенного при обследовании больных [11].

SF-36 состоит из 11 разделов и позволяет оценить субъективную удовлетворенность пациента своим физическим и психическим состоянием, социальным функционированием. Также «качество жизни» отражает самооценку степени выраженности болевого синдрома. Опросник включает в себя 36 вопросов. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на лучшее качество жизни. Максимальное количество баллов — 100.

Шкалы группируются в два показателя:

— «физический компонент здоровья»: физическое функционирование (ФФ), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (РФФ), интенсивность физической боли (Б) и общее состояние здоровья (ОЗ);

Заключение. Наиболее информативными показателями психоэмоционального состояния и КЖ больных НЦА являются СФ, РТ, РЭФ, Б, РФФ, Ж. Общение и социальная активность (СФ) больных НЦА имеют решающее значение в восприятии больными своего состояния здоровья и связаны со всеми информативными показателями психоэмоционального состояния и КЖ. Личностная тревожность, реактивная тревога больных НЦА имеет средний уровень и значительно отличается от аналогичных показателей здоровых. Однако методом главных компонент показано, что РТ, как реакция на дистресс, является

одним из наиболее информативных показателей, связанных (обратной сильной связью) с СФ, Ж и РЭФ. Сравнительный анализ показателей качества жизни больных НЦА демонстрирует сходное значимое снижение как психического (в большей степени), так и физического компонентов здоровья в сравнении со здоровыми. Опросники психоэмоционального состояния и качества жизни (в частности SF-36) могут использоваться как важный диагностический инструмент, объективизирующий субъективное состояние больных НЦА и вносящий свой вклад в интегральную оценку их здоровья.

Литература

1. Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Диагностические критерии нейроциркуляторной дистонии // Клиническая медицина. 1996. № 3. С. 22–24. [Makolkin V.I., Abbakumov S.A. Diagnostic criteria of neurocirculatory dystonia. *Clinical medicine*. 1996. No 3. pp. 22–24.]
2. Oglesby P. Da Costa's syndrome or neurocirculatory asthenia // Br. Heart J. 1987. Vol. 58. P. 306–315.
3. Сарapultцев П.А., Сарapultцев А.П. Нейроциркуляторная дистония или синдром Да Косты. История изучения // Уральский медицинский журнал. 2014. № 4 (118). С. 73–79. [Sarapul'cev P.A., Sarapul'cev A.P. Neurocirculatory dystonia or Yes Kosta syndrome. History of study. *The Urals Medical Journal*. 2014. No 4 (118). pp. 73–79.]
4. Пережогин Л.О. Соматоформные расстройства. Диагностика, лечение, профилактика // Клинические рекомендации ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России. М., 2015. 22 с. [Perezhogin L.O. Somatoform disorders. Diagnosis, treatment, prevention. *Clinical recommendations FGBU "Federal Medical Research Center of Psychiatry and Narcology" of the Ministry of Health of Russia*. Moscow, 2015. 22 p.]
5. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 1232 с. [Belenkov Yu.N., Oganov R.G. *Cardiology: national leadership*. Moscow: GEOTAR-Media, 2007. 1232 p.]
6. Белова Е.В. Соматоформные расстройства в практике клинициста // Клиницист. 2006. № 1. С. 69–72. [Belova E.V. Somatoform disorders in clinical practice. *Clinician*. 2006. No 1. pp. 69–72.]
7. Schaefer R., Hausteiner-Wiehle C., Hduser W., Ronel J., Herrman M., Henningsen P. Non-specific, functional, and somatoform bodily complaints // Deutsches Arzteblatt International. 2012. Vol. 109 (47). P. 803–813.
8. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. М.: ОЛМАПРЕСС, 2007. 313 с. [Novik A.A., Ionova T.I. *A Guide to the Study of the Quality of Life in Medicine*. Moscow: OLMA PRESS, 2007. 313 p.]
9. Дерманова И.Б. Исследование тревожности (Ч.Д. Спилбергер, адаптация Ю.Л. Ханин) // Диагностика эмоционально-нравственного развития. СПб.: Речь, 2002. 174 с. [Dermanova I.B. Investigation of anxiety (Ch.D. Spielberger, adaptation of Yu.L. Khanin). *Diagnostics of emotional and moral development*. St. Petersburg: Speech, 2002. 174 p.]
10. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. М.: Бахрах-М, 2011. 667 с. [Raigorodsky D.Ya. *Practical psychodiagnostics. Methods and tests*. Moscow: Bahrah-M, 2011. 667 p.]
11. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. Sf-36 Health Survey. Manuel and Interpretation Guide. Lincoln, RI: Quality Metric Incorporated, 2000. 150 p.
12. Чутко Л.С. Соматоформные расстройства // Медицинский совет. 2011. № 1–2. С. 84–90. [Chutko L.S. Somatoform disorders. *Medical advice*. 2011. No 1–2. pp. 84–90.]
13. Чижова А.И. Клинико-психологические аспекты патогенеза соматоформных расстройств // Вестник психиатрии и психологии Чувашии. 2012. № 8. С. 110–122. [Chizhova A.I. Clinico-psychological aspects of the pathogenesis of somatoform disorders. *Bulletin of psychiatry and psychology of Chuvashia*. 2012. No 8. pp. 110–122.]
14. Нурлыгаянова Л.Р., Ахмадеева Э.Н. Психологические и социальные особенности семей с детьми, имеющими соматоформные расстройства // Вестник Башкирского университета. 2007. Т. 12, № 3. С. 39–42. [Nurlygayanova L.R., Ahmadeeva E.N. Psychological and social characteristics of families with children with somatoform disorders. *Bulletin of the Bashkir University*. 2007. Vol. 12, No 3. P. 39–42.]

15. Радыш И.В., Коротева Т.В., Торшин В.И., Радыш Б.Б., Марьяновский А.А., Старшинов Ю.П. Качество жизни у женщин разных этнических групп с нейроциркуляторной дистонией // Технологии живых систем. 2011. Т. 8, № 3. С. 25–29. [Radysh I.V., Koroteeva T.V., Torshin V.I. Radysh B.B., Marianovsky A.A., Starshinov Yu.P. Quality of life in women of different ethnic groups with neurocirculatory dystonia. *Technologies of living systems*. 2011. Vol. 8, No 3. pp. 25–29.]
16. Данилов А.Б. Фибромиалгия: диагностика и лечение (обзор) // Поликлиника. 2016. № 4–3. С. 18–23. [Danilov A.B. Fibromyalgia: diagnosis and treatment (review). *Polyclinic*. 2016. No. 4–3. pp. 18–23.]

Поступила в редакцию: 27.04.2017 г.

Контакт: Фролова Наталья Львовна, creative_n@list.ru

Сведения об авторах:

Фролова Наталья Львовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, отдел экологической физиологии; тел.: +7 (812) 234-09-25; e-mail: creative_n@list.ru;

Стрельцов Дмитрий Николаевич — ведущий научный сотрудник АО «НИИССУ»; 117630, г. Москва, Старокалужское ш., д. 58, НТЦ-2, НИО-12; тел.: +7 (495) 330-81-24, +7 (905) 661-83-62; e-mail: vfgche@gmail.com;

Софронов Генрих Александрович — академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, д. 12; тел.: +7 (812) 234-68-68; e-mail: iem@iemrams.ru;

Сергеев Тимофей Владимирович — научный сотрудник отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12, отдел экологической физиологии; тел.: +7 (812) 234-09-25, e-mail: stim9@yandex.ru;

Солнцев Владислав Николаевич — старший научный сотрудник ФГБУ «Северо-Западный национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, НИЛ биостатистики; e-mail: vs5962@gmail.com;

Каменева Елена Геннадьевна — кандидат биологических наук, специалист по учебно-методической работе Центра инновационных образовательных технологий ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, отдел экологической физиологии ФГБНУ «ИЭМ»; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8; тел.: +7(812)338-63-94; e-mail: ciot@list.ru.

УДК 616.1+616.4:612

РОЛЬ *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* И ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 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 *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* AND INTERLEUKIN-8 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 ИЛ-8 в нестабильных и стабильных атеросклеротических поражениях у человека и оценка их роли в процессе дестабилизации атеросклеротической бляшки. **Материалы и методы исследования.** Исследовали 38 образцов ткани аорты, полученных от мужчин в возрасте 63 ± 7 лет, умерших от ИБС. Верификацию нестабильных прогрессирующих атеросклеротических бляшек проводили, используя гистологическое окрашивание Oil Red O и гематоксилин Майера. ХЛП выявляли модифицированным гистологическим методом Романовского—Гимзы. Определение ИЛ-8 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 поверхностных отделах нестабильных атеросклеротических поражений стенки артерий человека выявлены колонии ХЛП, выраженная клеточная экспрессия ИЛ-8 и мононуклеарно-клеточные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и макрофагов. **Заключение.** Полученные результаты могут свидетельствовать о сочетанном, взаимно усиливающем действии ХЛП и ИЛ-8 на формирование нестабильных атеросклеротических поражений.

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 IL-8 in unstable and stable atherosclerotic lesions in humans, and an assessment of their role in the destabilization of atherosclerotic plaques. **Materials and methods:** Investigated 38 aortic tissue samples received from 63 ± 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* to identify modified histological method Romanowski-Giemsa. Determination of IL-8 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 surface divisions of unstable atherosclerotic lesions of human arterial walls identified *Chlamydia pneumoniae*, expressed cellular products of IL-8 and mononuclear cells infiltrates consisting of lymphocytes and macrophages. **Conclusion:** The results can indicate a combined mutually enhances action *Chlamydia pneumoniae* and IL-8 in the formation of unstable atherosclerotic lesions.

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

Введение. В настоящее время удалось установить, что *Chlamydia pneumoniae* (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 [1–3]. Показано, что у больных с нестабильной стенокардией, получавших анти-

бляшки, участки интимы, располагающиеся в основании или под липидным ядром, а иногда участки адвентиции, находящиеся непосредственно под нестабильной бляшкой. Важно подчеркнуть, что

клеточная инфильтрация самих атероматозных очагов, как правило, отсутствует. Отсутствует она и в различных отделах стабильных атеросклеротических бляшек.

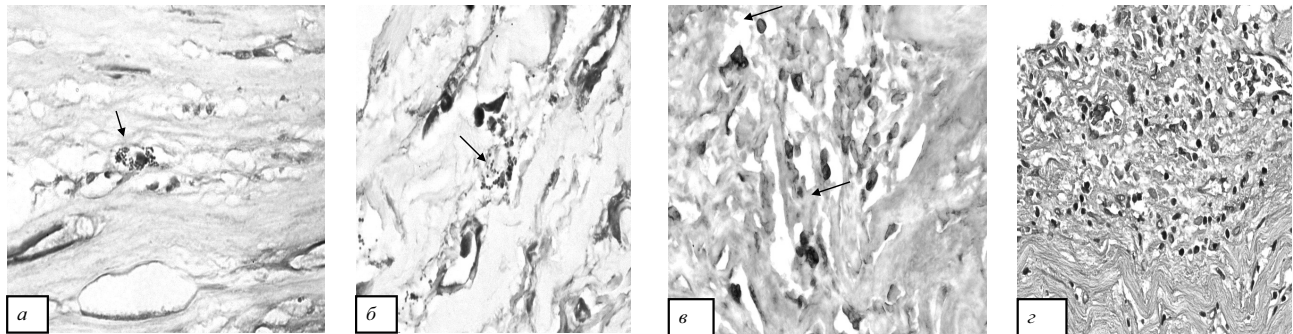


Рис. 2. *Chlamydia pneumoniae*, ИЛ-8 и мононуклеарно-клеточные инфильтраты в нестабильных атеросклеротических бляшках в аорте человека: а, б — окрашивание азур II-эозином с использованием модифицированного фиксатора Шттиве, $\times 750$; в — иммуногистохимическая реакция на выявление ИЛ-8 с подкраской ядер метиловым зеленым, $\times 750$; з — окраска гематоксилин-эозином, $\times 500$: а — колония ХЛП (стрелка) в цитоплазме макрофага, располагающегося в покрышке нестабильной бляшки; б — внеклеточное отложение ХЛП (стрелка) в покрышке нестабильной бляшки; в — экспрессия ИЛ-8 в мононуклеарных клетках (стрелки), располагающихся в районе разрыва покрышки нестабильной бляшки; з — очаговые скопления мононуклеарных клеток в районе поврежденной покрышки нестабильной бляшки.

Полученные результаты могут свидетельствовать в пользу сочетанного, взаимно усиливающего действия ХЛП и ИЛ-8 при формировании нестабильных атеросклеротических поражений. Возможно, одновременно с непосредственным повреждающим действием на структуры сосудистой стенки, ХЛП также способствуют активной продукции и экспрессии эндотелиальными и мононуклеарными клетками ИЛ-8, который является мощным хемоаттрактантом [15]. Интересно, что в цитоплазме моноцитов, проникающих в интиму, также выявляется экспрессия этого интерлейкина, что может говорить о выраженном адгезионном процессе в сосудистой стенке при таком пути формирования нестабильных поражений. В конечном итоге активное привлечение моноцитов и лимфоцитов в сосудистую стенку резко усиливает иммуно-

спалительные реакции, необходимые для формирования нестабильных, прогрессирующих атеросклеротических поражений.

Закключение. Результаты сравнительного иммуногистохимического анализа стенки артерий человека свидетельствуют в пользу гипотезы о сочетанном, взаимно усиливающем действии *Chlamydia pneumoniae* и ИЛ-8 на формирование нестабильных атеросклеротических поражений. Возможно, одновременно с непосредственным повреждающим действием на структуры сосудистой стенки, *Chlamydia pneumoniae* также способствуют активной продукции и экспрессии эндотелиальными и мононуклеарными клетками ИЛ-8, который является мощным хемоаттрактантом, привлекающим в сосудистую стенку клетки, усиливающие воспалительные реакции.

Литература

1. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Селиверстова В.Г. Иммунокомпетентная система, атеросклероз и персистирующая инфекция // Вестник РАМН. 2005. № 2. С. 17–22. [Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Seliverstova V.G. Immunocompetent system, arteriosclerosis and persistant infection, *Vestnik RAMN*. 2005. No 2. pp. 17–22.]
2. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Гусева В.А. *Chlamydia pneumoniae* и иммуновоспалительные реакции в нестабильной атеросклеротической бляшке у человека // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 159, № 2. С. 244–248. [Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davidova N.G., Guseva V.A. *Chlamydia pneumoniae* and immune inflammatory reactions in unstable atherosclerotic plaque in humans, *Bul. Experiment. Biol. and Medicine*. 2015. Vol. 159, No 2. pp. 244–248].
3. Wick G., Knoflach M., Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis // *Ann. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 361–403.

4. Izadi M., Fazel M., Akrami M., Saadat S.H., Pishgoo B., Nasserli M.H., Dabiri H., Safi-Arjan R., Esfahani A.A., Kazemi-Saleh A.A.D., Kalantar-Motamed M.H., Taheri S. Chlamydia pneumoniae in the atherosclerotic plaques of coronary artery disease patients // *Acta Medica Iranica*. 2013. Vol. 51, No 12. P. 864–870.

5. Нагорнев В.А. Патогенез атеросклероза. СПб., 2006. 240 с. [Nagornev V.A. *Pathogenesis of atherosclerosis*. St. Petersburg, 2006. 240 p.]

6. Vainas T., Kurvers H.A.J.M., Mess W.H., de Graaf R., Ezzahiri R., Tordoir J.H.M., Geert-Willem H. Schurink, Bruggeman C.A., Kitslaar P.J.E.H.M. Chlamydia pneumoniae serology is associated with thrombosis-related but not with plaque-related microembolization during carotid endarterectomy // *Stroke*. 2002. Vol. 33. P. 1249–1254.

7. Ezzahiri R., Stassen F.R.M., Kurvers H.A.J.M., van Pul M.M.L., Kitslaar P.J.E.H.M., Bruggeman C.A. Chlamydia pneumoniae infection induces an unstable atherosclerotic plaque phenotype in LDL-receptor, ApoE double knockout mice // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2003. Vol. 26. P. 88–95.

8. Patel K.D., Duggan S.P., Currid C.A., Gallagher W.M., McManus R., Kelleher D., Murphy R.T., Ryan A.W. High sensitivity cytokine detection in acute coronary syndrome reveals up-regulation of interferon gamma and interleukin-10 post myocardial infarction // *Clin. Immunol.* 2009. Vol. 133 (2). P. 251–256.

9. Malaud E., Merle D., Piquer D., Molina L., Salvat N., Rubrecht L., Dupaty E., Galea P., Cobo S., Blanc A., Saussine M., Marty-Ané C., Albat B., Meilhac O., Rieunier F., Pouzet A., Molina F., Laune D., Fareh J. Local carotid atherosclerotic plaque proteins for the identification of circulating biomarkers in coronary patients // *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 233 (2). P. 551–558.

10. Нагорнев В., Анестиади В., Зота Е. Патоморфоз атеросклероза (иммуноаспекты). СПб.; Кишинев, 2008. 318 с. [Nagornev V., Anestiady V., Zota E. *Pathomorphosis of atherosclerosis (immunoaspects)*. St. Petersburg, Kishinev, 2008. 318 p.]

11. Ito T.I., Ikeda U. Inflammatory cytokines and cardiovascular disease // *Curr. Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003. Vol. 2 (3). P. 257–265.

12. Romuk E., Skrzep-Poloczek B., Wojciechowska C. Selectin-P and interleukin-8 plasma levels in coronary heart disease patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 32, No 9. P. 657–661.

13. Velasquez I.M., Frumento P., Johansson K., Berglund A., Faire U., Leander K., Gigante B. Association of interleukin 8 with myocardial infarction: results from the Stockholm Heart Epidemiology Program // *International J. Cardiology*. 2014. Vol. 172. P. 173–178.

14. Borgia M.C.I., Mandolini C., Barresi C., Battisti G., Carletti F., Capobianchi M.R. Further evidence against the implication of active cytomegalovirus infection in vascular atherosclerotic diseases // *Atherosclerosis*. 2001. Vol. 157 (2). P. 457–462.

15. Пигаревский П.В., Мальцева С.В., Снегова В.А., Давыдова Н.Г., Яковлева О.Г., Ворожбит Р.А. Роль интерлейкина-8 и Т-лимфоцитов в дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека // *Мед. акад. журнал*. 2016. Т. 16, № 2. С. 51–55. [Pigarevsky P.V., Maltseva S.V., Snegova V.A., Davydova N.G., Yakovleva O.G., Vorozhbit R.A. The role of interleukin-8 and t-lymphocytes in the destabilization of atherosclerotic plaque in humans, *Med. Acad. Zhurn.* 2016. Vol. 16, No 2. pp. 51–55.]

Поступила в редакцию: 03.04.2017 г.

Контакт: Пигаревский Петр Валерьевич, 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; тел.: (812) 234-57-66; e-mail: pigarevsky@mail.ru;

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

Снегова Влада Андреевна — научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «ИЭМ»; (812) 234-15-74;

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

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

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

УДК 612.82

GFAP-ИММУНОПОЗИТИВНЫЕ КЛЕТКИ В СОСТАВЕ ЭПЕНДИМЫ III ЖЕЛУДОЧКА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ

О.В. Кирик, Д.А. Суфиева

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

GFAP-IMMUNOPosITIVE CELLS AMONG EPENDYMOCYTES OF THE THIRD VENTRICLE OF THE RAT BRAIN

O.V. Kirik, D.A. Sufieva

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© О.В. Кирик, Д.А. Суфиева, 2017 г.

Цель. Работа посвящена изучению распределения белка промежуточных филаментов GFAP в клетках эпендимы, выстилающей III желудочек головного мозга крысы. **Материалы и методы.** Исследование проведено на взрослых крысах-самцах (n=20), GFAP-иммунопозитивные клетки выявляли при помощи иммуноцитохимической реакции. **Результаты.** Проведенное исследование показало, что у крысы GFAP является одним из компонентов цитоскелета большинства клеток эпендимы третьего мозгового желудочка, прилежащих к ядрам поводка и паравентрикулярного ядра таламуса. **Заключение.** Ранее было показано, что в этой области присутствуют дифференцированные нейроны с нехарактерным для зрелых нейронов набором маркеров. Таким образом, область поводка вместе с покрывающим ее эпендимным слоем является особой зоной, которую можно рассматривать в качестве возможной резервной пролиферативной зоны промежуточного мозга.

Ключевые слова: GFAP, эпендима, III желудочек, ядро поводка, промежуточный мозг.

The aim of the article. The article is devoted to distribution of intermediate filament protein GFAP in ependymocytes lining the third ventricle of rat brain. *Materials and Methods.* The study was performed on adult male Wistar rats (n=20), GFAP immunopositive cells were detected by immunocytochemical reaction. *Results.* The study demonstrated that in rat brain GFAP is one of cytoskeleton components of the majority of ependymal cells of the third ventricle adjacent to the habenula nuclei and paraventricular nucleus of the thalamus. *Conclusion.* It was shown that differentiated neurons with set of markers which are not characteristic for mature neurons are present in this region. Thus, the habenula area along with ependymal layer covering it are a special zone that can be considered as possible reserve proliferative zone of the diencephalon.

Key words: GFAP, ependyma, III ventricle, habenula, diencephalon.

Введение. Длительное время считалось, что белок промежуточных филаментов GFAP (glial fibrillary acidic protein), характерный только для зрелых астроцитов, отсутствует в других клетках мозга. Однако с открытием нейральных стволовых клеток (НСК) [1, 2] выяснилось, что именно этот белок экспрессируется в НСК [3] и в настоящее время рассматривается в качестве одного из маркеров этих клеток [4]. В головном мозге половозрелых крыс НСК сосредоточены в особых нейрогенных нишах, в которых они поддерживаются в различных функциональных состояниях: покоя, пролиферации и дифференцировки. В формировании нейрогенной ниши

принимают участие различные типы клеток: сами НСК (называемые также нейрогенными астроцитами или клетками типа В), клетки-предшественники (называемые также промежуточными прогениторными клетками или клетками типа С), их потомки нейро- и глиобласты, дифференцированные астроциты, клетки эпендимы, микроглия и эндотелий кровеносных сосудов [5].

На сегодняшний день общепризнанным является наличие двух основных нейрогенных зон в головном мозге взрослых млекопитающих. Это — субвентрикулярная зона (СВЗ) латеральных желудочков и субгранулярная зона

В верхнем участке этой зоны встречались единичные клетки со слабой реакцией на GFAP. Иммунореактивность в этих клетках регистрировалась в перинуклеарной области цитоплазмы. Редко аналогичные единичные клетки встречались и в других частях эпендимы этого отдела желудочка.

Обсуждение результатов. Несмотря на то, что иммуногистохимическая реакция на GFAP достаточно широко используется при проведении нейроморфологических исследований головного мозга человека и животных [14, 15], в настоящей работе впервые представлены данные о накоплении этого астроцитарного белка в различных участках эпендимы III желудочка головного мозга крысы и установлена их топография относительно субвентрикулярных структур. Оказалось, что у крысы GFAP является одним из компонентов цитоскелета большинства клеток эпендимы, прилежащих к ядрам поводка и паравентрикулярного ядра таламуса. В единичных клетках эпендимы, прилежащей к перивентрикулярному ядру гипоталамуса, он также является обязательным компонентом цитоскелета. Большинство из описанных GFAP иммунопозитивных клеток, прилежащих к ядру поводка, могут быть определены по своим структурным особенностям как типичные эпендициты — клетки, имеющие кубовидную форму и большое овальное ядро. Однако среди них встречаются и нетипичные для эпендицитов клетки с горизонтальными и радиальными отростками, которые направляются либо в субэпендимную зону, либо в нейропиль ядра поводка, где образуют контакты с другими эпендицитами, астроцитами и поверхностью кровеносных сосудов, участвуя в формировании

гематоликворного барьера. Клетки с похожими по направлению отростками были выявлены ранее в эпендиме латеральных желудочков в области субвентрикулярной пролиферативной зоны [16]. Обнаруженные эпендициты с радиальными отростками имеют структурное сходство с радиальными глиоцитами и таницитами. Возможно, именно эти клетки в определенных условиях могут приобретать свойства прогениторных клеток [17, 18] и представлять собой резервную популяцию НСК. В пользу данного предположения свидетельствуют и опубликованные данные об участии клеток эпендимы в восстановительных процессах после повреждений головного мозга [19, 20].

Область выстилки III желудочка в районе медиальной части ядра поводка обращает на себя внимание не только потому, что там находятся эпендициты, накапливающие GFAP, но и благодаря присутствию в этом районе дифференцированных нейронов с не характерным для зрелых нейронов набором маркеров. Наряду с маркером зрелых нейронов NeuN [21, 22] в нейронах медиальной части ядра поводка была отмечена также экспрессия маркеров НСК Msi-1 [23] и β -катенина [22].

Таким образом, полученные данные позволяют считать область поводка вместе с покрывающим ее эпендимным слоем особой зоной, в которой присутствуют одновременно несколько типов клеток, экспрессирующих молекулярные маркеры нейральных стволовых и прогениторных клеток, что свидетельствует о необходимости рассматривать эту область в качестве возможной резервной пролиферативной зоны промежуточного мозга.

Литература

1. Gage F.H. Stem cells of the central nervous system // *Curr. Opin. Neurobiol.* 1998. Vol. 8, No 5. pp. 671–676.
2. Gage F.H. Mammalian neural stem cells // *Science.* 2000. Vol. 287, No 5457. P. 1433–1438.
3. Doetsch F., Caillü I., Lim D.A., Garcha-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain // *Cell.* 1999. Vol. 97, No 6. P. 703–716.
4. Коржевский Д.Э. Нейрогенез и нейральные стволовые клетки // *Медицинский академический журнал.* 2010. Т. 10, № 4. С. 175–182. [Korzhevskii D.E., Neurogenesis and Neural Stem Cells. *Med. Acad. J.* 2010. Vol. 10, No 4. pp. 175–182].
5. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Гилерович Е.Г. Постнатальный нейрогенез: идентификация клеток и терминология // *Морфология.* 2013. Т. 144, № 4. С. 69–72. [Korzhevskii D.E., Kirik O.V., Gilerovich E.G. Postnatal Neurogenesis: Identification of Cells and Terminology // *Morfologiya.* 2013. Vol. 144, No 4. pp. 69–72].
6. Александрова М.А., Марей М.В. Стволовые клетки в мозгу млекопитающих и человека: фундаментальные и прикладные аспекты // *Журнал высшей нервной деятельности.* 2015. Т. 65, № 3. С. 271–305. [Aleksandrova M.A., Marey M.V. Stem cells in Mammalian and Human Brain: Fundamental and Applied Aspects. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2015. Vol. 65, No 3. pp. 271–305].
7. Platel J.C., Bordey A. The multifaceted subventricular zone astrocyte: From a metabolic and pro-neurogenic role to acting as a neural stem cell // *Neuroscience.* 2016. Vol. 323. P. 20–28.

8. Chaker Z., Codega P., Doetsch F. A mosaic world: puzzles revealed by adult neural stem cell heterogeneity // Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol. 2016. Vol. 5, No 6. P. 640–658.
9. Mirzadeh Z., Merkle F.T., Soriano-Navarro M., Garcia-Verdugo J.M., Alvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain // Cell Stem Cell. 2008. Vol. 3, No 3. P. 265–278.
10. Суфиева Д.А., Кирик О.В., Алексеева О.С., Коржевский Д.Э. Белки промежуточных филаментов в таницитах третьего желудочка головного мозга крысы в постнатальном онтогенезе // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2016. Т. 52, № 6. С. 436–443. [Sufieva D.A., Kirik O.V., Alekseeva O.S., Korzhevskii D.E. Intermediate Filament Proteins in Tanycytes of the Third Cerebral Ventricle in Rats during Postnatal Ontogenesis. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2016. Vol. 52, No 6. pp. 436–443].
11. Кирик О.В., Коржевский Д.Э. Виментин в клетках эпендимы и субвентрикулярной пролиферативной зоны конечного мозга крысы // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. № 4. С. 210–214. [Kirik O.V., Korzhevskii D.E. Vimentin in Ependymal and Subventricular Proliferative Zone Cells of Rat Telencephalon // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013. Vol. 154, №. 4. pp. 553–557].
12. Korzhevskii D.E., Sukhorukova E.G., Kirik O.V., Grigorev I.P. Immunohistochemical demonstration of specific antigens in the human brain fixed in zinc-ethanol-formaldehyde // Eur. J. Histochem. 2015 Vol. 59, No 3. P. 233–237.
13. Paxinos G., Watson Ch. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 4th ed. San Diego: Acad. Press, 1998. 474 p.
14. Коржевский Д.Э., Сухорукова Е.Г., Кирик О.В., Алексеева О.С. Астроциты субвентрикулярной зоны конечного мозга // Морфология. 2011. Т. 140, № 6. С. 32–35. [Korzhevskiy D.E., Sukhorukova Ye.G., Kirik O.V., Alekseyeva O.S. Astrocytes of the Subventricular Zone of the Telencephalon. *Morfologiya.* 2011. Vol. 140, No 6. pp. 32–35].
15. Коржевский Д.Э., Гилерович Е.Г., Кирик О.В., Григорьев И.П., Сухорукова Е.Г., Алексеева О.С., Колос Е.А., Гусельникова В.В., Карпенко М.Н., Безнин Г.В. Иммуногистохимическое исследование головного мозга / под ред. Д.Э. Коржевского. СПб.: СпецЛит, 2016. 143 с. [Korzhevskii D.E., Gilerovich E.G., Kirik O.V., Grigor'ev I.P., Sukhorukova E.G., Beznin G.V. *Immunocytochemical Investigation of the Brain* / ed. by D.E. Korzhevskii. St. Petersburg: SpecLit, 2016. 143 p].
16. Кирик О.В., Суфиева Д.А., Назаренкова А.В., Коржевский Д.Э. Структурная организация отростков эпендимоцитов, образующих выстилку боковых желудочков головного мозга // Морфология. 2015. Т. 147, № 3. С. 17–21. [Kirik O.V., Korzhevskii D.E., Sufieva D.A., Nazarenkova A.V. Structural Organization of the Processes of Ependymocytes Paving the Lateral Ventricles of the Brain. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2016. Vol. 46, No 3. pp. 279–283].
17. Кирик О.В., Власов Т.Д., Коржевский Д.Э. Маркеры нейральных стволовых клеток нестин и Musashi-1 в клетках конечного мозга после транзиторной фокальной ишемии // Морфология. 2012. Т. 142, № 4. С. 19–24. [Kirik O.V., Vlasov T.D., Korzhevskii D.E. Neural Stem Cells Markers Nestin and Musashi-1 in Rat Telencephalon Cells after Transient Focal Ischemia. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2013. Vol. 143, № 5. P. 587–591.]
18. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Алексеева О.С. Экспрессия нестина в клетках эпендимы боковых желудочков головного мозга крысы при старении // Морфология. 2014. Т. 146, № 5. С. 70–72. [Korzhevskii D.E., Kirik O.V., Alekseeva O.S. Nestin Expression in the Ependymal Cells of the Lateral Ventricles of the Rat Brain during Aging. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2015. Vol. 45, № 8. P. 882–883].
19. Carlén M., Meletis K., Göritz C., Darsalia V., Evergren E., Tanigaki K., Amendola M., Barnabé-Heider F., Yeung M.S., Naldini L., Honjo T., Kokaia Z., Shupliakov O., Cassidy R.M., Lindvall O., Frisén J. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke. *Nat. Neurosci.* 2009. Vol. 12, No 3. pp. 259–267.
20. Danilov A.I., Kokaia Z., Lindvall O. Ectopic ependymal cells in striatum accompany neurogenesis in a rat model of stroke // *Neuroscience.* 2012. Vol. 214. P. 159–170.
21. Гусельникова В.В., Коржевский Д.Э. NeuN нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток // *Acta Naturae.* 2015. Т. 7, № 2 (25). С. 46–51. Gusel'nikova V.V., Korzhevskiy D.E. NeuN as a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker. *Acta Naturae.* 2015. Vol. 7, No 2 (25). pp. 42–47].
22. Назаренкова А.В., Кирик О.В., Коржевский Д.Э. Белок межклеточных контактов бета-катенин в нейронах поводка головного мозга крысы // Морфология. 2016. Т. 150, № 5. С. 63–65. [Nazarenkova A.V., Kirik O.V., Korzhevskii D.E. Intercellular Junction Protein beta-catenin in Neurons of the Rat Brain Habenula. *Morfologiya.* 2016. Vol. 150, No 5. pp. 63–65].
23. Кирик О.В., Алексеева О.С., Коржевский Д.Э. Экспрессия маркера нейральных стволовых клеток Msi-1 в конечном мозгу крысы // Морфология. 2011. Т. 139, № 2. С. 77–79. [Kirik O.V., Alekseeva O.S.,

Korzhevskii D.E. Expression of the Neural Stem Cell Marker Msi-1 in the Rat Telencephalon. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2012. Vol. 42, No 6. pp. 617–619].

Поступила в редакцию: 20.06.2017 г.

Контакт: Кирик Ольга Викторовна, olga_kirik@mail.ru

Сведения об авторах:

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

Суфиева Дина Азатовна — аспирант, научный сотрудник отдела общей и частной морфологии лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; тел.: (812) 234-24-38; e-mail: dinobrione@gmail.com.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — 57999

Объединенный каталог «Пресса России» — 42190

УДК 616-004:615.851

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ПРИМЕНЕНИЯ *ENTEROCOCCUS FAECIUM* L-3 НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

¹А.В. Мацулевич, ^{1,2}И.Н. Абдурасулова, ¹Е.А. Тарасова, ^{1,3}Е.И. Ермоленко, ⁴Г.Н. Бисага, ¹Г.Г. Алехина,
⁴Д.И. Скулябин, ^{1,3}член-корреспондент РАН А.Н. Суворов, ¹В.М. Клименко
¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия
²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
 Россия
³Санкт-Петербургский государственный университет, Россия
⁴Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

EFFECT OF COURSE APPLICATION OF *ENTEROCOCCUS FAECIUM* L-3 ON PSYCHOEMOTIONAL STATE OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

¹A.V. Matsulevich, ^{1,2}I.N. Abdurasulova, ¹E.A. Tarasova, ^{1,3}E.I. Ermolenko, ⁴G.N. Bisaga, ¹G.G. Alekhina,
⁴D.I. Skulyabin, ^{1,3}corresponding member of the RAS A.N. Suvorov, ¹V.M. Klimenko
¹Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia
²St. Petersburg State Pediatric Medical University, Russia
³St. Petersburg State University, Russia
⁴Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель исследования: сравнение психоэмоционального состояния у пациентов с рассеянным склерозом, принимавших и не принимавших *Enterococcus faecium* L-3. **Материалы и методы исследования.** Для оценки психоэмоционального состояния пациентов с рассеянным склерозом были сформированы две группы (контрольная и экспериментальная) по 15 человек в каждой с достоверным диагнозом рассеянный склероз. Использовались стандартные опросники («Доминирующее состояние» и «Актуальное состояние» Л.В. Куликова, опросник САН, шкала ситуативной (реактивной) тревожности Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина, методика дифференциальной диагностики депрессивных состояний В. Зунга). **Результаты.** После курсового приема пробиотика у пациентов экспериментальной группы достоверно ($p \leq 0,05$) улучшились показатели по шкалам опросника «Доминирующее состояние»: «Раскованность — напряженность», «Спокойствие — тревога», «Устойчивость — неустойчивость эмоционального фона», «Удовлетворенность — неудовлетворенность жизнью в целом» и по шкале «Спокойствие — тревога» опросника «Актуальное состояние». **Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о позитивном влиянии курсового применения *Enterococcus faecium* L-3 на психоэмоциональное состояние пациентов с диагнозом РС.

Ключевые слова: психоэмоциональное состояние, рассеянный склероз, кишечная микробиота, дисбиоз, пробиотики.

The research objective is comparison of psychoemotional state of patients suffering from disseminated sclerosis that were taking *Enterococcus faecium* L-3 and patients and that were not taking it. Research materials and methods. For evaluation of psychoemotional state of patients suffering from disseminated sclerosis two groups were created (control group and experimental group), each of them amounted to 15 persons having definite diagnosis disseminated sclerosis. Standard questionnaires were used («Dominant condition» and «Actual condition» by L.V. Kulikov, questionnaire «Health, activity, mood», scale of situational (reactive) state anxiety by Ch.D. Spilberger and Yu.L. Khanin, and technique of differential diagnostics of depressive states by V. Zung). Results. After a course of probiotics intake indices at patients of experimental group ($p \leq 0.05$) have been definitely improved in accordance with scales of the «Dominating state» questionnaire: «Relaxedness — potential stress», «Evenness — psychic tension», «Stability — instability of emotional background», «Satisfaction — dissatisfaction with life in general» and in accordance with the scale „Evenness — psychictension“ of the „Actual state“ questionnaire. Opinion. Obtained results bear evidence that the course intake of *Enterococcus faecium* L-3 has positive influence on psychoemotional state of patients having the diagnosis disseminated sclerosis.

Key words: psychoemotional state, multiple sclerosis, intestinal microbiota, dysbiosis, probiotic.

Литература

1. Jancic J., Nolic B., Ivancevic N., Djuric V., Zaletel I., Stevanovic D., Peric S., van den Anker J.N., Samardzic J. Multiple Sclerosis in Pediatrics: Current Concepts and Treatment Options // *Neurol. Ther.* 2016. Vol. 5, No 2. P. 131–143.
2. Jörg S., Grohme D.A., Erzler M., Binsfeld M., Haghikia A., Müller D.N., Linker R.A., Kleinewietfeld M. Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis // *Cell. Mol. Life Sci.* 2016. Vol. 73. P. 4511–4622.
3. Berer K., Krishnamoorthy G. Microbial view of central nervous system autoimmunity // *FEBS Letters.* 2014. Vol. 588. P. 4207–4213.
4. Levinthal D.J., Rahman A., Nusrat S., O'Leary M., Heyman R., Bielefeldt K. Adding to the Burden: Gastrointestinal Symptoms and Syndromes in Multiple Sclerosis // *Mult. Scler. Int.* Vol. 2013, Article ID 319201. 9 p.
5. Киселев Д.В. Микрофлора кишечника и некоторые показатели иммунитета при демиелинизирующих заболеваниях нервной системы: дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2002. 163 с. [Kiselev D.V. *The intestinal microflora and some indices of immunity in demyelinating diseases of the nervous system: dis. ... for the degree of c. m. sci.* Yaroslavl, 2002. 163 p.]
6. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Ермоленко Е.И., Елисеев А.В., Мацулевич А.В., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Суворов А.Н., Клименко В.М. При рассеянном склерозе изменяется качественный и количественный состав микробиоты кишечника // *Мед. акад. журн.* 2015. Т. 15, № 3. С. 55–67. [Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Ermolenko E.I., Eliseev A.V., Matsulevich A.V., Bisaga G.N., Skulyabin D.I., Suvorov A.N., Klimentro V.M. [Multiple sclerosis is associated with altered quantitative and qualitative composition of intestinal microbiota, *Med. Acad. J.* 2015. Vol. 15, No 3. pp. 55–67].
7. Alekseeva T.G., Bojko A.N., Gusev E.I. The spectrum of neuropsychological symptoms in multiple sclerosis // *J. psych.* 2000. No 100. P. 15.
8. Матвеева Т.В., Менделевич В.Д., Речаник Д.П. Структура психических расстройств у больных рассеянным склерозом // *Невролог. вестн.* 2002. № 1/2. С. 43–45. [Matveeva T.V., Mendelevich V.D., Rechanic D.P. Structure of mental disorders in patients with multiple sclerosis, *Neurol. Herald.* 2002. No 1/2, pp. 43–45].
9. Louis R. et al. Multiple sclerosis and hysteria // *J.A.M.A.* 1980. Vol. 23. P. 2418–2421.
10. Гузева В.И., Чухловина М.Л., Ковеленова М.В. К оценке и путях коррекции психических нарушений у больных рассеянным склерозом // *Медико-социальные аспекты рассеянного склероза.* СПб.: Лики России, 2001. С. 24–28. [Guzeva V.I., Chuhlovina M.L., Kovelonova M.V. Assessment and pathways of correction of mental disorders in patients with multiple sclerosis, *Medico-social aspects of multiple sclerosis.* St. Petersburg, 2001, pp. 24–28].
11. Коркина М.В., Мартынов Ю.С., Малков Г.Ф. Психические нарушения при рассеянном склерозе. М.: Изд. Ун-та дружбы народов, 1986. 128 с. [Korkina M.V., Martynov Yu.S., Malkov G.F. *Mental disorders in multiple sclerosis.* Moscow, 1986. 128 p.]
12. Caine E.D., Schwid S.R. Multiple sclerosis, depression, and the risk of suicide // *Neurology.* 2002. Vol. 59. P. 662–663.
13. Лукина Е.В., Кузнецова Д.Е. Оценка уровня тревожности и депрессии у больных рассеянным склерозом // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012. Т. 8, № 2. С. 484–488. [Lukina E.V., Kuznetsova D.E. Assessment of the level of anxiety and depression in patients with multiple sclerosis, *Saratov Sci. Med. J.* 2012. Vol. 8, No 2. pp. 484–488].
14. Успенский Ю.П., Балукова Е.В. Патоморфоз тревожного расстройства у больных с дисбиозом кишечника // *Лечащий врач.* 2009. № 7. С. 70–74. [Uspenskii Yu.P., Balukova E.V. Pathomorphosis anxiety disorder in patients with intestinal dysbiosis, *Therapist.* 2009. No 7. pp. 70–74.]
15. Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Бисага Г.Н., Скулябин Д.И., Ермоленко Е.И., Мацулевич А.В., Алехина Г.Г., Суворов А.Н. Дисбиоз при рассеянном склерозе и его коррекция *Enterococcus faecium* L-3 // *Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии.* СПб.: ВМА, 2015. С. 7–8. [Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Bisaga G.N., Skulyabin D.I., Ermolenko E.I., Matsulevich A.V., Alekhina G.G., Suvorov A.N. Dysbiosis in multiple sclerosis and its correction by *Enterococcus faecium* L-3, *Actual problems of modern neurology and psychiatry.* St. Petersburg, 2015. pp. 7–8.]
16. Lyte M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics // *Bioessays.* 2011. Vol. 33. P. 574–581.
17. Rao A.V., Bsted A.C., Beaulne T.M., Katzman M.A., Iorio C., Berardi J.M., Logan A.C. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome // *Gut Pathogens.* 2009. Vol. 19, No 1. 10.1186/1757-4749-1-6.

18. Bravo J.A., Forsythe P., Chew M.V., Escaravage E., Savignac H.M., Dinan T.G., Bienenstock J., Cryan J.F. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. Vol. 108. P. 16050–16055.

19. Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., Javelot H., Desor D., Nejd A., Bisson J.F., Rougeot C., Pichelin M., Cazaubiel M. et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects // *Br. J. Nutr.* 2011. Vol. 105. P. 755–764.

20. *Практикум по психологии состояний: учебное пособие* / под ред. А.О. Прохорова. СПб.: Речь, 2004. 480 с. [*Praktikum po psihologii sostoyanij: uchebnoe posobie* / pod red. A.O. Prohorova. St. Petersburg: Rech, 2004. 480 p.]

21. Kwon H.K., Kim G.C., Kim Y., Hwang W., Jash A., Sahoo A., Kim J.E., Nam J.H., Im S.H. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response // *Clin. Immunol.* 2013. Vol. 146, No 3. P. 217–227.

22. Lavasani S., Dzhabazov B., Nouri M., Fek F., Buske S., Molin G., Thorlacius H., Alenfall J., Jeppsson B., Weström B. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, No 2. e9009.

23. Абдурасулова И.Н., Софонова А.Ф., Сизов В.В., Котылева М.П., Ермоленко Е.И. Сравнение действия различных пробиотиков на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2015. Т. 10, № 2. С. 1047–1050. [Abdurasulova I.N., Sofonova A.F., Sizov V.V., Kotyleva M.P., Ermolenko E.I. Comparison of the effect of various probiotics on the motor and exploratory activity in rats, *Health — the basis of human potencial: Problema and ways to solve them*. 2015. Vol. 10, No 2. pp. 1047–1050].

24. Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., Bienenstock J., Dinan T.G. The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat // *J. Psychiatr. Res.* 2008. Vol. 43. P. 164–174.

25. Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic // *Biological Psychiatry*. 2013. Vol. 74, No 10. P. 720–726.

26. Ермоленко Е.И., Свиридо Д.А., Котылева М.П., Карасева А.Б., Ермоленко К.Д., Соловьева О.И., Симаненков В.И., Суворов А.Н. Коррекция дисбиоза кишечника крыс индигенными рекомбинантными штаммами энтерококков и длительность их персистенции в составе кишечного микробиоценоза // *Эксперим. клин. гастроэнтерология*. 2016. № 12. С. 65–69. [Ermolenko E.I., Svirido D.A., Kotyleva M.P., Karaseva A.B., Ermolenko K.D., Solov'eva O.I., Simanenkova V.I., Suvorov A.N. Correction of the intestinal dysbiosis of rats by indigenic recombinant enterococci strains and the duration of their persistence in the intestinal microbiocenosis, *Experim. Clin. Gastroenterology*. 2016. No 12. pp. 65–69].

27. Ермоленко Е.И., Абдурасулова И.Н., Котылева М.П., Свиридо Д.А., Мацулевич А.В., Карасева А.Б., Тарасова Е.А., Сизов В.В., Суворов А.Н. Влияние индигенных энтерококков на микробиоту кишечника и поведение крыс при коррекции экспериментального дисбиоза // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова*. 2017. Т. 103, № 1. С. 22–37. [Ermolenko E.I., Abdurasulova I.N., Kotyleva M.P., Svirido D.A., Matsulevich A.V., Karaseva A.B., Tarasova E.A., Sizov V.V., Suvorov A.N. Influence of indigenous enterococci on intestinal microbiota and behavior of rats with correction of experimental dysbiosis, *Ros. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova*. 2017. Vol. 103, No 1. pp. 22–37.]

Поступила в редакцию: 15.09.2017 г.

Контакт: Абдурасулова Ирина Николаевна, i_abdurasulova@mail.ru

Сведения об авторах:

Мацулевич Анна Викторовна — научный сотрудник отдела физиологии им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12;

Абдурасулова Ирина Николаевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела физиологии им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», доцент кафедры биофизики ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»; 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12; e-mail: i_abdurasulova@mail.ru;

Тарасова Елена Анатольевна — научный сотрудник отдела физиологии им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», руководитель лабораторно-диагностического комплекса Научно-исследовательской лаборатории «Eхplana»; 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12;

Ермоленко Елена Игоревна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией биомедицинской микробиологии отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной

медицины», профессор кафедры физиологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12;

Бисага Геннадий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6;

Алехина Галина Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12;

Скулябин Дмитрий Игоревич — к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6;

Суворов Александр Николаевич — член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующий Отделом молекулярной микробиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинской технологии Санкт-Петербургского государственного университета. Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12;

Клименко Виктор Матвеевич — профессор, доктор медицинских наук, заведующий Физиологическим отделом им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

Наши подписные индексы:

Агентство «Роспечать» — **57999**

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

УДК 579.252.5 57.017.35

ПРОДУКЦИЯ *IN VIVO* ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА 1, КОДИРУЕМОГО ПЛАЗМИДНОЙ ДНК

И.В. Духовлинов, Е.Г. Богомолова, О.В. Добровольская, Е.А. Федорова, А.М. Кляус,
С.А. Ишук, Н.А. Климов, член-корреспондент РАН А.С. Симбирцев
Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

IN VIVO PRODUCTION OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR CODED BY PLASMID DNA

I.V. Dukhovlinov, E.G. Bogomolova, O.V. Dobrovolskaya, E.A. Fedorova, A.M. Klaus, C.A. Ishuk,
N.A. Klimov, corresponding member of the RAS A.S. Simbirtsev
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель: исследование экспрессии рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) человека при внутримышечном введении мышам плазмидной ДНК, экспрессирующей данный белок, с помощью электропорации. **Материалы и методы исследования.** Для создания экспрессионной плазмиды использовали вектор *pcDNA3*, в который с помощью стандартных методов генной инженерии ввели синтетический ген, кодирующий ИФР-1 человека. Введение плазмидной ДНК в мышцы мышей *in vivo* проводили путем электропорации, осуществляемой с помощью генератора импульсов собственной разработки. Концентрацию ИФР-1 в сыворотке крови измеряли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Сконструирована плазида *pcDNA3igf-1*, обеспечивающая продукцию ИФР-1 в клетках млекопитающих, получен штамм бактерий *E. coli* DH10(*pcDNA3igf-1*) — продуцент данной плазмиды. В результате подбора условий электропорации при внутримышечном введении очищенной плазмиды *pcDNA3igf-1* мышам линии Balb/c была достигнута максимальная концентрация ИФР-1 в сыворотке крови, равная 324 нг/мл, что превышает контрольную величину в 3,44 раза, при этом повышенная концентрация ИФР-1 в сыворотке крови сохранялась в течение 7 дней. **Заключение:** внутримышечное введение плазмидной ДНК, экспрессирующей ИФР-1 человека, усиленное электропорацией, способно повысить концентрацию данного гормона в крови мышей в течение 7 суток.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста-1, ИФР-1, плазида, экспрессия *in vivo*, электропорация.

The aim was to explore the expression of recombinant insulin-like growth factor (IGF-1) after intramuscular electroporation of mice with plasmid DNA coding this protein. For this purpose synthetic gene coding IGF-1 was introduced into plasmid *pcDNA3*, giving *pcDNA3igf-1* and *Escherichia coli* strain *E. coli* DH10 (*pcDNA3igf-1*), the producer of this plasmid, was created. Highly purified plasmid *pcDNA3igf-1* was used for intramuscular electroporation with the aid of the electric device designed at the laboratory to generate electric pulses. IGF-1 concentrations in sera were determined by ELISA. Testing several modes of electric pulses had shown that the most effective mode for IGF-1 expression in Balb/c mice *in vivo* was single pulse of square profile with the amplitude of 160 V and 20 milliseconds duration. After intramuscular injection of 50 micrograms of *pcDNA3igf-1*, followed by immediate electric pulse the maximal concentration of IGF-1 in serum increased to 324 ng/ml exceeding the control level 3,44 times and high level of IGF-1 was observed during 7 days after electroporation.

Key words: insulin-like growth factor-1 (IGF-1), plasmid, expression *in vivo*, electroporation.

Введение. Инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), называемый также соматомедином С, является важным эндокринным медиатором действия гормона роста. Он вызывает изменения метаболизма, подобные вызываемым инсулином, за счет взаимодействия как с рецепторами инсулина, так и с собственными рецепторами [1]. ИФР-1 действует на все виды клеток, в том числе на нейроны, стимулируя их пролиферацию, дифференцировку и выживаемость [2–5], а также способен проникать в головной мозг при интраназальном и внутривенном введении [6, 7], что указывает на возможность его применения для лечения нейродегенеративных заболеваний и последствий нарушения мозгового кровообращения [8, 9].

ИФР-1 человека синтезируется в виде белка-предшественника длиной 195 аминокислот, который после N- и C-концевого процессинга превращается в зрелую форму белка длиной в 69 аминокислотных остатков, содержащую три внутримолекулярные дисульфидные связи. ИФР-1 человека и мыши идентичны на 94% [10].

Возможное применение ИФР-1 в качестве анаболика и для терапии нейродегенеративных заболеваний требует длительного поддержания в организме больного высоких концентраций данного гормона, в то время как ИФР-1 быстро разлагается *in vivo*. Так, T_{1/2} свободного ИГФ-1 в крови человека составляет 10–12 мин, а ИФР-1, связанного с белками сыворотки крови, — от 20 мин до 15 ч. За сутки в организме человека синтезируется и элиминируется около 10 мг ИФР-1 [11]. Относительно быстрая скорость обмена ИФР-1 требует частого (ежедневного или через день) введения рекомбинантного ИФР-1, между тем, для лечения ряда заболеваний могут потребоваться длительные курсы лечения рекомбинантным ИФР-1, требующие постоянного применения режима частых инъекций.

Достигнуть более длительного повышения концентрации гормона в крови пациента, чем при введении белковой молекулы ИФР-1, можно путем внутримышечного введения плазмидной ДНК, содержащей ген ИФР-1, транскрипция которого регулируется сильным промотором.

Проникая в клетки, а затем в клеточные ядра, сконструированная таким образом плазмидная ДНК способна в течение значительного промежутка времени продуцировать целевой

белок, который, в свою очередь, может секретироваться из клетки и проникать в кровотоки в виде зрелой формы.

В отличие от вирусных векторов, очищенная плазмидная ДНК неиммуногенна, а мышечные клетки обладают высоким потенциалом синтеза белков и их секреции [12]. Введение плазмидной ДНК в мышечные клетки путем сочетания инъекции с электропорацией (далее — метод электропорации) является в 100–150 раз более эффективным способом введения генетического материала по сравнению с внутримышечной инъекцией плазмидной ДНК [13, 14].

Было показано, что введенные с помощью электропорации плазмидные ДНК способны обеспечивать длительный синтез в мышцах модельных белков: бета-галактозидазы, люциферазы, зеленого флуоресцентного белка (GFP) и слитых с ним белков, дистрофина и некоторых других [13–17].

Между тем, эффективность метода, определяемая как количество белка, продуцируемого введенной плазмидой, и длительность его синтеза зависят от многих факторов: индивидуальных особенностей белка, длины плазмиды, промотора транскрипции целевого гена, линии мышечной, их возраста, параметров электрических импульсов, чистоты плазмидной ДНК и содержанием в препарате ДНК суперспиральной формы и других [12–17]. Фактически для каждой плазмиды, экспрессирующей белок в мышечной ткани *in vivo*, требуется оптимизация условий электропорации.

Цель исследования: исследование экспрессии и выхода в кровотоки рекомбинантного ИФР-1 человека при внутримышечном введении мышцам плазмидной ДНК, экспрессирующей данный белок, с помощью электропорации.

Материалы и методы исследования. Источником последовательности, кодирующей каноническую изоформу [18] ИФР-1, является последовательность кДНК IGF-1В из печени человека [19], из которой использовали фрагмент, кодирующий предшественник ИФР-1 (пре-проИФР-1) вместе с тремя предшествующими иницирующему кодону нуклеотидами для сохранения последовательности Козак [20]. Кодирующую последовательность фланкировали сайтами рестрикции EcoRI и XhoI (рис. 1).

продолжительностью 20 мс). При таком режиме значительное увеличение концентрации ИФР-1 наступало на 3-и сутки после электропорации, на 7-е сутки после электропорации достигалась максимальная концентрация ИФР-1 в сыворотке крови, составившая 324 нг/мл, что в 3,44 раза выше контрольного уровня (96 нг/мл), однако уже на 10-е сутки превышения концентрации ИФР-1 над контрольным уровнем не наблюдалось.

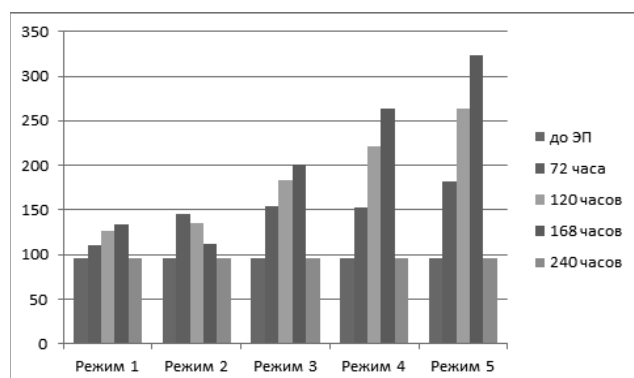


Рис. 3. Динамика концентрации в сыворотке крови мышей рекомбинантного ИФР-1 после электропорации. По оси абсцисс — режимы электропорации; по оси ординат — концентрация ИФР-1 в сыворотке крови (нг/мл).

Известно, что эффективная экспрессия белков с плазмидных ДНК, электропорированных в мышцы, может происходить до года [17]. Однако при экспрессии секреторируемых чужеродных белков продолжительность их циркуляции в крови

может ограничиваться сроком индукции антител к данным белкам. В частности, концентрация в крови мышей Balb/c фактора IX свертываемости крови человека достигала своего максимума (220 нг/мл) на 7-е сутки после внутримышечной электропорации плазмиды, но в промежутке между 7 и 14-ми сутками в крови мышей появлялись антитела к данному белку, и он в крови больше не обнаруживался, в то время как в крови иммунодефицитных (Nude и SCID) мышей фактор IX человека циркулировал в течение по крайней мере двух месяцев [24]. Очевидно, показанный в нашей работе относительно небольшой срок циркуляции ИФР-1 человека в крови мышей также определяется не элиминацией плазмиды или ингибированием активности промотора, а появлением антител, элиминирующих ИФР-1 человека из кровотока. В таком случае следует ожидать, что введение лабораторным мышам плазмиды, продуцирующей мышинный ИФР-1, а также введение человеку плазмиды, продуцирующей человеческий ИФР-1, сможет обеспечить более длительный период циркуляции рекомбинантного ИФР-1 в крови.

Заключение. Электропорация плазмидной ДНК, экспрессирующей ИФР-1 человека, в мышцы мышей *in vivo* способна вызывать значительное увеличение концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови продолжительностью в несколько суток.

Литература

1. Torres-Aleman I., Naftolin F., Robbins R.J. Trophic effects of insulin-like growth factor-I on fetal rat hypothalamic cells in culture // *Neuroscience*. 1990. Vol. 35, No 3. P. 601–608.
2. Le Roith D., Werner H., Faria T., Kato H., Adamo M., Roberts C.T. Insulin-like growth factor receptors. Implications for nervous system function // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1993. Vol. 692. P. 22–32.
3. Lindholm D., Carroll P., Tzimagiorgis G., Thoenen H. Autocrine-paracrine Regulation of Hippocampal Neuron Survival by IGF-I and the Neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4 // *Europ. J. Neuroscience*. 1996. Vol. 8. P. 1452–1460.
4. Шушанов С.С., Кравцова Т.А., Черных Ю.Б. Влияние инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGF-1) на выживаемость клеток множественной миеломы человека // *Российский биотерапевтический журнал*. 2013. Т. 12, № 3. С. 29–38. [Shushanov S.S., Kravtsova T.A., Chernih U.B.. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) influence on the viability of human multiple melanoma cells, *Rus. biotherapeut. J.* 2013. Vol. 12, No 3, pp. 29–38.]
5. Dyer A.H., Vahdatpour C., Sanfeliu A., Tropea D. The role of IGF-1 in brain development, maturation and neuroplasticity // *Neuroscience*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.056>
6. Liu X.F., Fawcett J.R., Thorne R.G., De For T.A., Frey W.H. Intranasal administration of insulin-like growth factor-I bypasses the blood-brain barrier and protects Intranasal treatment of neurodegenerative disease and stroke against focal cerebral ischemic damage // *J. Neurol. Sci.* 2001. Vol. 187. P. 91–97.
7. Reinhardt R.R., Bondy C.A. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier // *Endocrinology*. 1994. Vol. 135, No 5. P. 1753–1761.
8. Bassil F., Fernagut P.O., Bezard E., Meissner W.G. Insulin, IGF-1 and GLP-1 signaling in neurodegenerative disorders: targets for disease modification? // *Prog. Neurobiol.* 2014. Vol. 118. P. 1–18.
9. Kooijman R., Sarre S., Michotte Y., De Keyser J. Insulin-Like Growth Factor I A Potential Neuroprotective Compound for the Treatment of Acute Ischemic Stroke? // *Stroke*. 2009. Vol. 40. P. 83–88

10. [https://www.expasy.org/UniProt/insulin-like growth factor](https://www.expasy.org/UniProt/insulin-like%20growth%20factor) (дата обращения 15.08.2017 г.)
11. Guler H.P., Zapf J., Schmid C., Froesch E.R. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates // *Acta Endocrinol. (Copenh)*. 1989. Vol. 121, No 6. P. 753–758.
12. Dona M., Sandri M., Rossini K., Dell'Aica I., Podhorska-Okolow M., Carraro U. Functional in vivo gene transfer into the myofibers of adult skeletal muscle // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003. Vol. 312. P. 1132–1138.
13. Neumann E., Kakorin S., Toensing K. Fundamentals of electroporative delivery of drugs and genes. *Bioelectrochem Bioenerg*. 1999. Vol. 48 (1). P. 3–16.
14. Mir L.M., Bureau M.F., Gehl J., Rangara R., Rouy D., Caillaud J.M., Delaere P., Branellec D., Schwartz B., Scherman D. High-efficiency gene transfer into skeletal muscle mediated by electric pulses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999. Vol. 96 (8). P. 4262–4267.
15. Murakami T., Sunada Y. Plasmid DNA Gene Therapy by Electroporation: Principles and Recent Advances // *Current Gene Therapy*. 2011. Vol. 11. P. 447–456.
16. Schertzer J.D., Plant D.R., Lynch G.S. Optimizing Plasmid-Based Gene Transfer for Investigating Skeletal Muscle Structure and Function // *Molecular Therapy*. 2006. Vol. 13, No 4. P. 795–803.
17. Mir L.M., Bureau M.F., Rangarab R., Schwartzb B., Schermanb D. Long-term, high level in vivo gene expression after electric pulse-mediated gene transfer into skeletal muscle // *C.R. Acad. Sci. Paris, Sciences de la vie*. 1998. Vol. 321. P. 893–899.
18. <https://www.expasy.org/UniProtKB/P05019> (IGF1 _ HUMAN) (дата обращения 15.08.2017 г.)
19. Rotwein P. Two insulin-like growth factor I messenger RNAs are expressed in human liver // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986. Vol. 83. P. 77–81.
20. Kozak M. An Analysis of Vertebrate mRNA Sequences: Intimations of Translational Control // *J. Cell Biology*. 1991. Vol. 115. P. 887–903.
21. 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.
22. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир, 1984. [Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual — Cold Spring Harbor Laboratory*. Moscow: Mir, 1984].
23. Birnboim H.C., Doly J. A rapid alkaline extraction procedure for screening recombinant plasmid DNA // *Nucleic. Acids Res*. 1979. Vol. 7, No 6. P. 1513–1523.
24. Bettan M., Emmanuel F., Dartel R., Caillaud J.M., Soubrier F., Delaere P., Branellec D., Mahfoudi A., Duverger N., Scherman D. High-Level Protein Secretion into Blood Circulation after Electric Pulse-Mediated Gene Transfer into Skeletal Muscle // *Molecular Therapy*. 2000. Vol. 2, No 3. P. 204–210.

Поступила в редакцию: 07.09.2017 г.

Контакт: Климов Николай Анатольевич, nklimov@mail.ru

Сведения об авторах:

Духовлинов Илья Владимирович — кандидат биологических наук, заведующий лабораторией генной инженерии белков ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, тел.: 8 (921) 765-65-46; e-mail: dukhovlinov@gmail.com;

Богомолова Елена Григорьевна — аспирант лаборатории генной инженерии белков, ФГБНУ «ИЭМ»; тел.: 8 (921) 631-17-89; e-mail: bogomolovaele@inbox.ru;

Добровольская Ольга Андреевна — аспирант лаборатории генной инженерии белков, ФГБНУ «ИЭМ»; тел.: 8 (921) 780-92-80; e-mail: dobrovolskaya-oly@yandex.ru;

Федорова Екатерина Алексеевна — научный сотрудник лаборатории генной инженерии белков, ФГБНУ «ИЭМ»; тел.: 8 (904) 515-12-12; e-mail: science.eaf@yandex.ru;

Кляус Александр Михайлович — генеральный директор ООО «Инффарм консалтинг», синтез белков и олигонуклеотидов; Санкт-Петербург, тел.: 8 (792) 174-31-37; e-mail: Inffarmcon@gmail.com;

Ищук Сергей Александрович — аспирант лаборатории генной инженерии белков, ФГБНУ «ИЭМ»; тел.: 8 (911) 275-46-60; e-mail: s.ischuk.spb@gmail.com;

Климов Николай Анатольевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией генной терапии ФГБНУ «ИЭМ»; тел.: 8 (964) 376-88-28; e-mail: nklimov@mail.ru;

Симбирцев Андрей Семенович — доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник отдела молекулярной биотехнологии ФГБНУ «ИЭМ»; тел.: 8 (921) 918-12-17; e-mail: simbirtsev@hpb-spб.com.

УДК 616-008.853.3

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ В РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЕ

А.В. Мороцкая

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

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ENDOMETRIUM IN WOMEN WITH DISORDERS IN THE REPRODUCTIVE SYSTEM

A.V. Morotskaya

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

© А.В. Мороцкая, 2017 г.

Цель исследования: проведение систематического анализа данных о морфофункциональных характеристиках эндометрия в период «окна имплантации» в норме и при патологии. *Материалы и методы исследования.* Проведен обзор 59 отечественных и зарубежных источников литературы в системах «PubMed», «eLIBRARY», «Библиотека врача». *Результаты.* Проблемы бесплодия и невынашивания беременности не теряют своей актуальности и требуют новых решений. Морфофункциональное состояние эндометрия имеет большое значение в процессе имплантации. Совокупность структурно-функциональных характеристик эндометрия, обеспечивающих успешную имплантацию, определяют как рецептивность эндометрия. Рецептивность эндометрия принято рассматривать на трех уровнях: генетическом, протеомном и гистологическом. В процессе имплантации задействованы различные молекулы, обеспечивающие мультифакториальный «диалог» между эндометрием и бластоцистой. К таким молекулам относят цитокины, адгезины, антиадгезины, факторы роста, ионные каналы. Полноценное связывание половых стероидов со своими рецепторами в эндометрии ведет к его адекватной фазовой трансформации. *Заключение.* В обзоре представлены современные представления о значении молекулярных факторов рецептивности эндометрия в процессе имплантации.

Ключевые слова: рецептивность эндометрия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, LIF, интегрин $\alpha\beta 3$, муцин-1, гликоделин-A, e-кадгерин.

Objective. Conducting systematic analysis of data on morphofunctional characteristics of the endometrium during the "window of implantation" in normal and pathological conditions. *Materials and methods.* The analysis of 59 sources of literature in the electronic databases such as "PubMed", "eLIBRARY", "Doctor's Library" was performed. *Results.* Problems of infertility and miscarriage do not lose their relevance and require new solutions. The morphofunctional state of the endometrium is important in the implantation process. Complex of structural and functional characteristics of the endometrium ensuring successful implantation is defined as endometrial receptivity. Endometrial receptivity is generally considered on three levels: genetic, proteomic and histological. In the process of implantation, various molecules are involved, providing a multifactorial "dialogue" between the endometrium and the blastocyst. Such molecules include cytokines, adhesins, antiadhesins, growth factors, ion channels. The full binding of sex steroids with their receptors in the endometrium leads to its adequate phase transformation. *Conclusion.* The review presents current knowledge about the importance of molecular factors in the receptivity of the endometrium during implantation.

Key words: endometrial receptivity, estrogen receptors, progesterone receptors, LIF, integrin $\alpha\beta 3$, glycodeilin A, e-cadherin.

Введение. Проблемы бесплодия и невынашивания беременности, являясь краеугольным камнем современной репродуктологии, требуют решения. Частота бесплодия достигает 20% [1],

этот показатель не имеет тенденции к снижению. В настоящее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) все чаще используются для преодоления бесплодия, однако эффектив-

мальной функциональной активности желтого тела, что свидетельствует в пользу необходимости комплексной оценки уровня половых стероидов в крови, рецепторного аппарата и белковых факторов рецептивности эндометрия среди женщин с нарушенной репродуктивной функцией [57].

P.R. Brinsden и соавт. (2009) использовали рекомбинантный человеческий LIF (150 мкг 2 раза в день в течение 7 дней) среди 149 пациенток, имевших неудачные попытки ЭКО в анамнезе. Частота наступления имплантации в группе исследования была ниже, чем в группе контроля, что не подтверждает эффективность этой терапии [58].

В литературных источниках имеются сведения, что хорионический гонадотропин способствует повышенной экспрессии LIF, LIF-R и gp-130 в эндометрии [59].

Нарушения женской репродуктивной функции остаются актуальными проблемами репродуктологии. Оценка структурно-функциональных характеристик эндометрия в период его наибольшей рецептивности имеет ведущее значение в диагностике и лечении нарушений в репродуктивной системе. В современной научной литературе описаны противоречивые данные о воздействии половых стероидов на синтез молекулярных факторов

рецептивности и их роли в открытии «имплантационного окна». Несмотря на то, что существуют данные о десятках белковых маркеров, синтез которых изменен у женщин с репродуктивной дисфункцией, не разработаны общепринятые варианты терапии, направленной на изменение нерепрезентивного статуса эндометрия.

В последние десятилетия молекулярные механизмы имплантации активно изучаются. В настоящее время разработана доступная методика малоинвазивной биопсии эндометрия при помощи пайпель-кюретки, производимая в амбулаторных условиях без анестезии. Необходимость биопсии эндометрия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием среди женщин с идиопатическим бесплодием, привычным невынашиванием беременности и неудачными попытками ЭКО в анамнезе должна быть рассмотрена как необходимый и информативный метод исследования. Важно выделить четкие критерии для определения пациенток из группы риска по нарушенной функции эндометрия. Влияние половых стероидов на рецептивные возможности эндометрия требует дальнейшего исследования, в том числе для поиска вариантов лечения дисфункции эндометрия.

Литература

1. Marakhovskaya T.A., Mashkina E.V. The study of the association of polymorphic cytokines and growth factors gene variants in infertile couples // 2nd the International Conference «Research, Innovation and Education». 2015. P. 31–37.
2. Крылова Ю.С., Кветной И.М., Айламазян Э.К. Рецептивность эндометрия: молекулярные механизмы регуляции имплантации // Журнал акушерства и женских болезней. 2013. № 2. С. 63–74. [Krylova Yu.S., Kvetnoy I.M., Ailamazyan E.K. Receptivity of the endometrium: molecular mechanisms of regulation of implantation, *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013. No 2. pp. 63–74.]
3. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Электронный научный журнал. Социальные аспекты здоровья населения. [Электронный ресурс]. 2011. № 6 (22). [Starodubov V.I., Sukhanova L.P., Sychenkov Yu.G. Reproductive losses as a medico-social problem of the demographic development of Russia, *Electronic scientific journal. Social aspects of public health*. [Electronic resource]. 2011. No 6 (22).]
4. Таболова В.К., Корнеева И.Е. Влияние хронического эндометрита на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий: морфофункциональные и молекулярно-генетические особенности // Акушерство и гинекология. 2013. № 10. С. 17–22. [Tabolova V.K., Korneeva I.E. Influence of chronic endometritis on outcomes of programs of assisted reproductive technologies: morphofunctional and molecular-genetic features, *Obstetrics and Gynecology*. 2013. No 10. pp. 17–22.]
5. Simon C., Moreno C., Remohi J., Pellicer A. Cytokines and embryo implantation // *J. Reprod. Immunol.* 1998. Vol. 39. P. 117–131.
6. Сухих Г.Т., Шуршаллина А.В. Хронический эндометрит: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 64 с. [Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. *Chronic endometritis: a guide*. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 64 p.]
7. Achache H., Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation // *Hum. Reprod. Update*. 2006. Vol. 12, No 6. P. 731–746.
8. Маринкин И.О., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Айдагулова С.В. Новая интерпретация снижения рецептивности эндометрия при привычном невынашивании беременности // *Status Praesens*. 2014. № 12. С. 74–82. [Marinkin I.O., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Aidagulova S.V. A new interpretation of the decrease in the receptivity of the endometrium with the habitual pregnancy miscarriage, *Status Praesens*. 2014. No 12. pp. 74–82.]

9. Su R.W., Fazleabas A.T. Implantation and Establishment of Pregnancy in Human and Nonhuman Primates // *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2015. Vol. 216. P. 189–213.
10. Blesa D., Simon C., Ruiz-Alonso M. Clinical management of endometrial receptivity // *Seminars in Reproductive Medicine.* 2014. Vol. 32 (5). P. 410–413.
11. Donaghy M., Lessey B.A. Uterine receptivity alterations associated with benign gynecological diseases // *Semin. Reprod. Med.* 2007. Vol. 25 (6). P. 461–75.
12. Шарфи Ю.Н. Цитокины и факторы роста как маркеры имплантационной способности эндометрия в циклах экстракорпорального эндометрия // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2013. № 4. P. 88–96. [Sharfi Yu.N. Cytokines and growth factors as markers of endometrial implantation capacity in extracorporeal endometrium cycles, *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2013. No 4. pp. 88–96.]
13. Sharma A., Kumar P. Understanding implantation window: crucial phenomenon // *J. Hum. Reprod. Sci.* 2012. Vol. 5 (1). P. 2–6.
14. Apparao K.B., Murray M.J., Fritz M.A., Meyer W.R., Chambers A.F., Truong P.R., Lessey B.A.J. Osteopontin and its receptor alphavbeta(3) integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86 (10). P. 4991–5000.
15. Шуршаллина А.В., Демуря Т.А. Морфофункциональные перестройки эндометрия в «окно имплантации» // *Акушерство и гинекология.* 2011. № 7 (2). С. 9–13. [Shurshalina A.V., Demura T.A. Morphofunctional rearrangements of the endometrium in the «window of implantation», *Obstetrics and Gynecology.* 2011. No 7 (2). pp. 9–13.]
16. Bagot C.N., Troy P.J., Taylor H.S. Alteration of maternal HOX10 expression by in vitro gene transfection affects implantation // *Gene Ther.* 2000. Vol. 7. P. 1378–1384.
17. Cha J., Vilella F., Dey S., Simyn C.S. Molecular Interplay in Successful Implantation // *Ten Critical Topics in Reproductive Medicine* / ed. S. Sanders. Washington, DC: Science/AAA, 2013. P. 44–48.
18. Teh W.T., McBain J., Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. Vol. 33 (11). P. 1419–1430.
19. Katzorke N., Vilella F., Ruiz M., Krüssel J.-S., Simyn C. Diagnosis of Endometrial-Factor Infertility: Current Approaches and New Avenues for Research // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016. Vol. 76 (6). P. 699–703.
20. Ruiz-Alonso M., Blesa D., Simon C. The genomics of the human endometrium // *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1822 (12). P. 1931–1942.
21. Zhang S.Y., Lin X.N., Song T. Gene expression profiles of peri-implantation endometrium in natural and superovulation cycles // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008. Vol. 88 (3). P. 2343–2346.
22. Franasiak J.M., Holoch K.J., Yuan L., Schammel D.P., Young S.L., Lessey B.A. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression versus $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ testing in women with unexplained infertility // *Fertil. Steril.* 2014. Vol. 101 (6). P. 1724–1731.
23. Makker A., Goel M.M., Nigam D., Bhatia V., Mahdi A.A., Das V., Pandey A. Endometrial Expression of Homeobox Genes and Cell Adhesion Molecules in Infertile Women With Intramural Fibroids During Window of Implantation // *Reprod. Sci.* 2017. Vol. 24 (3). P. 435–444.
24. Galliano D., Pellicer A. MicroRNA and implantation // *Fertil Steril.* 2014. Vol. 101. P. 1531–1544.
25. Боярский К.Ю., Гайдуков С.Н., Пальченко Н.А. Современный взгляд на проблему рецептивности и тонкого эндометрия в программах ВРТ (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* 2013. № 4. С. 51–60. [Boyarsky K.Yu., Gaydukov S.N., Palchenko N.A. Modern view on the problem of receptivity and thin endometrium in ART programs (literature review), *Reproduction problems.* 2013. No 4. pp. 51–60.]
26. Horcajadas J.A., Pellicer A., Simon C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities // *Hum. Reprod. Update.* 2007. Vol. 13. P. 77–86.
27. Terakawa J., Wakitani S., Sugiyama M., Inoue N., Ohmori Y., Kiso Y. Embryo implantation is blocked by intraperitoneal injection with anti-LIF antibody in mice // *J. Reprod. Dev.* 2011. Vol. 57. P. 700–707.
28. Yue Z.P., Yang Z.M., Wei P., Li S.J., Wang H.B., Tan J.H. Leukemia inhibitory factor, leukemia inhibitory factor receptor, and glycoprotein 130 in rhesus monkey uterus during menstrual cycle and early pregnancy // *Biol. Reprod.* 2000. Vol. 63. P. 508–512.
29. Сеидова Л.А., Перминова С.Г., Демуря Т.А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала // *Акушерство и гинекология.* 2015. No 5. С. 74–79. [Seidova L.A., Perminova S.G., Demura T.A. Study of endometrial receptivity markers in cervical mucus as a non-invasive method for assessing implantation potential, *Obstetrics and Gynecology.* 2015. No 5. pp. 74–79.]
30. Steck T., Giess R., Suetterlin M.W., Bolland M., Wiest S., Poehls U.G., Diel J. Leukemia inhibitory factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer // *Eur. J. Obstet Gynecol. Reprod. Biol.* 2004. Vol. 112. P. 69–73.

31. Davidson L.M., Coward K. Molecular mechanisms of membrane interaction at implantation // Birth defect research Part C: Embryo today: Review. 2016. Vol. 108. P. 19–23.
32. Singh H., Aplin J.D. Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation // J. Anat. 2009. No 5. P. 3–13.
33. He Z., Ma Y., Li L., Liu J., Yang H., Chen C., Lin N., Bai Y., Ma R., Li R., Wu Z., Qiao J. Osteopontin and Integrin $\alpha\beta 3$ Expression during the Implantation Window in IVF Patients with Elevated Serum Progesterone and Oestradiol Level // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2016. Vol. 76 (6). P. 709–717.
34. Quenby S., Anim-Somuah M., Kalumbi C. Different types of recurrent miscarriage are associated with varying patterns of adhesion molecule expression in endometrium // Reprod. Biomed. Online. 2007. Vol. 14. P. 224–234.
35. Thathiah A., Carson D.D. Mucins and blastocyst attachment // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2002. Vol. 3. P. 87–96.
36. Dharmaraj N., Wang P., Carson D.D. Cytokine and progesterone receptor interplay in the regulation of MUC1 gene expression // Mol. Endocrinol. 2010. Vol. 24. P. 2253–2266.
37. Xu B., Sun X., Li L. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- $\beta 3$, and mucin-1 expression in the periimplantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. 2012. Vol. 98. P. 389–395.
38. Bastu E., Mutlu C., Yasa C. Role of Mucin 1 and Glycodelin A in recurrent implantation failure // Fertil. Steril. 2015. Vol. 103. P. 1059–1064.
39. Fluhr H., Carli S., Deperschmidt M. Differential effects of human chorionic gonadotropin and decidualization on insulin-like growth factors-I and -II in human endometrial stromal cells // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90. P. 1384–1389.
40. Stemmler M.P. Cadherins in development and cancer // Mol. Biosyst. 2008. Vol. 4 (8). P. 835–850.
41. Poncelet C., Leblanc M., Walker-Combrouze F., Soriano D., Feldmann G., Madelenat P. Expression of cadherins and CD44 isoforms in human endometrium and peritoneal endometriosis // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2002. Vol. 81 (3). P. 195–203.
42. Li Q., Wang J., Armant D.R., Bagchi M.K., Bagchi I.C. Calcitonin down-regulates E-cadherin expression in rodent uterine epithelium during implantation // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. P. 46447–46455.
43. Ruan Y.C., Chen H., Chan H.C. Ion channels in the endometrium: regulation of endometrial receptivity and embryo implantation // Hum. Reprod Update. 2014. Vol. 20. P. 517–529.
44. Eruka Y., Hanukoglu I., Edelheit O. Epithelial sodium channels (ENaC) are uniformly distributed on motile cilia in the oviduct and the respiratory airways // Histochem. Cell Biol. 2012. Vol. 137. P. 339–353.
45. Das S.K. Regional development of uterine decidualization: molecular signaling by Hoxa-10 // Mol. Reprod Develop. 2010. Vol. 77 (5). P. 387–396.
46. Singh H., Aplin J.D. Endometrial apical glycoproteomic analysis reveals roles for cadherin 6, desmoglein-2 and plexin b2 in epithelial integrity // Mol. Hum. Reprod. 2015. Vol. 21 (1). P. 81–94.
47. Левиашвили М.М., Демур Т.А., Мишиева Н.Г., Файзуллина Н.М., Назаренко Т.А. Оценка рецептивности эндометрия у пациенток с безуспешными программами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе // Акушерство и гинекология. 2012. No 4, 1. С. 65–69. [Leviashvili M.M., Demura T.A., Mishieva N.G., Fayzullina N.M., Nazarenko T.A. Evaluation of the receptivity of the endometrium in patients with unsuccessful in vitro fertilization programs in anamnesis, *Obstetrics and Gynecology*. 2012. No 4, 1. pp. 65–69.]
48. Tsai M.J., O'Malley B.W. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members // Annu Rev. Biochem. 1994. Vol. 63. P. 451–486.
49. Бессмертная В.С., Самойлов М.В., Бабиченко Н.И. Рецепторы к эстрогенам и прогестеронам в эндометрии женщин при бесплодии // Вестник Российского университета дружбы народов. 2007. № 2. С. 48–52. [Bessmertnaya V.S., Samoylov M.V., Babichenko N.I. Receptors to estrogens and progesterones in the endometrium of women with infertility, *Bulletin of the Russian University of Friendship of Peoples*. 2007. No 2. pp. 48–52.]
50. Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омеляненко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Акуш и гин. 2000. No 3. С. 5–8. [Pobedinsky N.M., Baltutskaya O.I., Omelyanenko A.I. Steroid receptors of normal endometrium, *Akush and gin*. 2000. No 3. pp. 5–8.]
51. Patel B., Elguero S., Thakore S., Dahoud W., Bedaiwy M. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology // Mesiano S. Hum. Reprod. Update. 2015. Vol. 21 (2). P. 155–173.
52. Рудакова Е.Б., Давыдов П.В., Давыдов В.В. Внутриматочная патология у женщин, прошедших первую попытку экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона // Лечащий врач. 2012. № 11. С. 6–11. [Rudakova E.B., Davydov P.V., Davydov V.V. Intrauterine pathology in women who have undergone the first attempt of in vitro fertilization and embryo transfer, *The attending physician*. 2012. No 11. pp. 6–11.]

53. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Мирошниченко Л.Е., Хелашвили И.Г. Морфофункциональная характеристика нарушений рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите // Архив патологии. 2014. № 3. С. 53–58. [Kazachkov E.L., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., Miroshnichenko L.E., Helashvili I.G. Morphofunctional characteristics of endometrial receptivity disorders in chronic endometrium, *Archive of Pathology*. 2014. No 3. pp. 53–58.]

54. Pawar S., Laws M.J., Bagchi I.C., Bagchi M.K. Uterine epithelial estrogen receptor- α controls decidualization via a paracrine mechanism // *Mol. Endocrinol.* 2015. Vol. 29 (9). P. 1362–1374.

55. Aisemberg J., Vercelli C.A., Bariani M.V., Billi S.C., Wolfson M.L., Franchi A.M. Progesterone Is Essential for Protecting against LPS-Induced Pregnancy Loss. LIF as a Potential Mediator of the Anti-inflammatory Effect of Progesterone // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (2). P. 56161.

56. Casals G., Ordi J., Creus M., F6bregues F., Carmona F., Casamitjana R., Balasch J. Osteopontin and alpha-beta3 integrin as markers of endometrial receptivity: the effect of different hormone therapies // *Reprod. Biomed. Online*. 2010. Vol. 21 (3). P. 349–359.

57. Маринкин И.О., Непомнящих Д.Л., Кулешов В.М., Илизарова Н.А., Семченко Т.О., Айдагулова С.В. Ультраструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности // Сибирский научный медицинский журнал. 2014. № 2. P. 29–33. [Marinkin I.O., Nepomnyashchikh D.L., Kuleshov V.M., Ilizarova N.A., Semchenko T.O., Aidagulova S.V. An ultrastructural study of the receptivity of the endometrium in conditions of pregravid preparation with the habitual miscarriage of pregnancy, *Siberian Scientific Medical Journal*. 2014. No 2. pp. 29–33.]

58. Brinsden P.R., Alam V., Moustier B., Engrand P. Recombinant human leukemia inhibitory factor does not improve implantation and pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques in women with recurrent unexplained implantation failure // *Fertil Steril*. 2009. Vol. 91 (4). P. 1445–1447.

59. Sherwin J. R., Sharkey A.M., Cameo P., Mavrogianis P.M., Catalano R.D., Edassery S. Identification of novel genes regulated by chorionic gonadotropin in baboon endometrium during the window of implantation // *Endocrinology*. 2007. Vol. 148. P. 618–626.

Поступила в редакцию: 27.06.2017 г.

Контакт: Мороцкая Анастасия Владиславовна, morotskayaanastasia@yandex.ru

Сведения об авторе:

Мороцкая Анастасия Владиславовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: morotskayaanastasia@yandex.ru.

УДК 611.813.14.018: 599.323.4

СТРЕССОРЫ В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ПРЕПЯТСТВУЮТ РАЗВИТИЮ ПРЕДПОЧТЕНИЯ АЛКОГОЛЯ У ВЗРОСЛЫХ САМОК КРЫС (ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ К-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ)

*В.Н. Мухин, А.П. Козлов, И.Н. Абдурасулова, К.И. Павлов, В.В. Сизов, А.В. Мацулевич,
В.М. Клименко*

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

STRESSORS IN EARLY POSTNATAL PERIOD ABOLISH DEVELOPMENT OF ALCOHOL PREFERENCE IN ADULT FEMALE RATS (POTENTIAL ROLE OF K-OPIOID RECEPTORS)

V.N. Mukhin, A.P. Kozlov, I.N. Abdurasulova, K.I. Pavlov, V.V. Sizov, A.V. Matsulevitch, V.M. Klimenko
Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2017 г.

Стресс может способствовать формированию алкогольной зависимости у человека. Данные литературы позволяют предполагать, что это влияние связано с пластическими изменениями системы динорфин—к-опиоидные рецепторы в головном мозге. Цель исследования: сравнить влияние стрессоров и стимуляции к-опиоидных рецепторов в раннем периоде постнатального развития на формирование алкогольной зависимости у взрослых крыс. В возрасте 4–8 и 22–26 дней самцы и самки крыс подвергались воздействию слабого стрессора, стимуляции к-опиоидных рецепторов или обоих факторов вместе. По достижении возраста 70–90 дней крысы подвергались алкоголизации. Затем, после 3-дневной алкогольной депривации, проводился тест на предпочтение алкоголя при свободном доступе к нему. У самок стрессор препятствовал формированию предпочтения алкоголя независимо от их возраста в период воздействия. Аналогичный результат стимуляции к-опиоидных рецепторов позволяет предположить, что они участвуют в реализации наблюдающегося эффекта.

Ключевые слова: стресс, алкоголь, к-опиоидные рецепторы, динорфин, подростки.

It is known that stress facilitates desire for alcohol consumption and formation of alcohol dependence in adolescents. Data from the literature suggest that this influence is associated with plastic changes in the dynorphin — k-opioid receptors system in the brain. The aim of this study was to compare effects of stressors and k-opioid receptor stimulation during early postnatal development on formation of alcohol dependence in adolescent rats. Male and female rats were subjected to stressors, stimulation of k-opioid receptors or both factors simultaneously. Upon reaching the age of 70-90 days, which corresponds to the adolescent period of human life, the rats were alcoholized. Regardless of the age of exposure, the stressor abolished formation of alcohol preferences in female adolescent rats. A similar result of stimulation of kappa-opioid receptors suggests that they are involved in the observed effect.

Key words: stress, alcohol, k-opioid receptors, dynorphin, adolescents.

Введение. Стресс в раннем периоде постнатального развития может способствовать стремлению к потреблению алкоголя и формированию алкогольной зависимости у человека [1–6]. Основа предрасположенности — стойкие пластические изменения системы эмоционального подкрепления мозга, вызванные стрессом [4, 7–13], которые

проявляются ангедонией и поиском возможностей ее компенсации [14]. Детально механизм этих изменений не изучен. В частности, неизвестно, имеет ли отношение к данной предрасположенности пластическое изменение системы динорфин—к-опиоидные рецепторы (динорфин—к-опиоидная система, ДКОС).

потреблением алкоголя (несколько дней), но без предварительной алкогольной депривации.

Зависимость последствий стресса от пола показана и у человека [43]. В частности, формирование алкоголизма облегчается после стресса только у мужчин [5].

Как и предполагалось при планировании исследования, эффект химической стимуляции КОР в раннем онтогенезе был подобен эффекту стрессора — подавление эффективности алкоголизации самок и отсутствие влияния на самцов. Зависимость эффектов изменения активности ДКОС от пола показана и другими авторами. Так, блокада КОР у алкоголизованных самцов (70 дней после рождения) увеличивает потребление алкоголя, а у самок — снижает [44]. В основе, по-видимому, лежат половые особенности функционирования ДКОС [45].

В отличие от изолированного влияния стрессора и стимуляции КОР, симультанное действие этих факторов не снижало предпочтение алкоголя самками. Если предполагать, что влияние обоих факторов на склонность крыс к алкоголизации

реализуется через общий механизм, то наблюдаемый эффект взаимодействия может быть объяснен нелинейной зависимостью эффекта воздействия на КОР от его силы. А если механизмы разные, то они, возможно, антагонистичны. Первый вариант интерпретации более вероятен, так как влияние стрессоров разной силы на алкоголизацию, как описано выше, само по себе не линейно.

Заключение. Кратковременное повторное воздействие стрессоров в раннем периоде онтогенетического развития препятствует алкоголизации взрослых самок крыс. Аналогичный результат наблюдается при химической стимуляции к-опиоидных рецепторов, что позволяет предположить существование связи наблюдающегося эффекта с активацией системы динорфин-к-опиоидные рецепторы. Вероятно, наличие и знак эффекта активации к-опиоидных рецепторов зависят от интенсивности активирующего воздействия.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-04-01188-а.

Литература

1. Hildebrandt T., Greif R. Stress and addiction // *Psychoneuroendocrinology*. 2013. Vol. 38, No 9. P. 1923–1927.
2. Азарных Т.Д. Посттравматические стрессы и употребление алкоголя в юношеском возрасте // *Академический журнал Западной Сибири*. 2013. Т. 9, 2 (45). С. 20. [Azarnykh T. D. Post-traumatic stress and alcohol use in adolescence. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri*. 2013. Vol. 9, No 2 (45). p. 20.]
3. Anda R.F., Whitfield C.L., Felitti V.J., Chapman D., Edwards V.J., Dube S.R., Williamson D.F. Adverse Childhood Experiences, Alcoholic Parents, and Later Risk of Alcoholism and Depression // *Psychiatric Services*. 2002. Vol. 53, No 8. P. 1001–1009.
4. De Bellis M.D. Developmental traumatology: a contributory mechanism for alcohol and substance use disorders // *Psychoneuroendocrinology*. 2002. Vol. 27, No 1–2. P. 155–170.
5. Enoch M.-A. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2011. Vol. 214, No 1. P. 17–31.
6. Graham Y.P., Heim C., Goodman S.H., Miller A.H., Nemeroff C.B. The effects of neonatal stress on brain development: implications for psychopathology // *Development and Psychopathology*. 1999. Vol. 11, No 3. P. 545–565.
7. Маслова Л.Н., Булыгина В.В., Амстиславская Т.Г. Длительная социальная изоляция и социальная нестабильность в подростковом возрасте у крыс: непосредственные и отдаленные физиологические и поведенческие эффекты // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2009. Т. 59, № 5. С. 598–609 [Maslova L.N., Bulygina V.V., Amstislavskaya T.G. Social Isolation and Social Instability in Adolescence in Rats: Immediate and Long-term Physiological and Behavioral Effects. *Zh Vyssh Nerv Deiat I.P. Pavlova*. 2009. Vol. 59, No 5. pp. 598–609.]
8. Dallman M.F. Early Life Stress: Nature and Nurture // *Endocrinology*. 2014. Vol. 155, No 5. P. 1569–1572.
9. Fernández M.S., Fabio M.C., Miranda-Morales R.S., Virgolini M.B., De Giovanni L.N., Hansen C., Wille-Bille A., Nizhnikov M.E., Spear L.P., Pautassi R.M. Age-related effects of chronic restraint stress on ethanol drinking, ethanol-induced sedation, and on basal and stress-induced anxiety response // *Alcohol*. 2016. Vol. 51. P. 89–100.
10. Fone K.C.F., Porkess M.V. Behavioural and neurochemical effects of post-weaning social isolation in rodents — Relevance to developmental neuropsychiatric disorders // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008. Vol. 32, No 6. P. 1087–1102.
11. Holgate J.Y., Bartlett S.E. Early Life Stress, Nicotinic Acetylcholine Receptors and Alcohol Use Disorders // *Brain Sciences*. 2015. Vol. 5, No 3. P. 258–274.

12. Meaney M.J., Brake W., Gratton A. Environmental regulation of the development of mesolimbic dopamine systems: a neurobiological mechanism for vulnerability to drug abuse? // *Psychoneuroendocrinology*. 2002. Vol. 27, No 1–2. P. 127–138.
13. Weaver I.C.G. Shaping adult phenotypes through early life environments // *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2009. Vol. 87, No 4. P. 314–326.
14. Беренштейн Ю.А. Субъективные причины употребления алкоголя руководителями // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2014. Т. 9, № 2. С. 574–576. [Berenshtejn Ju.A. Subjective causes of alcohol use by managers. *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih reshenija*. 2014. Vol. 9, No 2. pp. 574–576]
15. Gustafsson L., Oreland S., Hoffmann P., Nylander I. The impact of postnatal environment on opioid peptides in young and adult male Wistar rats // *Neuropeptides*. 2008. Vol. 42, No 2. P. 177–191.
16. Ploj K., Roman E., Nylander I. Long-term effects of short and long periods of maternal separation on brain opioid peptide levels in male Wistar rats // *Neuropeptides*. 2003. Vol. 37, No 3. P. 149–156.
17. Ploj K., Roman E., Nylander I. Long-term effects of maternal separation on ethanol intake and brain opioid and dopamine receptors in male wistar rats // *Neuroscience*. 2003. Vol. 121, No 3. P. 787–799.
18. Flaisher-Grinberg S., Persaud S.D., Loh H.H., Wei L.-N. Stress-induced epigenetic regulation of κ -opioid receptor gene involves transcription factor c-Myc // *PNAS*. 2012. Vol. 109, No 23. P. 9167–9172.
19. Karkhanis A.N., Rose J.H., Weiner J.L., Jones S.R. Early-Life Social Isolation Stress Increases Kappa Opioid Receptor Responsiveness and Downregulates the Dopamine System // *Neuropsychopharmacology*. 2016. Vol. 41, No 9. P. 2263–2274.
20. Lindholm S., Werme M., Brené S., Franck J. The selective κ -opioid receptor agonist U50,488H attenuates voluntary ethanol intake in the rat // *Behavioural Brain Research*. 2001. Vol. 120, No 2. P. 137–146.
21. Anderson R.I., Becker H.C. Role of the Dynorphin/Kappa Opioid Receptor System in the Motivational Effects of Ethanol // *Alcohol Clin. Exp. Res*. 2017. Online.
22. Walker B.M., Valdez G.R., McLaughlin J.P., Bakalkin G. Targeting dynorphin/kappa opioid receptor systems to treat alcohol abuse and dependence // *Alcohol*. 2012. Vol. 46, No 4. P. 359–370.
23. Sirohi S., Walker B.M. Alcohol-induced plasticity in the dynorphin/kappa-opioid receptor system // *Front. Mol. Neurosci*. 2012. Vol. 5. P. 95.
24. McLaughlin J.P., Land B.B., Li S., Pintar J.E., Chavkin C. Prior Activation of Kappa Opioid Receptors by U50,488 Mimics Repeated Forced Swim Stress to Potentiate Cocaine Place Preference Conditioning // *Neuropsychopharmacology*. 2006. Vol. 31, No 4. P. 787–794.
25. Butte J.C., Kakihana R., Farnham M.L., Noble E.P. The Relationship Between Brain and Plasma Corticosterone Stress Response in Developing Rats // *Endocrinology*. 1973. Vol. 92, No 6. P. 1775–1779.
26. Sapolsky R.M., Meaney M.J. Maturation of the adrenocortical stress response: Neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period // *Brain Research Reviews*. 1986. Vol. 11, No 1. P. 65–76.
27. Schapiro S. Pituitary ACTH and compensatory adrenal hypertrophy in stress-non-responsive infant rats // *Endocrinology*. 1962. Vol. 71. P. 986–989.
28. Barr G.A., Wang S., Carden S. Aversive properties of the κ -opioid agonist U50,488 in the week-old rat pup // *Psychopharmacology*. 1994. Vol. 113, No 3–4. P. 422–428.
29. Carden S.E., Barr G.A., Hofer M.A. Differential effects of specific opioid receptor agonists on rat pup isolation calls // *Developmental Brain Research*. 1991. Vol. 62, No 1. P. 17–22.
30. Kehoe P., Boylan C.B. Behavioral effects of kappa-opioid-receptor stimulation on neonatal rats // *Behavioral neuroscience*. 1994. Vol. 108, No 2. P. 418–423.
31. Nizhnikov M.E., Pautassi R.M., Varlinskaya E., Rahmani P., Spear N.E. Ontogenetic Differences in Ethanol's Motivational Properties during Infancy // *Alcohol*. 2012. Vol. 46, No 3. P. 225–234.
32. Wiedenmayer C.P. Plasticity of defensive behavior and fear in early development // *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2009. Vol. 33, No 3. P. 432–441.
33. Махинько В.И., Никитин В.Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс // *Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития*. Киев: Наукова думка, 1975. С. 308–326. [Mahin'ko V.I., Nikitin V.N. Growth constants and functional developmental periods in postnatal life of white rats. *Molecular and physiological mechanisms of age-related development*. Kiev: Naukova dumka, 1975. P. 308–326.]
34. Ošťádalová I., Babický A. Periodization of the early postnatal development in the rat with particular attention to the weaning period // *Physiol Res*. 2012. Vol. 61, Suppl. 1. P. S1–7.
35. Anderson R.I., Agoglia A.E., Morales M., Varlinskaya E.I., Spear L.P. Stress, kappa manipulations, and aversive effects of ethanol in adolescent and adult male rats // *Neuroscience*. 2013. Vol. 249. P. 214–222.

36. *Takahashi L.K.* Ontogeny of behavioral inhibition induced by unfamiliar adult male conspecifics in preweaning rats // *Physiology & Behavior*. 1992. Vol. 52, No 3. P. 493–498.
37. *Wadenberg M.-L.G.* A Review of the Properties of Spiradoline: A Potent and Selective k-Opioid Receptor Agonist // *CNS Drug Reviews*. 2003. Vol. 9, No 2. P. 187–198.
38. *Аназарова С.А., Иванов В.В., Изверова А.А., Кадура А.А.* Алкогольная интоксикация у детей и подростков // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2013. Т. 3, № 11. С. 1209. [*Anazarova S.A., Ivanov V.V., Izverova A.A., Kadura A.A.* Alcohol intoxication in children and adolescents. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij*. 2013. Vol. 3, No 11. pp. 1209.]
39. *Huot R.L., Thirivikraman K., Meaney M.J., Plotsky P.M.* Development of adult ethanol preference and anxiety as a consequence of neonatal maternal separation in Long Evans rats and reversal with antidepressant treatment // *Psychopharmacology*. 2001. Vol. 158, No 4. P. 366–373.
40. *Jaworski J.N., Francis D.D., Brommer C.L., Morgan E.T., Kuhar M.J.* Effects of early maternal separation on ethanol intake, GABA receptors and metabolizing enzymes in adult rats // *Psychopharmacology*. 2005. Vol. 181, No 1. P. 8–15.
41. *Gustafsson L., Ploj K., Nylander I.* Effects of maternal separation on voluntary ethanol intake and brain peptide systems in female Wistar rats // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2005. Vol. 81, № 3. P. 506–516.
42. *Roman E., Ploj K., Nylander I.* Maternal separation has no effect on voluntary ethanol intake in female Wistar rats // *Alcohol*. 2004. Vol. 33, No 1. P. 31–39.
43. *Teicher M.H., Andersen S.L., Polcari A., Anderson C.M., Navalta C.P.* Developmental neurobiology of childhood stress and trauma // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2002. Vol. 25, No 2. P. 397–426, VII–VIII.
44. *Morales M., Anderson R.I., Spear L.P., Varlinskaya E.I.* Effects of the kappa opioid receptor antagonist, nor-binaltorphimine, on ethanol intake: Impact of age and sex // *Dev Psychobiol*. 2014. Vol. 56, No 4. P. 700–712.
45. *Chartoff E.H., Mavrikaki M.* Sex Differences in Kappa Opioid Receptor Function and Their Potential Impact on Addiction // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 9.

Поступила в редакцию: 21.06.2017 г.

Контакт: Мухин Валерий Николаевич, Valery.Mukhin@gmail.com

Сведения об авторах:

Мухин Валерий Николаевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: Valery.Mukhin@gmail.com;

Козлов Андрей Павлович — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12;

Абдурасулова Ирина Николаевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: i_abdurasulova@mail.ru;

Павлов Константин Иванович — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: youngexр@yandex.ru;

Сизов Вадим Викторович — ведущий инженер физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «ИЭМ»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: sizoff@list.ru;

Мацулевич Анна Викторовна — научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: cat_fly@bk.ru;

Клименко Виктор Матвеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий физиологическим отделом им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: klimenko_victor@mail.ru.

УДК 613.95:616-01/09:614.876

НЕИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ РАБОТНИЦ ПРЕДПРИЯТИЯ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

С.Ф. Соснина, П.В. Окатенко
Южно-Уральский институт биофизики, г. Озёрск, Россия

NON-INFECTIOUS PATHOLOGY IN CHILDREN OF FEMALE WORKERS OF NUCLEAR INDUSTRY ENTERPRISE

S.F. Sosnina, P.V. Okatenko
Southern Urals Biophysics Institute, Ozyorsk, Russia

© С.Ф. Соснина, П.В. Окатенко, 2017 г.

Цель исследования: сравнительный анализ структуры неинфекционной патологии у потомков работниц ПО «Маяк», имевших накопленные прекоцептивные дозы внешнего гамма-облучения. *Материалы и методы.* Ретроспективное исследование проведено на основе регистра детского населения г. Озёрска. Проанализирована структура соматической патологии среди 650 детей до 15 лет, из которых 130 детей работниц ПО «Маяк». Применены методы непараметрической статистики. *Результаты.* Диапазон доз внешнего гамма-облучения на гонады у матерей основной группы составил 0,09–3523,7 мГр, средняя поглощенная доза на гонады — 423,2 мГр. В структуре соматической патологии потомков облученных матерей отмечено преобладание болезней органов дыхания, болезней кожи и подкожной клетчатки с высоким процентом аллергодерматозов, заболеваний органов пищеварения с частой встречаемостью гастродуоденальной патологии и заболеваний гепатобилиарной системы. Отмечена высокая частота полипатий в исследуемой группе. Значимых различий с контролем не найдено. *Заключение.* Расширение когорты детей и накопление новых данных позволит сделать окончательные выводы о вкладе родительского облучения в развитие мультифакториальных заболеваний у потомков.

Ключевые слова: ПО «Маяк», прекоцептивное облучение, потомки, неинфекционная патология.

Aim of the study: Comparative analysis of the structure of non-infectious pathology in descendants of Mayak female workers which had accumulated preconceptional external gamma exposure. *Material and methods:* A retrospective study was carried out on the basis of the children register of Ozersk city. The structure of somatic pathology of 650 children under 15 years old, 130 of which were children of Mayak female workers was analyzed. Nonparametric statistics methods were applied. *Results:* The range of external gamma-irradiation doses on the ovaries in mothers of the main group was 0.09-3523.7 mGy; the average absorbed dose on the ovaries was 423.2 mGy. The predominance of respiratory diseases, skin and subcutaneous tissue diseases with a high percentage of allergodermathoses, diseases of digestive system with frequent occurrence of gastroduodenal pathology and diseases of hepatobiliary system were noted in the structure of the somatic pathology in descendants of irradiated mothers. A high frequency of polymorbidities in the study group was noted. Significant differences with the control were not found. *Conclusion:* Expansion of children cohort and gathering of new data will allow drawing final conclusions about the contribution of parental exposure to the development of multifactorial diseases in offspring.

Key words: PA Mayak, preconceptional exposure, offspring, non-infectious pathology.

Введение. В связи с увеличением числа объектов атомной энергетики, расширением использования радиоизотопов в медицине прогнозирование здоровья будущих поколений облученных родителей имеет первостепенную важность [1, 2]. Многочисленные работы, анализирующие последствия родительского преко-

цептивного облучения для потомков, описывают противоречивые результаты. Экспериментальные и молекулярно-генетические исследования указывают на значимые трансгенерационные эффекты у потомства облученных [3–10], в то время как эпидемиологические работы в своем большинстве не находят этому под-

Литература

1. Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR Report. 2013. Vol. 1. P. 12–14.
2. Петрушкина Н.П. Состояние здоровья детского населения города, расположенного вблизи действующего атомного предприятия // Здоровье населения промышленных моногородов: программа и материалы междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием. Челябинск: АБРИС, 2014. С. 64–68. [Petrushkina N.P. The children's health status in the city, located near the operating nuclear plant. *Population health of industrial monocities: program and materials of an interdisciplinary scientific and practical conference with international participation*. Chelyabinsk: ABRIS Publishing House, 2014. pp. 64–68.]
3. Asakawa J., Kodaira M., Cullings H.M., Katayama H., Nakamura N. The genetic risk in mice from radiation: An estimate of the mutation induction rate per genome // *Radiation Research*. 2013. Vol. 179 (3). P. 293–303. doi: 10.1667/RR3095.1.
4. Фёдорова Е.В., Костенко С.А. Анализ влияния хронического низкодозового ионизирующего облучения на *Mus Musculus* линии АФ и их потомков // *Биология животных*. 2013. Т. 15. № 4. С. 128–133. [Fedorova E.V., Kostenko S.A. Analysis of the influence of chronic low-dose ionizing radiation on the *Mus Musculus* of the AF line and their descendants, *Animal biology*. 2013. Vol. 15, No 4. pp. 128–133.]
5. Бударков В.А. Аномалии развития у потомков кур, подвергнутых хроническому воздействию // *Сельскохозяйственная биология*. 2015. Т. 50, № 2. С. 225–236. [Budarkov V.A. Anomalies of development in descendants of the hens subjected to chronic exposure, *Agricultural Biology*. 2015. Vol. 50. No 2. pp. 225–236.]
6. Воробцова И.Е. Трансгенерационная передача радиационно-индуцированной нестабильности генома и предрасположенности к канцерогенезу // *Вопросы онкологии*. 2008. Т. 54, № 4. С. 490–493. [Vorobtsova I.E. Transgenerational transmission of radiation-induced instability of the genome and predisposition to carcinogenesis, *Problems in oncology*. 2008. Vol. 54, No 4. pp. 490–493.]
7. Безлепкин В.Г., Кириллова Е.Н., Захарова М.Л., Павлова О.С., Ломаева М.Г., Фоменко Л.Г., Антипова В.Н., Газиев А.Н. Отдаленные и трансгенерационные молекулярно-генетические эффекты пролонгированного воздействия ионизирующей радиации у работников предприятия ядерной промышленности // *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2011. Т. 51, № 1. С. 20–32. [Bezlepkin V.G., Kirillova E.N., Zakharova M.L., Pavlova O.S., Lomayev M.G., Fomenko L.G., Antipova V.N., Gaziyevev A.N. Remote and transgenerational molecular genetic effects of prolonged exposure to ionizing radiation in nuclear industry workers, *Radiation Biology. Radioecology*. 2011. Vol. 51, No 1. pp. 20–32.]
8. Rusinova G.G., Glazkova I.V., Azizova T.V., Osovets S.V., Vyazovskaya N.S. Analysis of Genome Instability in Offspring of Mayak Workers' Families: Minisatellite CEB1 // *Russian Journal of Genetics*. 2014. Vol. 50, No 11. P. 1200–1207.
9. Karotki A.V., Baverstock K. What mechanisms/processes underlie radiation-induced genomic instability? // *Cell Mol. Life Sci*. 2012. No 69 (20). P. 3351–3360.
10. Балева Л.С., Номура Т., Сипягина А.Е., Карахан Н.М., Якушева Е.Н., Егорова Н.И. Цитогенетические эффекты и возможности их трансгенерационной передачи в поколениях лиц, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС // *Рос. вестник перинат. и педиатрии*. 2016. № 3. С. 87–94. [Baleva L.S., Nomura T., Sipyagina A.E., Karahan N.M., Yakusheva E.N., Egorova N.I. Cytogenetic effects and possibilities of their transgenerational transmission in generations of people living in regions of radionuclide contamination after the Chernobyl accident, *Ros. Vest. Perinatol i Pediatr*. 2016. No. 3. pp. 87–94.]
11. Tatsukawa Y., Cologne J.B., Hsu W.L., Yamada M., Ohishi W., Hida A., Furukawa K., Takahashi N., Nakamura N., Suyama A., Ozasa K., Akahoshi M., Fujiwara S., Shore R.E. Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: A clinical health study // *J. Radiol. Prot*. 2013. June. Vol. 33 (2). P. 281–293. doi: 10.1088/0952–4746/33/2/281.
12. Петрушкина Н.П. Здоровье потомков работников предприятия атомной промышленности — производственного объединения «Маяк». М.: РАДЭКОН, 1998. 184 с. [Petrushkina N.P. *The health of descendants of workers of the nuclear industry enterprise — the Mayak production association*. Moscow: RADEKON, 1998. 184 p.]
13. Signorello L.B., Mulvihill J.J., Green D.M., Munro H.M., Stovall M., Weathers R.E. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study // *The Lancet*. 2010. Vol. 376, No 9741. P. 624–630. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60752-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60752-0).
14. Milne E., Greenop K.R., Fritschi L., Attia J., Bailey H.D., Scott R.J., Ashton L.J., Smibert E., Armstrong B.K. Childhood and parental diagnostic radiological procedures and risk of childhood brain tumors // *Cancer causes & control*. 2014. Vol. 25 (3). P. 375–383.
15. Котеров А.Н., Бирюков А.П. Дети участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции. Сообщение 2. Частота отклонений и патологий и их связь с нерадиационными факто-

рами // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012. Т. 57, № 2. С. 51–77. [Koterov A.N., Biryukov A.P. Children of participants in the liquidation of the consequences of the Chernobyl nuclear power plant accident. Communication 2. The frequency of deviations and pathologies and their relationship to non-radiation factors, *Med. Radiology and Radiation Safety*. 2012. Vol. 57, No 2. pp. 51–77.]

16. Дрозжко Е.Г., Лызлов А.Ф., Василенко Е.К., Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С. Радиационная обстановка и лучевые нагрузки на персонал основных заводов ПО «Маяк» в первые годы работы предприятия // Хроническое радиационное воздействие: риск отдаленных эффектов. Библиотека журнала «Медицинская радиология и радиационная безопасность». 2006. С. 16–20. [Drozshko E.G., Lyzlov A.F., Vasilenko E.K., Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S. Radiation situation and radiation loads on the staff of the main plants of the Mayak PA in the first years of operation of the enterprise, *Chronic radiation exposure: the risk of long-term effects. Library of the journal "Medical Radiology and Radiation Safety"*. 2006. pp. 16–20.]

17. Кошурникова Н.А., Шильникова Н.С., Окатенко П.В., Креслов В.В., Болотникова М.Г., Сокольников М.Э., Василенко Е.К., Романов С.А., Хохряков В.Ф., Суслова К.Г., Василенко Е.К. Характеристика когорт работников атомного предприятия ПО «Маяк» (часть II) // Вопросы радиационной безопасности. 1998. № 3. С. 48–58. [Koshurnikova N.A., Shilnikova N.S., Okatenko P.V., Kreslov V.V., Bolotnikova M.G., Sokolnikov M.E., Vasilenko E.K., Romanov S.A., Khokhryakov V.F., Suslova K.G., Vasilenko E.K. Characteristic of cohorts of nuclear enterprise PA "Mayak" workers (Part II), *Issues of radiation safety*. 1998. No 3. pp. 48–58.]

18. Кошурникова Н.А., Кабирова Н.Р., Болотникова М.Г., Петрушкина Н.П., Шильникова Н.С., Сокольников М.Э., Василенко Е.К., Кузнецова И.С., Окатенко П.В., Креслов В.В. Характеристика регистра лиц, проживающих в детском возрасте вблизи ПО «Маяк» // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2003. № 2. С. 27–34. [Koshurnikova N.A., Kabirova N.R., Bolotnikova M.G., Petrushkina N.P., Shilnikova N.S., Sokolnikov M.E., Vasilenko E.K., Kuznetsova I.S., Okatenko P.V., Kreslov V.V. Characteristics of the register of persons living in childhood near PA Mayak, *Med. Radiology and Radiation Safety*. 2003. No 2. pp. 27–34.]

19. Vasilenko E.K., Khokhryakov V.F., Miller S.C., Fix J.J., Eckerman K., Choe D.O., Gorelov M., Khokhryakov V.V., Knyasev V., Krahenbuhl M.P., Scherpelz R.I., Smetanin M., Suslova K., Vostrotin V. Mayak Worker Dosimetry Study: an Overview // *Health Physics*. 2007. Vol. 93. No 3. P. 190–206.

20. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятый пересмотр (МКБ-Х). Часть 1, 2. М., 1995. [*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-X)*. Part 1, 2. Moscow, 1995.]

21. Коренев Н.М., Бориско Г.А., Кашина-Ярмак В.Л. Состояние здоровья детей, рожденных в семьях родителей, облученных вследствие аварии на Чернобыльской АЭС // *Здоровье ребенка*. 2012. № 6. С. 66–70. [Korenev N.M., Borisko G.A., Kashina-Yarmak V.L. The health status of children born in parents' families irradiated as a result of the Chernobyl accident, *Child's health*. 2012. No 6. pp. 66–70.]

22. Мулдагалиев Т.Ж. Оценка относительных рисков заболеваний органов дыхания у детей облученных родителей в отдаленном периоде // *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2013. Т. 22, № 3. С. 124–131. [Muldagaliev T.Zh. Estimation of relative risks of respiratory diseases in children of irradiated parents in the long-term period, *Radiation and Risk (The Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register)*. 2013. Vol. 22, No 3. pp. 124–131.]

23. Kondrashova V.G., Kolpakov I.Ye., Vdovenko V.Yu., Grytsenko T.V., Shepeliuk T.V., Studenikina O.N., Stepanova Ye.I. Clinical and anamnestic features of pathology of gastrointestinal tract in children with syndrome of heart connective tissue dysplasia, born to parents irradiated in childhood due to the Chernobyl accident // *Child's health*. 2014. No 6 (57). P. 57–60.

24. Мулдагалиев Т.Ж., Гайнулина Р.С., Адылканова А.М., Хайрлыбаева К.Б., Жагипарова Ж.К., Токтабаева Б.Ж. Особенности и закономерности формирования болезней желудочно-кишечного тракта среди потомков населения Казахстана, подвергавшегося радиационному воздействию в результате испытаний ядерного оружия // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн*. 2013. № 1 (1). <http://7universum.com/ru/med/archive/item/323> (дата обращения: 05.07.2017). [Muldagaliev T.Zh., Gaynulina R.S., Adykanova A.M., Khairlybaeva K.B., Zhagiparova Zh.K., Toktabaeva B.Zh. Features and regularities of the formation of diseases of the gastrointestinal tract among the descendants of the population of Kazakhstan, exposed to radiation effects as a result of nuclear weapons tests, *Universum: Medicine and pharmacology*. 2013. No 1 (1). <http://7universum.com/ru/med/archive/item/323> (reference date: 05/07/2017).]

25. Молева В.И., Кашина-Ярмак В.Л. Особенности состояния здоровья и иммунологического гомеостаза у детей, родители которых проживали в зонах радиационного загрязнения в детском и подростковом возрасте // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2011. № 1 (5). С. 42–47. [Moleva V.I., Kashina-Yarmak V.L. Features of the health status and immunological homeostasis in children whose parents lived in radiation contamination zones in childhood and adolescence, *Medico-biological problems of vital activity*. 2011. No 1 (5). pp. 42–47.]

26. Кучма В.Р., Сухарев А.Г. Гигиена детей и подростков как раздел профилактической медицины // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, № 6. С. 66–70. [Kuchma V.R., Sukharev A.G. Hygiene of children and adolescents as a section of preventive medicine, *Hygiene and sanitation*. 2015. Vol. 94, No 6. pp. 66–70.]

27. Найдя В.Г. Обязательная специальная диспансеризация и динамическое наблюдение в медицинском обслуживании «детей чернобыльцев»: недостатки и пути их исправления // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2014. № 4. С. 179–185. [Naida V.G. Obligatory special medical examination and dynamic observation in medical care of "children of Chernobyl veterans": shortcomings and ways of their correction, *Bulletin of St. Petersburg University. Series 11. Medicine*. 2014. No 4. pp. 179–185.]

28. Мякишев И.А., Соколов В.Д., Александров В.Н., Александрова Л.А., Кривдин В.М. Динамика показателей заболеваемости детского населения г. Челябинска за последние годы // Актуальные проблемы медицинской науки и профессионального образования. Материалы научной сессии коллектива Челябинской государственной медицинской академии, посвященной 55-летию со дня ее основания. Челябинск, 2000. С. 102–104. [Myakishev I.A., Sokolov V.D., Alexandrov V.N., Alexandrova L.A., Krivdin V.M. Dynamics of indicators of morbidity in the children of Chelyabinsk in recent years, *Actual problems of medical science and professional education. Materials of the scientific session of the Chelyabinsk State Medical Academy dedicated to the 55th anniversary of its foundation*. Chelyabinsk, 2000. pp. 102–104.]

29. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в городе Челябинске в 2013 году». Челябинск, 2014. 158 с. [*The State report "On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the city of Chelyabinsk in 2013"*. Chelyabinsk, 2014. 158 p.]

30. Щепин В.О., Чичерин Л.П., Расторгуева Т.И., Проклова Т.Н., Карпова О.Б. Основные тенденции заболеваемости детей в России // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2013. № 2. С. 319–324. [Schepin V.O., Chicherin L.P., Rastorgueva T.I., Proklova T.N., Karпова O.B. The main trends in the incidence of children in Russia, *Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko*. 2013. No 2. pp. 319–324.]

31. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Фаррахов А.З., Модестов А.А., Иванова А.А., Косова С.А. Особенности состояния здоровья детского населения Российской Федерации, тенденции его изменений // Общественное здоровье и здравоохранение. 2012. № 4. С. 18–24. [Baranov A.A., Albitsky V.Yu., Farrakhov A.Z., Modestov A.A., Ivanova A.A., Kosova S.A. Features of the health status of the children's population of the Russian Federation, the trends of its changes, *Public health and health care*. 2012. No 4. pp. 18–24.]

Поступила в редакцию: 18.05.2017 г.

Контакт: Соснина Светлана Фаридовна, sosnina@subi.su

Сведения об авторах:

Соснина Светлана Фаридовна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии отдаленных последствий радиационного воздействия у персонала и населения, ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России; 456780 Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, д. 19; тел.: 8 (35130) 7-66-27; факс: (35130) 7-25-50; e-mail: sosnina@subi.su;

Окатенко Павел Викторович — руководитель группы компьютерного и программного обеспечения, лаборатория эпидемиологии отдаленных последствий радиационного воздействия у персонала и населения, ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА России; 456780, г. Озёрск, Челябинская область, Озёрское шоссе, д. 19; тел.: 8 (35130) 7-69-03; факс: (35130) 7-25-50; e-mail: okatenko@subi.su.

ЮБИЛЕИ

К 70-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН АЛЕКСЕЯ ГЕОРГИЕВИЧА БАИНДУРАШВИЛИ



26 августа 2017 г. исполнилось 70 лет доктору медицинских наук, профессору, академику Российской академии наук, директору ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им Г.И. Турнера» Минздрава России, заведующему кафедрой детской травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, главному детскому травматологу-ортопеду Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга Алексею Георгиевичу Баиндурашвили. Коллективы института и кафедры поздравляют своего руководителя с днем рождения и хотят сказать добрые слова о нем как о замечательном человеке, ученом, хирурге, педагоге, организаторе здравоохранения и администраторе.

Алексей Георгиевич — выпускник Первого Ленинградского медицинского института им. академика И.П. Павлова 1971 года, и его жизнь более 45 лет связана с детским ортопедическим институтом им. Г.И. Турнера. Алексей Георгиевич всегда с благодарностью вспоминает своих учителей и среди них первую — профессора Н.Д. Казанцеву, которые помогли ему овладеть нелегкой специальностью

детского хирурга, травматолога-ортопеда, комбустиолога и пластического хирурга. В институте произошло его становление как ученого широкого профиля.

С 2005 г. Алексей Георгиевич возглавляет ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России. Его авторитет ученого, детского хирурга, травматолога-ортопеда, энергия и безграничное трудолюбие вдохнули новую жизнь в работу института. Был достроен и введен в эксплуатацию новый клинический корпус на 200 коек. Капитальный ремонт и реконструкция всех отделений улучшили условия пребывания маленьких пациентов и их родителей. Введены в эксплуатацию и оснащены новейшей медицинской аппаратурой 10 операционных, современное оборудование расширило возможности диагностики и реабилитации пациентов. Строится новое здание Центра реабилитации детей с патологией костно-мышечной системы.

Алексей Георгиевич активно внедряет инновационные проекты по развитию научных и клинических исследований в институте. На базе института созданы Федеральный центр повреждений позвоночника и спинного мозга у детей, Центр лечения детей с последствиями спинно-

мозговой грыжи, работают отделения артрогри-
поза, челюстно-лицевой хирургии, реабилитации
с применением уникальных роботизированных
аппаратов, развиваются новые направления на-
учных исследований, разрабатываются новые
технологии диагностики, оперативного и восста-
новительного лечения.

Улучшение условий труда персонала при-
вело к интенсификации лечебного процесса,
увеличению вдвое числа пролеченных боль-
ных, количества высокотехнологичных вме-
шательств и консультаций. Особо надо от-
метить, что А.Г. Баиндурашвили постоянно
поддерживает молодых сотрудников института
и способствует их профессиональному росту,
заботится о врачах, обучающихся в клиниче-
ской ординатуре. По его инициативе с 2013 г.
в институте проводятся конференции молодых
ученых на английском языке с международ-
ным участием.

В своих научных работах Алексей Георги-
евич выступает не только как клиницист, но
и как организатор здравоохранения. Он пред-
ложил пути совершенствования профилактики
детского травматизма, участвовал в организа-
ции Городского детского ожогового центра, раз-
работал и внедрил в его работу систему ран-
него хирургического лечения глубоких ожогов
и реконструктивно-пластических операций для
снижения тяжести последствий ожогов. Мно-
го лет Алексей Георгиевич является Главным
внештатным детским травматологом-ортопедом
Комитета по здравоохранению Правительства
Санкт-Петербурга.

С первых дней основания кафедры дет-
ской травматологии и ортопедии ГОУ ДПО
«Санкт-Петербургская академия последи-
пломного образования» (ныне ФГБОУ ВО
«СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава
России) Алексей Георгиевич был доцентом, за-
тем профессором, а с 2001 г. заведует кафе-
дрой. Сотни травматологов-ортопедов страны
обучались на этой кафедре основам оказания
помощи детскому населению, совершенствова-
ли свое мастерство.

А.Г. Баиндурашвили ведет активную про-
фессиональную, общественную и междуна-
родную деятельность, являясь членом диссер-
тационных советов, членом международных
научных обществ SICOT, EPOS и EWMA,
Международного общества защиты детей. Он
является вице-президентом Ассоциации трав-
матологов-ортопедов России, учредителем и
Президентом Ассоциации детских ортопедов-
травматологов Санкт-Петербурга, Президен-
том Ассоциации «Чистая рана».

Также является главным редактором уч-
режденного институтом научно-практического
журнала «Ортопедия, травматология и вос-
становительная хирургия детского возраста»,
членом редакционных советов ряда научных
журналов: «Вестник травматологии и орто-
педии им. Н.Н. Приорова», «Травматология
и ортопедия России», «Российский вестник
детской хирургии, анестезиологии и реанима-
тологии», «Хирургия позвоночника», «Поли-
травма» и «Journal of Childrens Orthopaedics»
и др.

В 2011 г. Алексей Георгиевич был избран
членом-корреспондентом, а в 2016 г. — акаде-
миком РАН.

За добросовестную многолетнюю работу
профессор А.Г. Баиндурашвили награжден по-
четным званием «Заслуженный врач Россий-
ской Федерации», знаком «Почетный донор
России»; удостоен Международной премии и
почетного ордена Андрея Первозванного «За
веру и верность», медалью «В память 300-ле-
тия Санкт-Петербурга», «За заслуги перед от-
ечественным здравоохранением», имеет благо-
дарности и почетные грамоты от Президента
Российской Федерации, губернатора, Законо-
дательного собрания Санкт-Петербурга.

Поздравляем Алексея Георгиевича с 70-ле-
тием! Желаем ему доброго здоровья, новых
достижений в научно-клинической и органи-
зационной деятельности, талантливых учени-
ков и последователей, благополучия и боль-
шого счастья.

*Академическое сообщество, коллективы Научно-исследовательского детского ортопедиче-
ского института им. Г.И. Турнера и кафедры детской травматологии и ортопедии Северо-
Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Ассоциация
детских ортопедов-травматологов Санкт-Петербурга, редколлегия журнала.*

К 60-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РАН, ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ ФЕДОРОВИЧА БАГНЕНКО



22 сентября 2017 года исполнилось 60 лет со дня рождения Сергея Федоровича Багненко, ректора Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, доктора медицинских наук, профессора, академика Российской академии наук.

Сергей Федорович родился в семье служащих в г. Херсоне. Особая атмосфера приморского города, заложенное семьей и в гимназии воспитание и мировоззрение определили выбор жизненного пути. После непродолжительного периода обучения в Одесском медицинском институте юноша 17 лет стал курсантом Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Как и большинство сокурсников, осознанно выбравших специальность военно-морского врача, Сергей Федорович уже на младших курсах связал обучение с наукой и пришел в кружок кафедры военно-морской и госпитальной хирургии. Особая атмосфера благожелательности, высокие профессионализм и компетентность отличали эту кафедру, у истоков создания которой стояли такие выдающиеся деятели отечественной медицины, как И.И. Джанелидзе, А.В. Мельников, Е.В. Смирнов.

В 1980 г., окончив Военно-медицинскую академию с золотой медалью, Сергей Федорович получил назначение на Балтийский флот, где служил три года в качестве корабельного врача. В 1983 г.

он поступил в клиническую ординатуру на кафедру военно-морской и госпитальной хирургии. По окончании ординатуры в 1985 г., в самый разгар боевых действий в Афганистане, ему была доверена должность ведущего хирурга медицинской роты (в последующем — отдельного медицинского батальона) на самых «горячих» боевых направлениях. И сегодня в учебные программы по военно-полевой хирургии включены разделы сочетанных и множественных повреждений, разработанные в свое время с участием капитана медицинской службы С.Ф. Багненко.

С момента окончания Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова прошло семь лет, полных знаковых событий, обогативших и закаливших характер. В 1987 г. Сергей Федорович поступил в адъюнктуру. В адъюнктуре, которая завершилась защитой кандидатской диссертации на тему «Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении острой печеночной недостаточности», и в последующие годы Сергей Федорович работал преимущественно на клинической базе кафедры в Городской больнице № 26, принимая активное участие в создании и становлении городского гепатохирургического центра, вникая в проблемы гражданского здравоохранения. Этот период жизни завершился блестящей защитой докторской диссертации на тему «Диагностика и хирургическое лечение хронического билиарного панкреатита» и приглашением возглавить Санкт-

Петербургский НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе в 1998 г.

Годы работы Сергея Федоровича директором Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе ознаменовались серьезными изменениями в системе оказания экстренной медицинской помощи, инициаторами и проводниками которых стали члены созданной Сергеем Федоровичем команды. В Институте был сформирован ряд новых научных отделов: термических поражений, токсикологии, нейрохирургии, неврологии, сердечно-сосудистой хирургии, наркологии и психореабилитации. Впервые в России было создано стационарное научно-клиническое отделение скорой медицинской помощи.

В Институте продолжилось изучение вопросов лечения травматического шока, острой хирургической патологии органов брюшной полости, острых сердечно-сосудистых заболеваний и других традиционных медицинских направлений. Итогом этой многогранной деятельности стало избрание Сергея Федоровича членом-корреспондентом (2005 г.), а затем академиком Российской академии медицинских наук (2011 г.). В 2007 г. он был назначен главным внештатным специалистом по скорой медицинской помощи Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В настоящее время (после реорганизации Российской академии медицинских наук) С.Ф. Багненко является академиком Российской академии наук.

Благодаря им и инновациям Институт под руководством С.Ф. Багненко стал признанным методическим центром по организации и оказанию экстренной медицинской помощи в Российской Федерации.

В мае 2012 г. С.Ф. Багненко выдвинут на должность ректора Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. Возглавив известный медицинский вуз, при поддержке ученого совета, Сергей Федорович уверенно развивает Университет. Сегодня университет входит в число лучших вузов Российской Федерации, имеет уникальную клиническую базу, в его стенах трудятся известные российские ученые и преподаватели. Здесь в полной мере реализовались организационные, хозяйственные свойства С.Ф. Багненко, благоустроенные клиники и студенческие общежития,

физкультурно-спортивный комплекс, ухоженная территория, бережно сохраняющиеся исторические и памятные места — во всем чувствуется внимание и забота ректора.

Заступив на высокий и ответственный пост ректора, Сергей Федорович успешно продолжает исполнять обязанности главного внештатного специалиста по скорой медицинской помощи Минздрава России, создав при этом в Университете учебную, клиническую и методическую базу скорой медицинской помощи в виде стационарного отделения скорой медицинской помощи университетской клиники и кафедры скорой медицинской помощи и хирургии повреждений. Для профессионального сообщества работников службы скорой медицинской помощи Российской Федерации событиями жизни становятся проводимые под его руководством научно-практические конференции и заседания профильной комиссии по специальности «Скорая медицинская помощь» Минздрава России. Под руководством С.Ф. Багненко успешно осуществляет свою деятельность Российское общество скорой медицинской помощи, неизменно полон редакторский портфель научного журнала «Скорая медицинская помощь».

Сергей Федорович в общении с коллегами и сотрудниками удивительным образом сочетает высокую требовательность и неизменную доброжелательность — видимо, в этом секрет его высокого авторитета и уважения. Сергей Федорович — цельный человек: он счастливый дед, а его сыновья, выпускники и золотые медалисты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова — доктор медицинских наук Сергей Сергеевич Багненко и кандидат медицинских наук Андрей Сергеевич Багненко с честью продолжают семейные традиции.

За заслуги перед государством С.Ф. Багненко награжден орденом «За службу Родине в Вооруженных Силах СССР» III степени и медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени, Лауреат Премии Правительства в области образования (2013 г.), двух премий Правительства в области науки и техники (2010, 2015 гг.).

Подготовил плеяду учеников — кандидатов и докторов наук, написал и опубликовал свыше 20 книг и более 300 научных статей в ведущих журналах мира.

Академическое сотрудничество, Правление Российского общества скорой медицинской помощи, редакционная коллегия журнала, сотрудники, ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют Сергея Федоровича с юбилеем и желают ему новых творческих успехов, реализации планов и проектов, а также счастья, крепкого здоровья и долголетия!

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Статьи для публикации должны быть написаны на русском языке, иметь реферат (резюме), ключевые слова (3–4) на русском и английском языках.
2. Статьи представляются в редакцию на электронных и бумажных носителях. Если у автора есть затруднения с пересылкой статьи по почте, предоставление материала возможно в электронном виде. Все страницы должны быть пронумерованы от первой до последней страницы, без пропусков и лирических добавлений (например, 2а и т. п.).
3. Объем статьи не должен превышать:
 - 3.1. Передовая статья, обзор, лекция — 25 страниц;
 - 3.2. Оригинальная статья — 15 страниц;
 - 3.3. Рекомендации для врачей — 5 страниц;
 - 3.4. Рецензии, информация, хроника — 3 страницы.
4. Статья должна иметь следующие разделы.
 - 4.1. Титульный лист — указываются название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, город на русском и английском языках. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами.
 - 4.2. Резюме — до 1500 знаков, отражает цель, основные методы исследований, важнейшие результаты.
 - 4.3. Основной текст должен включать в себя следующие разделы, расположенные в установленном порядке:
 - 4.3.1. Введение;
 - 4.3.2. Материалы и методы исследования — обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала;
 - 4.3.3. Результаты и их обсуждение;
 - 4.3.4. Выводы;
 - 4.3.5. Литература не более 25 источников для оригинальной статьи и 75 для обзора.
5. Каждая таблица должна иметь номер и название. Рисунки, графики, схемы должны быть черно-белыми с различной штриховкой, выполнены в электронном (отдельными файлами с сохранением возможности редактирования) и бумажном вариантах отдельно от текста, а также иметь подрисночные подписи без сокращений и дублироваться в тексте. При включении в публикацию растровой графики (сканированных, цифровых снимков, снимков с экрана мониторов и т. п.) предпочтение отдается рисункам с размером меньшей стороны не менее 5 см (640 пикселей), в форматах pdf, tiff, jpeg (максимальное качество).
6. Библиографический список.
 - 6.1. Библиографические описания источников располагают в порядке упоминания их в тексте статьи и нумеруют арабскими цифрами.
 - 6.2. В лекции можно давать список рекомендуемой литературы, и тогда в тексте ссылаться на источники не обязательно.
 - 6.3. Библиографический список оформляют в соответствии с действующим ГОСТом, указываются все авторы цитируемых работ.
 - 6.4. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки. Не следует включать в список литературы диссертации.
- 6.5. Примеры:
 1. *Ткаченко Б. И.* Физиология человека. — СПб.: Наука, 2000. — 400 с.
 2. *Шабанов П. Д.* Механизмы лекарственной зависимости // Мед. акад. вестн. — 2001. — Т. I, № 1. — С. 27–35.
 3. *Лебедев А. А.* Поведенческие эффекты алаптида у крыс-изолянтов // Эмоциональное поведение / Под ред. Е. С. Петрова. — СПб.: Питер, 2000. — С. 56–78.
7. Данные об авторах статьи должны включать следующие сведения: фамилия, имя, отчество, место работы с указанием города и страны, адрес для переписки и номер телефона для связи, e-mail.
8. Все термины, употребляемые в статье, должны строго соответствовать действующим номенклатурам (анатомической, гистологической и др.), названия лекарственных средств — Государственной Фармакопее, единицы физических величин — системе единиц СИ.
9. Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, статья возвращается на доработку. Датой поступления статьи считается дата получения редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.
10. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи, что отмечается знаком ©. За издательством остается право на оформление, издание, распространение и доведение до всеобщего сведения публикаций, а также включение журнала в различные базы данных и информационные системы. При перепечатке статьи или ее части ссылка на журнал обязательна.
11. Редакция высылает авторам 1 копию журнала, в котором опубликована статья.
12. Редакция не выплачивает гонорара за статьи и не взимает плату за опубликование рукописей.
13. Журнал публикует рекламу по профилю журнала в виде отдельных рекламных модулей, статей, содержащих коммерческую информацию по профилю журнала с указанием «Публикуется на правах рекламы». Размещение рекламы в журнале платное. Объем помещения рекламной информации в журнале ограничен.
14. Материалы следует направлять ответственному секретарю Александру Валентиновичу Дмитриеву. Адрес: Санкт-Петербург, 197022, Каменноостровский пр., д. 71, СЗО РАМН, электронная почта: medicalacademicjournal@gmail.com, admitriev10@yandex.ru.

Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов опубликованных материалов.

Редакция не несет ответственности за последствия, связанные с неправильным использованием информации.

Медицинский академический журнал

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

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: Е.Ю. Паллей

Подписано в печать 25.09.17 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 14.25. Тираж 1000 экз. Отпечатано в типографии: ООО "ИПКНП-Принт", 190020, Санкт-Петербург, Измайловский пр., д. 29.