

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОФИЦИАЛЬНОЕ ИЗДАНИЕ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ОТДЕЛЕНИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ТОМ 18
2018 № 1

ISSN 1608-4101



МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 1

ТОМ 18

2018

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*

Заместители главного редактора:
академик РАН *Н. А. Беляков*,
доктор биологических наук
профессор РАН *А. В. Дмитриев*

Ответственный секретарь:
доктор биологических наук
А.В. Соколов



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
М.-П. Кини — Ph.D. по микробиологии, Франция

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

№ 1

Vol. 18

2018

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,

A. V. Dmitriev

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

Executive Secretary:

A. V. Sokolov,

Doctor of Biological 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
M.-P. Kieny, PhD in Microbiology, France

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

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА: ОТ ПОИСКА «ЗОЛОТОГО СТАНДАРТА» К ПРИНЦИПУ ФЕНОТИПИЗАЦИИ	7
<i>К.В. Корочина, Т.В. Чернышева, И.Э. Корочина, С.Ю. Шамаев</i>	
РОЛЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА.....	16
<i>О.О. Масалова, С.Б. Казакова, член-корреспондент РАН Н.С. Сапронов</i>	
ЭКСТРАОРАЛЬНЫЕ ВКУСОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К СЛАДКОМУ ВКУСУ В РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЕ.....	27
<i>В.Н. Минеев, П.В. Брюханова, Д.Е. Кокшарова</i>	
КОГНИТИВНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ИЗУЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ВОЕННО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ.....	34
<i>К.И. Павлов, В.Н. Мухин, А.В. Сырцев, А.Н. Архимук, В.Н. Сысов, М.И. Петренко</i>	
ХАРАКТЕРИСТИКА СРЕДОВЫХ ПАТОПЛАСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ШИЗОФРЕНИИ.....	45
<i>Член-корреспондент РАН А.Г. Софронов, В.Э. Пашковский, А.Е. Добровольская, И.Д. Федоровский</i>	
ПРОТОКОЛЫ ЭЭГ-ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ.....	56
<i>Т.Ф. Шамаева</i>	

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИЗУЧЕНИЕ ПРОДУКЦИИ НЕТОКСИЧНОГО ВАРИАНТА ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА CRM197 В КЛЕТКАХ <i>ESCHERICHIA COLI</i>	64
<i>И.В. Духовлинов, Е.Г. Богомолова, О.А. Добровольская, С.А. Ищук, Е.А. Федорова, Н.А. Климов, член-корреспондент РАН А.С. Симбирцев</i>	
ВЛИЯНИЕ ТЕПЛООВОГО ДЕМАСКИРОВАНИЯ АНТИГЕНА НА КАЧЕСТВО ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ОКРАСКИ ДНК В ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕЗАХ.....	71
<i>Е.А. Колос, Д.Э. Коржевский</i>	
АЛКОГОЛЬ ПРЕПЯТСТВУЕТ ФОРМИРОВАНИЮ ПОСТСТРЕССОРНОЙ АВЕРСИИ У КРЫС-САМЦОВ (ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ κ -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ).....	77
<i>В.Н. Мухин, А.П. Козлов, И.Н. Абдурасулова, К.И. Павлов, В.В. Сизов, А.В. Мацулевич, В.М. Клименко</i>	
АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗА 11 α В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ.....	84
<i>Е.Г. Сухорукова, Д.А. Суфиева, Д.Э. Коржевский</i>	
ВЛИЯНИЕ ДОНАТОРА ЦИНКА АЦИЗОЛА НА ДВИГАТЕЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС.....	89
<i>А.Ф. Якимовский, К.В. Занин</i>	

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГРЫЖЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ.....	94
<i>Я.П. Зорин, М.Г. Бойцова, Н.А. Карлова, академик РАН А.В. Шабров</i>	

CONTENS

ANALYTICAL REVIEWS

EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS MODELING: FROM SEARCHING OF "GOLD STANDARD" TO PHENOTYPIC PRINCIPLE.....	7
<i>K.V. Korochina, T.V. Chernysheva, I.E. Korochina, S.Yu. Shamaev</i>	
ROLE OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE.....	16
<i>O.O. Masalova, S.B. Kazakova, corresponding member of the Russian Academy of Sciences N.S. Sapronov</i>	
EXTRAORAL SWEET TASTE RECEPTORS IN RESPIRATORY SYSTEM.....	27
<i>V.N. Mineev, P.V. Brukhanova, D.E. Koksharova</i>	
COGNITIVE EVOKED POTENTIALS IN STUDYING OF MENTAL PROCESSES AND MILITARY OCCUPATIONAL ADAPTATION.....	34
<i>K.I. Pavlov, V.N. Mukhin, A.V. Syrtsev, A.N. Archimuk, V.N. Sysoev, M.I. Petrenko</i>	
FEATURE OF PATHOPLASTIC ENVIROMENTAL FACTORS IN THE CLINICAL PICTURE OF SCHIZOPHRENIA	45
<i>Corresponding member of the Rassian Academy of Sciences A.G. Sofronov, V.E. Pashkovskiy, A.E. Dobrovolskaya, I.D. Fedorovskiy</i>	
PROTOCOLS OF NEUROFEEDBACKIN TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING WITH DEPRESSIVE DISORDERS	56
<i>T.F. Shamaeva</i>	

ORIGINAL RESEARCHES

INVESTIGAION OF PRODUCTION OF A NON-TOXIC DIPHTHERIA TOXIN VARIANT CRM197 IN ESCHERICHIA COLI CELLS.....	64
<i>I.V. Dukhovlinov, E.G. Bogomolova, O.V. Dobrovolskaya, C.A. Ishuk, E.A. Fedorova, N.A. Klimov, corresponding member of the Rassian Academy of Sciences A.S. Simbirtsev</i>	
EFFECT OF HEAT-INDUCED ANTIGEN RETRIEVAL PROCEDURE ON DNA FLUORESCENT STAINING QUALITY IN HISTOLOGIC SECTIONS	71
<i>E.A. Kolos, D.E. Korzhevskii</i>	
ALCOHOL ABOLISHES POST-STRESSOR AVERSION IN MALE RATS (POTENTIAL ROLE OF κ -OPIOID RECEPTORS).....	77
<i>V.N. Mukhin, A.P. Kozlov, I.N. Abdurasulova, K.I. Pavlov, V.V. Sizov, A.V. Matsulevitch, V.M. Klimenko</i>	
ALDEHYDE DEHYDROGENASE 1L1 IN RAT BRAIN CELLS	84
<i>E.G. Sukhorukova, D.A. Sufieva, D.E. Korzhevskii</i>	
THE INFLUENCE OF ZINC DONATOR ACYZOL INTO RAT'S LOCOMOTOR BEHAVIOR.....	89
<i>A.F. Yakimovskii, K.V. Zanin</i>	

CLINICAL PRACTICE

MODERN CAPABILITIES OF ULTRASOUND VISUALIZATION OF ABDOMINAL WALL HERNIAS.....	94
<i>Y.P. Zorin, M.G. Boitsova, N.A. Karlova, full member of the Russian Academy of Sciences A.V. Shabrov</i>	

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

УДК 616.72-002-092.4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА: ОТ ПОИСКА «ЗОЛОТОГО СТАНДАРТА» К ПРИНЦИПУ ФЕНОТИПИЗАЦИИ

¹К.В. Корочина, ¹Т.В. Чернышева, ¹И.Э. Корочина, ²С.Ю. Шамаев

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет», Оренбург, Россия

EXPERIMENTAL OSTEOARTHRITIS MODELING: FROM SEARCHING OF "GOLD STANDARD" TO PHENOTYPIC PRINCIPLE

¹K.V. Korochina, ¹T.V. Chernysheva, ¹I.E. Korochina, ²S.Yu. Shamaev

¹FSBEI HE "Orenburg State Medical University" of Ministry of Health of the Russian Federation,
Orenburg, Russia

²FSBEI HE "Orenburg State University", Orenburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018 г.

Авторами представлен обзор литературы по экспериментальному остеоартрозу (ОА) в рамках поиска его универсальной модели. Анализ массива литературы позволил классифицировать, выявить преимущества, недостатки, методологические неточности различных авторских подходов с позиций соответствия заболеванию человека. Для формирования ОА наиболее широко использовались травматические методики: «местные» хирургические манипуляции, локальная деваскуляризация, внутрисуставные инъекции химико-механических индукторов и адъювантов, инициирующие грубые изменения суставных структур и, вероятно, выраженную боль. Влияние возраста и некоторых генетических особенностей структуры хряща изучалось на лабораторных животных с модифицированным генетическим аппаратом. Для симуляции нетравматического ОА наиболее прогрессивными представляются методы опосредованного, «системного» влияния на структуры сустава, однако этиологическая адекватность предлагаемых моделей является спорной. Формируемая ранее концепция поиска «золотого стандарта» экспериментальной модели ОА требует пересмотра, так как современная идентификация разных субтипов заболевания определяет развитие новых взглядов на его воспроизведение у животных с максимальной имитацией конкретного фенотипа.

Ключевые слова: остеоартроз, экспериментальная модель, животные, классификация, посттравматический остеоартроз, неинвазивные модели, фенотипы.

The authors present a review of literature on experimental osteoarthritis (OA) within searching for its universal model. Classification, advantages, disadvantages, methodological inaccuracies of various authorial approaches from the point of view of conformity to human disease were identified based on analysis of the array of literature.

Among techniques for OA modeling traumatic techniques were in most common use; among them "local" surgical manipulations, local devascularization, intraarticular injections of chemical-and-mechanical inducers and adjuvants which were followed up by gross changes in joint structures and, probably, severe pain. The influence of age and some genetic characteristics of cartilage structure were studied during experiments on laboratory animals with modified genetic apparatus. The methods of indirect "systemic" influence on joint structures are the most advanced in simulation of non-traumatic OA; however the etiological adequacy of proposed models is debatable. The concept of searching for the "gold standard" of the experimental model of OA formed earlier requires reconsideration because the modern identification of different OA subtypes leads to the development of new approaches on its reproducing in animals with ultimate imitation of a particular phenotype.

Key words: osteoarthritis, experimental models, animal, classification, posttraumatic osteoarthritis, noninvasive models, phenotypes.

Остеоартроз (ОА) представляет собой самую частую и актуальную патологию костно-мышечной системы и в последние годы демонстрирует эпидемиологическую статистику уверенного роста распространенности во всем мире. Однако, несмотря на огромный массив научных исследований по ОА в целом, кажущуюся простоту рутинной диагностики заболевания, мировые разработки «стандартов лечения», эффективность последнего оставляет желать много лучшего, а ОА по-прежнему остается «краеугольным камнем» современной ревматологии и медицины.

Несмотря на тотальность распространенности, несомненные физические и эмоциональные страдания, недостаточную эффективность лечения и немалые финансовые издержки современного общества, связанные с ОА, заслуженного научного внимания данной проблеме, на наш взгляд, длительно не уделялось. Под определением ОА до сих пор подразумевается «группа заболеваний, сходных по...», без четкой верификации. Сохраняющееся упорное недопонимание патогенетической сути и особенностей ОА как заболевания отражается в архаичных терминологических «привычках» специалистов, включая вариации на темы «деформирующего остеоартроза», диагноза «артроз левого коленного сустава...» и др., в бесконтекстном рутинном пользовании терминами «остеоартроз» и «остеоартрит», назначении шаблонного лечения. Эти тенденции, к сожалению, иногда просматриваются и в некоторых научных работах.

В последние годы в связи с современными попытками реклассификации, идентификации различных субтипов ОА, пересмотром традиционных взглядов на этиологию патогенез ОА и ожидаемым ренессансом всестороннего его изучения был выполнен углубленный анализ доступной научной информации по биологическому моделированию остеоартроза (ОА) как наиболее перспективному методу разрешения поставленных задач. Действительно, доклинический этап развития ОА начинается с ранних, потенциально обратимых изменений в суставе, которые наиболее точно верифицируются с помощью морфологических методов исследования. Однако проведение последних крайне затруднительно в клинической практике, что стимулирует ученых изучать заболевание у экспериментальных животных и определяет целесообразность моделирования ОА. Для его воспроизведения используют различные методы. Регулярно предпринимаются попытки классифицировать их [1–6].

В зависимости от принципов построения модели, условий проведения опыта, инициирующего фактора для понимания состояния вопроса счита-

ем целесообразным сгруппировать их следующим образом (схема).

Подавляющее большинство экспериментальных моделей ОА выполнено на животных (*in vivo*). Среди травматических инвазивных методов используются оперативные вмешательства и внутрисуставные инъекции. Формирование моноартроза, техническая сложность исполнения (требуются хирургическая бригада, стерильная операционная, оборудование, анестетик, владение хирургическими навыками), травматизация тканей, риск гибели экспериментальных животных и высокий риск развития послеоперационных осложнений — характерные недостатки данной группы опытов.

Среди них наиболее широкое распространение получили хирургические (инвазивные) способы моделирования: рассечение передней крестовидной [7, 8], медиальной коллатеральной [9] связок, частичная/полная менискэктомия [10, 11], изолированные и сочетанные дефекты хряща, кости, связочного аппарата, менисков [12–15], нарушение кровоснабжения сустава [16]. Патоморфологическая картина ОА, сформированного таким путем, характеризовалась грубыми деструктивно-дегенеративными изменениями: выраженным нарушением зональной дифференцировки суставного хряща, его разволокнением и эрозированием, инвазией сосудов, нарушением целостности tidemark, формированием остеофитов и деформацией подлежащей субхондральной кости, значительным разрастанием волокнистой соединительной ткани и другими признаками, соответствующими поздним стадиям заболевания. К сожалению, изучение ранних этапов формирования посттравматического ОА не входило в задачи исследователей.

Предложено немало инвазивных способов моделирования ОА с использованием внутрисуставных инъекций. Экспериментальная ревматология накопила обширный перечень химических веществ и травмирующих агентов для введения в полость сустава [17–24]. Примечательно, что рекомендованные в клинической практике для лечения ОА с синовитом внутрисуставные инъекции глюкокортикостероидов в условиях эксперимента инициировали ОА.

Как и в предыдущей группе моделей, недостатками данной является неселективное повреждение суставообразующих структур с их острой деструкцией, что не соответствует естественным условиям развития ОА у человека, воспроизводит посттравматические изменения и имеет ряд осложнений.

Важно отметить, что в большинстве исследований для поиска новых методов лечения используются посттравматические и постинъекционные модели ОА, а полученные результаты экстраполи-

ния мышей линии STR/OPT [52] требуются мыши линии STR/IN, близкородственное скрещивание которых после периода нон-инбридинга обеспечивает рождение животных с необходимыми генетическими и фенотипическими признаками, развивающимися через 6 мес. Однако, несмотря на столь значимые трудности в получении такой модели ОА, экспериментаторы выявили отсутствие при нем синовита, в то время как у человека именно выраженность синовита во многом определяет особенности клинической картины ОА (как минимум интенсивность болевого синдрома) и эффективность лечения.

Модификация генетического аппарата животных [53] сыграла решающую роль в понимании значимости конкретных наследственных признаков в развитии ОА, позволила изучить влияние врожденных особенностей хряща, коллагеновых структур суставов (например, дефект коллагена IX типа способен усугублять его [54], а у мышей некоторых экспериментальных линий, прицельно лишенных некоторых протеаз, развивается устойчивость к развитию ОА [53]).

Культирование хондроцитов *in vitro* [55, 56] позволяет для клеток хряща создавать условия окружающей среды с заданными характеристиками, с последующей оценкой функционального потенциала хондроцитов, однако низкая доступность животных с необходимым генотипом дорогостоящее оборудование и биоматериалы значительно ограничивают разработку данной группы моделей.

Математические способы воспроизведения ОА — обособленная группа расчетов и программ, которая предполагает использование результатов ранее выполненных экспериментов в рамках выдвигаемой гипотезы согласно авторским предположениям и ряда допущений [57, 58]. По результатам соответствующей обработки данных формируется теоретическая математическая модель. Несомненно,

позитивной характеристикой такого моделирования можно считать экономическую выгоду.

Построение 3D-моделей пораженных отделов суставов на этапе дооперационного планирования на основании данных КТ и других методов исследований обеспечивает более четкую визуализацию необходимых структур, их анатомических особенностей, что значительно облегчает дальнейшее выполнение хирургических манипуляций [59, 60].

Таким образом, обилие способов воспроизведения ОА у животных приводит к эффективному его моделированию. В зависимости от цели каждый из них имеет право на существование. На наш взгляд, длительно формируемая концепция поиска единого «золотого стандарта» экспериментальной модели ОА в настоящее время требует пересмотра, так как современная идентификация разных субтипов заболевания определяет развитие новых подходов в его воспроизведении с максимальной имитацией конкретного фенотипа. Аналогичный взгляд представлен в работе [5] по обзору существующих моделей как способов симуляции пяти наиболее распространенных, по мнению авторов, вариантов ОА: посттравматического, метаболического, возрастного, генетического и болевого.

Предложенный нами подход в классифицировании методов экспериментального моделирования ОА упорядочивает обилие предлагаемых способов с позиций технического исполнения и патогенетического обоснования. Он отражает современную концепцию моделирования ОА с позиций его фенотипизации и коморбидности.

Статья издана при финансовой поддержке Правительства Оренбургской области в рамках областного гранта, в сфере научной и научно-технической деятельности Оренбургской области.

Литература

1. Ковалев Г.А., Введенский Б.П., Сандомирский Б.П. Технология моделирования остеоартроза крупных суставов // Биотехнология. 2010. Т. 3, № 4. С. 37–43. [Kovalev G.A., Vvedenskii B.P., Sandomirskii B.P. Technology of modeling of large joints osteoarthritis, *Biotechnology*. 2010. Vol. 3. No 4. pp. 37–40].
2. Teeple E., Jay G.D., Elsaid K.A., Fleming B.C. Animal models of osteoarthritis: challenges of model selection and analysis // *The AAPS journal*. 2013. Vol. 15, No 2. P. 438–446.
3. Григорьева Е.А., Моница Е.В., Скаковский Э.Р. Анализ и выбор экспериментальной модели остеоартроза // Патология. 2014. Т. 2, № 31. С. 12–15. [Grygorieva O.A., Monina O.V., Skakovsky E.R. Analysis and selection of experimental models of osteoarthritis, *Patology*. 2014. Vol. 2, No 3. pp. 12–15].
4. McCoy A.M. Animal models of osteoarthritis: comparisons and key considerations // *Veterinary Pathology*. 2015. Vol. 52, No 5. P. 803–818.
5. Kuyinu E.L., Narayanan G., Nair L.S., Laurencin C.T. Animal models of osteoarthritis: classification, update, and measurement of outcomes // *J. Orthop. Surg. Res.* 2016. Vol. 11. P. 19.
6. Blaker C.L., Clarke E.C., Little C.B. Using mouse models to investigate the pathophysiology, treatment, and prevention of post-traumatic osteoarthritis // *J. Orthop. Res.* 2017. Vol. 35, No 3. P. 424–439.

7. Tiralocche G., Girard C., Couinard L., Sampalis J., Moquin L., Ionescu M., Reiner A., Poole A.R., Laverty S. Effect of Oral Glucosamine on Cartilage Degradation in a Rabbit Model of Osteoarthritis // *Arthritis Rheumatol.* 2005. Vol. 52, No 4. P. 1188–1128.
8. Новочадов В.В., Крылов П.А., Зайцев В.Г. Неоднородность строения гиалинового хряща коленного сустава у интактных крыс и при экспериментальном остеоартрозе // Вестник Волгоградского государственного университета. 2014. Сер. 11, Естеств. науки. Т. 4, № 10. С. 7–16. [Novochadov V.V., Krylov P.A., Zaitsev V.G. The heterogeneity of hyaline cartilage structure of knee joint in intact rats and experimental osteoarthritis. *Bulletin of Volgograd State University.* 2014. Ser. 11, Estestv. nauki. Vol. 4, No 10. pp. 7–16].
9. Boulocher C., Duclos M.E., Arnault F., Roualdes O., Fau D., Hartmann D.J., Roger T., Vignon E., Viguier E. Knee joint ultrasonography of the ACLT rabbit experimental model of osteoarthritis: relevance and effectiveness in detecting meniscal lesions // *Osteoarthr. Cartil.* 2008. Vol. 16 (4). P. 470–479.
10. Roos H., Lauren M., Adalberth T., Roos E.M., Jonsson K., Lohmander L.S. Knee osteoarthritis after meniscectomy: prevalence of radiographic changes after twenty-one years, compared with matched controls // *Arthritis Rheum.* 1998. Vol. 41 (4). P. 687–693.
11. McDermott ID, Amis A.A. The consequences of meniscectomy // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2006. Vol. 88 (12). P. 1549–1556.
12. Janusz M.J., Bendele A.M., Brown K.K., Taiwo Y.O., Hsieh L., Heitmeyer S.A. Induction of osteoarthritis in the rat by surgical tear of the meniscus: Inhibition of joint damage by a matrix metalloproteinase inhibitor // *Osteoarthr. Cartil.* 2002. Vol. 10 (10). P. 785–791.
13. Слесаренко Н.А., Широкова Е.О. Репаративный остео- и хондрогенез в условиях индуцированного остеоартроза у лабораторных животных // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. 2012. № 1. С. 6–8. [Slesarenko N.A., Shirokova E.O. Reparative osteo- and chondrogenesis in conditions of induced osteoarthritis in laboratory animals, *Russian Veterinary Journal. Small domesticated and wild animals.* 2012. No 1. pp. 6–8].
14. Naito K., Watari T., Muta T., Furuhashi A., Iwase H., Igarashi M., Kurosawa H., Nagaoka I., Kaneko K. Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) increases the articular cartilage type II collagen in a rat osteoarthritis model // *J. Orthop. Res.* 2010. Vol. 28 (3). P. 361–369.
15. Ступина Т.А., Петровская Н.В., Степанов М.А. Изучение регенерации хрящевой и костной ткани при моделировании щелевидного костно-хрящевого дефекта пателлярной поверхности мыщелков бедра в эксперименте // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. Т. 5, № 1. С. 68–71. [Stupina T.A., Petrovskaya N.V., Stepanov M.A. The study of cartilage and bone tissue regeneration in modeling of slit-like osteochondral defect of patellar surface of femoral condyles in experiment, *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2015. Vol. 5, No 1, pp. 68–71].
16. Шевцов В.И., Макушин В.Д., Степанов М.А., Ступина Т.А. К вопросу моделирования остеоартроза коленного сустава у собак для изучения патогенеза (экспериментально-морфологическое исследование) // Гений ортопедии. 2012. № 1. С. 38–42. [Shevtsov V.I., Makushin V.D., Stepanov M.A., Stupina T.A. On the question of knee osteoarthritis modeling in dogs for study of pathogenesis (experimental and morphological study). *Genius of orthopedics.* 2012. N 1. pp. 38–42].
17. Gray R.G., Gottlieb N.L. Intra-articular corticosteroids. An Updated Assessment // *Clin. Orthop. and Rel. Res.* 1983. Vol. 177. P. 235–263.
18. Котельников Г.П., Ларцев Ю.В., Махова А.Н. Сравнительная оценка структурных изменений тканей сустава при различных моделях экспериментального артроза // Казанский медицинский журнал. 2006. Т. 87, № 1. С. 31–35. [Kotel'nikov G.P., Lartsev Yu.V., Makhova A.N. Comparative evaluation of structural changes in joint tissues in different models of experimental osteoarthritis, *Kazan Medical Journal.* 2006. Vol. 87, N 1. pp. 31–35].
19. Guingamp C., Gegout-Pottie P., Philippe L., Terlain B., Netter P., Gillet P. Monoiodoacetate-induced experimental osteoarthritis. A dose-response study of loss of mobility, morphology, and biochemistry // *Arthritis Rheum.* 1997. Vol. 40, N 9. P. 1670–1679.
20. Введенский Б.П., Ковалев Г.А., Дедух Н.В., Гальченко С.Е., Сынчикова О.П., Сандомирский Б.П. Способ низкотемпературного моделирования деструктивно-дистрофического процесса в коленном суставе // Проблемы криобиологии. 2012. № 22 (3). С. 265. [Vvedenskii B.P., Kovalev G.A., Dedukh N.V., Gal'chenko S.Ye., Synchikova O.P., Sandomirskiy B.P. Method of low-temperature modeling of destructive-dystrophic process in knee joint, *Problems of cryobiology.* 2012. Vol. 22, No 3, pp. 265].

21. Boni M., Lenzi L., Berlanda P. Balduini C., Aureli G., Rizzotti M., Mascarello F. Experimental arthrosis from intraarticular vitamin A injection in the rabbit. Morphological study; considerations on the pathogenesis of human arthrosis in relation to the experimental model // *Ital. J. Orthop. Traumatol.* 1977. Vol. 3 (1). P. 5–26.

22. Григорьева Е.А., Волошин Н.А. Лектингистохимические особенности суставного хряща крыс с моделированным остеоартрозом // *Український морфологічний альманах.* 2010. № 8 (2). С. 40–43. [Grigor'eva E.A., Voloshin N.A. Lectin-associated histochemical features of articular cartilage in rats with simulated osteoarthritis, *Ukrainian morphological almanac.* 2010. Vol. 8 (2). pp. 40–43].

23. Adaes S., Mendonca M., Santos T.N., Castro-Lopes J.M., Ferreira-Gomes J., Neto F.L. Intra-articular injection of collagenase in the knee of rats as an alternative model to study nociception associated with osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther.* 2014. Vol. 16 (1). R10.

24. Ханиех С.Ф. Моделирование остеоартроза коленного сустава // *Ветеринарная медицина.* 2013. № 1. С. 21–22. [Khaniekh S.F. Knee osteoarthritis modeling, *Veterinary Medicine.* 2013. Vol. 1. pp. 21–22].

25. Christiansen B.A., Guilak F., Lockwood K.A., Olson S.A., Pitsillides A.A., Sandell L.J., Silva M.J., van der Meulen M.C., Haudenschild D.R. Non-invasive mouse models of post-traumatic osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartil.* 2015. Vol. 23, No 10. P. 1627–1638.

26. Lockwood K.A., Chu B.T., Anderson M.J., Haudenschild D.R., Christiansen B.A. Comparison of loading rate-dependent injury modes in a murine model of post-traumatic osteoarthritis // *J. Orthop. Res.* 2014. Vol. 32 (1). P. 79–88.

27. Kramer W.C., Hendricks K.J., Wang J. Pathogenetic mechanisms of posttraumatic osteoarthritis: opportunities for early intervention // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2011. Vol. 4, No 4. P. 285–298.

28. Furman B.D., Strand J., Hembree W.C., Ward B.D., Guilak F., Olson S.A. Joint degeneration following closed intraarticular fracture in the mouse knee: a model of posttraumatic arthritis // *J. Orthop. Res.* 2007. Vol. 25(5). P. 578–592.

29. Melville K.M., Robling A.G., van der Meulen M.C. In vivo axial loading of the mouse tibia // *Methods Mol. Biol.* 2015. Vol. 122. P. 99–115.

30. Poulet B., Hamilton R.W., Shefelbine S., Pitsillides A.A. Characterizing a novel and adjustable noninvasive murine joint loading model // *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63 (1). P. 137–147.

31. Миронов С.П., Омеляненко Н.П., Шерепо К.М., Карпов И.Н., Семенова Л.А., Курпьяков А.П. Морфология тканевых компонентов тазобедренного сустава у экспериментальных животных при моделировании остеоартроза // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.И. Приорова.* 2006. № 1. С. 57–63. [Mironov S.P., Omel'yanenko N.P., Sherepo K.M., Karpov I.N., Semenova L.A., Kurpyakov A.P. Morphology of hip joint tissue components in experimental animals in osteoarthritis modeling, *Bulletin of traumatology and orthopedics named after N.I. Priorov.* 2006. No 1. pp. 57–63].

32. Dai G., Wang S., Li J., Liu C., Liu Q. The validity of osteoarthritis model induced by bilateral ovariectomy in guinea pig // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol.* 2006. Vol. 26, No 6. P. 716–719.

33. Шеглакова Г.Ю., Бабичев Ю.И. Гипотиреоз как одна из причин развития остеоартроза височно-нижнечелюстного сустава // *Врач-аспирант.* 2011. Т. 4, № 47. С. 652–657. [Shcheglakova G.Yu., Babichev Yu.I. Hypothyroidism as one of reasons for osteoarthritis development in temporomandibular joint, *A postgraduate.* 2011. Vol. 4, No 47. pp. 652–657].

34. Зупанец И.А., Зимин С.М. Терапевтическая эффективность оригинального комбинированного хондропротектора на модели системного стероидного артроза у крыс // *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії.* 2014. Т. 14 (4). С. 196–201. [Zupanets I.A., Zimin S.M. Therapeutic efficacy of the original combined chondroprotector on model of systemic steroid osteoarthritis in rats. *Actual problems of modern medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy.* 2014. Vol. 14 (4). pp. 196–201].

35. Brunner A.M., Henn C.M., Drewniak E.I., Lesieur-Brooks A., Machan J., Crisco J.J., Ehrlich M.G. High dietary fat and the development of osteoarthritis in a rabbit model // *Osteoarthr. Cartil.* 2012. Vol. 20, No 6. P. 584–592.

36. Griffin T.M., Huebner J.L., Kraus V.B., Yan Z., Guilak F. Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: Effects of short-term exercise // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, No 2. P. 443–453.

37. Sekar S., Shafie S.R., Prasadam I., Crawford R., Panchal S.K., Brown L., Xiao Y. Saturated fatty acids induce development of both metabolic syndrome and osteoarthritis in rats // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 46457.
38. Mooney R.A., Sampson E.R., Lerea J., Rosier R.N., Zuscik M.J. High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury // *Arthritis Res. Ther.* 2011. Vol. 13 (6). R198.
39. Griffin T.M., Huebner J.L., Kraus V.B., Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60 (10). P. 2935–2944.
40. Способ экспериментального моделирования деформирующего остеоартроза: патент 2205458 Рос. Федерация: МПК 7 С 1 G 09 В 23/28 / Тиханов В.И., Бурлаков В.Н., Воронин Н.И., Дудариков С.А.; заявитель Амурская государственная медицинская академия. № 2001128561/14; заявл. 22.10.2001; опубл. 27.05.03. [*A method for experimental modeling of deforming osteoarthritis: pat. 2205458 Ros. Federatsiya: MPK 7 S 1 G 09 B 23/28 / Tikhonov V.I., Burlakov V.N., Voronin N.I., Dudarikov S.A.; zayavitel' Amurskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya. № 2001128561/14; zayavl. 22.10.2001; opubl. 27.05.03*].
41. Amira G., Goldfarb A.W., Nyska M., Redlich M., Nyska A., Nitzan D.W. 2-Butoxyethanol model of haemolysis and disseminated thrombosis in female rats: a preliminary study of the vascular mechanism of osteoarthritis in the temporomandibular joint // *Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2011. Vol. 49. P. 21–25.
42. Новочадов В.В., Гайфуллин Н.М., Фролов Д.М. Ремоделирование суставного хряща в условиях эндогенной интоксикации // *Фундаментальные исследования.* 2012. № 10. С. 271–275. [Novochadov V.V., Gaifullin N.M., Frolov D.M. Remodeling of articular cartilage in conditions of endogenous intoxication. *Fundamental research.* 2012. No 10. pp. 271–275].
43. Korochina K.V., Polyakova V.S., Korochina I.E. Morphology of Synovial Membrane and Articular Cartilage in the Knee Joint in Experimental Chronic Heart Failure // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. Vol. 160, No 3. P. 376–380.
44. Pritzker K.P., Gay S., Jimenez S.A., Ostergaard K., Pelletier J.P., Revell P.A., Salter D., van den Berg W.B. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging // *Osteoarthr. Cartil.* 2006. Vol. 14, No 1. P. 13–29.
45. Способ моделирования остеоартроза: патент 2587039 С1 RU: МПК G09B 23/28 / Корочина К.В., Полякова В.С., Корочина И.Э.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО Оренб. гос. мед. ун-т Минздрава России/ RU. № 2015107821/14; заявл. 05.03.2015; опубл. 10.06.2016, Бюл. № 16. 21 с. [*A method of experimental osteoarthritis modeling: pat. 2587039 S1 RU: MPK G09B 23/28 / Korochina K.V., Polyakova V.S., Korochina I.E.; zayavitel' i patentoobladatel' GBOU VPO Orenb. gos. med. un-t Minzdrava Rossii/ RU. № 2015107821/14; zayavl. 05.03.2015; opubl. 10.06.2016, Byul. No 16. 21 s.*].
46. Korochina K., Polyakova V., Korochina I., Chernysheva T. Morphological differences in early experimental osteoarthritis of various origins // *Ревматология.* 2017. № 15 (1). С. 31–32 [Korochina K., Polyakova V., Korochina I., Chernysheva T. Morphological differences in early experimental osteoarthritis of various origins, *Revmatologiya.* 2017. No 15 (1). pp. 31–32].
47. Korochina K.V., Korochina I.E., Polyakova V.S. Creation of optimal experimental conditions for new biological model of early osteoarthritis formation // *Abstracts Osteoarthr. Cartil.* 2016. Vol. 25. S. 321.
48. Cui X.G., Wang F., Sun J.M., Jiang Z.S., Wang Y., Yang X.X. Whole mitochondrial genome sequence for an osteoarthritis model of spontaneous mice DBA/1 strain // *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq. Anal.* 2016. Vol. 27, No 6. P. 4142–4143.
49. Horcajada M.N., Sanchez C., Membrez Scalfo F., Drion P., Comblain F., Taralla S., Donneau A.F., Offord E.A., Henrotin Y. Oleuropein or rutin consumption decreases the spontaneous development of osteoarthritis in the Hartley guinea pig // *Osteoarthr. Cartil.* 2015. Vol. 23, No 1. P. 94–102.
50. Arzi B., Wisner E.R., Huey D.J., Kass P.H., Hu J., Athanasiou K.A. Naturally-occurring osteoarthritis in the domestic rabbit: possible implications for bioengineering research // *Lab Anim.* 2011. Vol. 41 (1). P. 20–25.
51. Moreau M., Pelletier J.P., Lussier B., d'Anjou M.A., Blond L., Pelletier J.M., del Castillo J.R., Troncy E. A posteriori comparison of natural and surgical destabilization models of canine osteoarthritis // *Biomed. Res. Int.* 2013. Article ID 180453. 12 p.
52. Mason R.M., Chambers M.G., Flannelly J., Gaffen J.D., Dudhia J., Bayliss M.T. The STR/ort mouse and its use as a model of osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartil.* 2001. Vol. 9 (2). P. 85–91.

53. Miller R.E., Lu Y., Tortorella M.D., Malfait A.M. Genetically engineered mouse models reveal the importance of proteases as osteoarthritis drug targets // *Curr Rheumatol Rep.* 2013. Vol. 15 (8). P. 350.
54. Allen K.D., Griffin T.M., Rodriguiz R.M., Wetsel W.C., Kraus V.B., Huebner J.L., Boyd L.M., Setton L.A. Decreased physical function and increased pain sensitivity in mice deficient for type IX collagen // *Arthritis Rheum.* 2009. Vol. 60(9). P. 2684–2693.
55. Sun L., Wang X., Kaplan D.L. A 3D cartilage — Inflammatory cell culture system for the modeling of human osteoarthritis // *Biomaterials.* 2011. Vol. 32(24). P. 5581–5589.
56. Lozito T.P., Alexander P.G., Lin H., Gottardi R., Cheng A. W.-M., Rocky S.T. Three-dimensional osteochondral microtissue to model pathogenesis of osteoarthritis // *Stem Cell Res Ther.* 2013. Vol. 4 (Suppl. 1). S. 6.
57. Ежов М.Ю., Берендеев Н.Н., Петров С.В. Математическая модель развития изменений в суставных тканях при различных по интенсивности физических нагрузках // *Фундаментальные исследования.* 2013. Т. 7, № 3. P. 550–554. [Ezhov M.Yu., Berendeev N.N., Petrov S.V. Mathematical model of development of articular tissues changes at various intensity of physical activity, *Fundamental research.* 2013. Vol. 7, No 3. pp. 550–554].
58. Mootanah R., Imhauser C.W., Reisse F., Carpanen D., Walker R.W., Koff M.F., Lenhoff M.W., Rozbruch S.R., Fragomen A.T., Dewan Z., Kirane Y.M., Cheah K., Dowell J.K., Hillstrom H.J. Development and validation of a computational model of the knee joint for the evaluation of surgical treatments for osteoarthritis // *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 2014. Vol. 17, No 13. P. 1502–1517.
59. Cherkasskiy L., Caffrey J.P., Szweczyk A.F., Cory E., Bomar J.D., Farnsworth C.L., Jeffords M., Wenger D.R., Sah R.L., Upasani V.V. Patient-specific 3D models aid planning for triplane proximal femoral osteotomy in slipped capital femoral epiphysis // *J. Child. Orthop.* 2017. Vol. 11, No 2. P. 147–153.
60. Ebinger T., Goetz J., Dolan L., Phisitkul P. 3D Model Analysis of Existing CT Syndesmosis Measurements // *Iowa Orthop. J.* 2013. Vol. 33. P. 40–46.

Поступила в редакцию: 06.03.2018 г.

Контакт: Корочина Кристина Валерьевна; kris_kor@inbox.ru

Сведения об авторах:

Корочина Кристина Валерьевна — аспирант кафедры внутренних болезней Оренбургского государственного медицинского университета; 460050, Оренбургская область, Оренбург, ул. Советская ул., д. 6; e-mail: kris_kor@inbox.ru;

Чернышева Татьяна Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Оренбургского государственного медицинского университета; 460050, Оренбургская область, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: zaitv@yandex.ru;

Корочина Ирина Эдуардовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии Оренбургского государственного медицинского университета; 460050, Оренбургская область, Оренбург, Советская ул., д. 6; e-mail: iris_kor@inbox.ru;

Шамаев Сергей Юрьевич — кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры систем автоматизации производства Оренбургского государственного университета; 460018, Оренбургская область, Оренбург, пр. Победы, д. 13; e-mail: aki_2123@mail.ru.

УДК 616.831:616.45

РОЛЬ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

¹О.О. Масалова, ²С.Б. Казакова, ¹член-корреспондент РАН Н.С. Сапронов

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

ROLE OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL SYSTEM IN THE PATHOGENESIS OF ALZHEIMER'S DISEASE

¹O.O. Masalova, ²S.B. Kazakova, ¹corresponding member of the Russian Academy of Sciences N.S. Saproнов

¹FSBSI "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia

²FSBI "The Research Institute of Influenza" of the Ministry of Health of the Russian Federation,
St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018 г.

Болезнь Альцгеймера (БА) — самое частое из дегенеративных заболеваний головного мозга, приводящих к развитию деменции. Поскольку точные причины возникновения БА неизвестны, отсутствует адекватная этиотропная терапия этого серьезного заболевания. Современные препараты, представленные на рынке, включая ингибиторы холинэстеразы и NMDA-антагонисты, способствуют лишь облегчению симптомов, не влияя на прогрессирование БА. В обзоре представлены результаты современных исследований, подтверждающие значимое участие ГнРГ, гонадотропинов и половых стероидов в развитии умственного старения. Подчеркивается, что изучение роли гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в этиопатогенезе БА безусловно является перспективной областью психонейроэндокринологии, которая может привести к развитию новых подходов в лечении этого нейродегенеративного заболевания. Отмечается и обсуждается противоречивость данных ряда исследований.

Ключевые слова: гонадотропин-рилизинг гормон (ГнРГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрогены, андрогены, деменция, болезнь Альцгеймера (БА), β -амилоид (А β), когнитивные функции, гипофиз, гипоталамус, гиппокамп.

Alzheimer's disease (AD) is the most common from degenerative diseases of cerebrum which lead to the development of dementia. Because the exact causes of contraction of Alzheimer's disease (AD) are unknown, there is no adequate etiotropic therapy for this serious disease. Modern drugs present on the market, including cholinesterase inhibitors and NMDA antagonists, only alleviate symptoms without affecting the progression of AD. The review presents the results of modern studies confirming the significant contribution of gonadotropin-releasing hormone, gonadotropins and sex steroids to the development of mental aging. It is emphasized that the study of the role of the hypothalamic-pituitary-gonadal system in the etiopathogenesis of AD is certainly a promising area of psychoneuroendocrinology, which, perhaps, will lead to the development of new approaches to the treatment of this neurodegenerative disease. The contradictoriness of the data of a number of studies is noted and discussed.

Key words: gonadotropin-releasing hormone, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estrogens, androgens, dementia, Alzheimer's disease, β -amyloid, cognitive functions, pituitary gland, hypothalamus, hippocampus.

Гормональная дисфункция, наблюдающаяся при старении, играет важную роль в снижении когнитивных функций, прогрессировании и развитии нейродегенеративных заболеваний. Достаточно давно ведутся исследования взаимосвязи между дисрегуляцией гипоталамо-гипофизар-

но-гонадной системы и развитием деменции по типу БА.

Согласно эпидемиологическим данным, БА чаще наблюдается у женщин, что наводит на мысль об участии женских половых стероидов в патогенезе этого заболевания. Однако неубе-

ного развития головной мозг плода подвергается половой дифференцировке под воздействием многих факторов, наиболее изученными из которых являются половые гормоны. На этом этапе крайне важным оказывается прямое действие тестостерона. Процесс дифференцировки структур головного мозга под действием половых стероидов активно продолжается в неонатальном периоде. Действительно, литературные данные указывают на то, что самцы, кастрированные в течение раннего неонатального периода, способны во взрослом возрасте генерировать волну ГнРГ/ЛГ, а самки, которым в критический период развития вводили тестостерон, впоследствии характеризуются недостатком волны ЛГ [52, 53]. Половые различия в размерах ядер преоптической области мозга, некоторых ядер гипоталамуса и миндалевидного комплекса отчетливо выражены. Так, сексуально диморфное ядро преоптической области и ядро ложа терминальной полоски у мужчин преобладают в размерах и содержат больше нейронов [53]. У мужчин также отмечается более плотная проекция из ядра ложа терминальной полоски на анте-

рентральное паравентрикулярное ядро. У самок антеровентральное паравентрикулярное ядро содержит больше нейронов по сравнению с самцами и отмечается большая величина проекции из этого региона на ГнРГ-нейроны аркуатного ядра. Интересно, что у самок по сравнению с самцами в нейронах антеровентрального паравентрикулярного ядра повышена экспрессия тирозингидроксилазы, кисспептина и ГАМК/глутамата. Более того, экспрессия в антеровентральном паравентрикулярном ядре кисспептина и *c-fos* возрастает во время преовуляторного пика ЛГ. Разница в форме супрахиазмального ядра предполагает половые различия в циркадных ритмах [53]. Таким образом, головной мозг характеризуется выраженным половым диморфизмом, функционирует в условиях различных уровней половых гормонов и их колебаний в зависимости от пола. Соответственно, влияние гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы на когнитивные функции и процессы нейродегенерации может различаться у мужчин и женщин, что, безусловно, требует дифференцированного подхода при проведении научных исследований.

Литература

1. Сапронов Н.С. Гонадолиберины. СПб.: Арт-Экспресс, 2012. 269 с. [Sapronov N.S. *Gonadotropin-releasing hormone*. St. Petersburg: Art-Express, 2012. 269 p.]
2. Rao C.V. Involvement of Luteinizing Hormone in Alzheimer Disease Development in Elderly Women // *Reprod. Sci.* 2017. Vol. 24, No 3. P. 355–368.
3. Casadesus G., Webber K.M., Atwood C.S., Pappolla M.A., Perry G., Bowen R.L., Smith M.A. Luteinizing hormone modulates cognition and amyloid-beta deposition in Alzheimer APP transgenic mice // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1762, No 4. P. 447–452.
4. Taxel P., Stevens M.C., Trahiotis M., Zimmerman J., Kaplan R.F. The effect of short-term estradiol therapy on cognitive function in older men receiving hormonal suppression therapy for prostate cancer // *J. Am Geriatr. Soc.* 2004. Vol. 52, No 2. P. 269–273.
5. Гончаров Н.П. Антиандрогены и их применение при раке предстательной железы // *Андрология и генитальная хирургия.* 2002. No 2. С. 40–49. [Goncharov N.P. Antiandrogens and their use in prostate cancer, *Andrology and genital surgery.* 2002. No 2. pp. 40–49.]
6. Сапронов Н.С. Андрогены и ментальные расстройства. СПб.: Арт-Экспресс, 2017. 208 с. [Sapronov N.S. *Androgens and mental disorders*. St. Petersburg: Art-Express, 2017. 208 p.]
7. Сапронов Н.С., Байрамов А.А. Холинергические механизмы регуляции мужской половой функции. СПб.: Арт-Экспресс, 2013. 272 с. [Sapronov N.S., Bayramov A.A. *Cholinergic mechanisms of regulation of male sexual function*. St. Petersburg: Art-Express, 2013. 272 p.]
8. Ponholzer A., Madersbacher S., Rauchenwald M., Jungwirth S., Fischer P., Tragl K.H. Serum androgen levels and their association to depression and Alzheimer dementia in a cohort of 75-year-old men over 5 years: results of the VITA study // *Int. J. Impot. Res.* 2009. Vol. 21, No 3. P. 187–191.
9. Martin D.M., Wittert G., Burns N.R., Haren M.T., Sugarman R. Testosterone and cognitive function in ageing men: data from the Florey Adelaide Male Ageing Study (FAMAS) // *Maturitas.* 2007. Vol. 57, No 2. P. 182–194.
10. Rodrigues M.A., Verdile G., Foster J.K., Hogervorst E., Joesbury K., Dhaliwal S., Corder E.H., Laws S.M., Hone E., Prince R., Devine A., Mehta P., Beilby J., Atwood C.S., Martins R.N. Gonadotropins and cognition in older women // *J. Alzheimers Dis.* 2008. Vol. 13, No 3. P. 267–274.

11. Сапронов Н.С., Федотова Ю.О. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-оварияльной системы и мозг. СПб.: Формиздат, 2009. 592 с. [Sapronov N.S., Fedotova Yu.O. *Hormones of the hypothalamic-pituitary-ovarian system and the brain*. St. Petersburg: Formizdat, 2009. 592 p.]
12. Short R.A., Bowen R.L., O'Brien P.C., Graff-Radford Mayo N.R. Elevated gonadotropin levels in patients with Alzheimer disease // *Clin. Proc.* 2001. Vol. 76, No 9. P. 906–909.
13. Bowen R.L., Smith M.A., Harris P.L., Kubat Z., Martins R.N., Castellani R.J., Perry G., Atwood C.S., Elevated luteinizing hormone expression colocalizes with neurons vulnerable to Alzheimer's disease pathology // *J. Neurosci. Res.* 2002. Vol. 70, No 3. P. 514–518.
14. Drummond E.S., Martins R.N., Handelsman D.J., Harvey A.R. Altered expression of Alzheimer's disease-related proteins in male hypogonadal mice // *Endocrinology*. 2012. Vol. 153, No 6. P 2789–2799.
15. Zhang G., Li J., Purkayastha S., Tang Y., Zhang H. Hypothalamic programming of systemic ageing involving IKK- β , NF- κ B and GnRH // *Nature*. 2013. Vol. 497, No 497. P. 211–216.
16. Chu C., Gao G., Huang W. A study on co-localization of FSH and its receptor in rat hippocampus // *J. Mol. Histol.* 2008. Vol. 39, No 1. P. 49–55.
17. Wilson A.C., Salamat M.S., Haasl R.J., Roche K.M., Karande A., Meethal S.V., Terasawa E., Bowen R.L., Atwood C.S. Human neurons express type I GnRH receptor and respond to GnRH I by increasing luteinizing hormone expression // *J. Endocrinol.* 2006. Vol. 191, No 3. P. 651–663.
18. Anukulthanakorn K., Malaivijitnond S., Kitahashi T., Jaroenporn S, Parhar I. Molecular events during the induction of neurodegeneration and memory loss in estrogen-deficient rats // *Gen. Comp. Endocrinol.* 2013. Vol. 181. P. 316–323.
19. Saberi S., Du Y.P., Christie M., Goldsbury C. Human chorionic gonadotropin increases I α B-cleavage of amyloid precursor protein in SH-SY5Y cells // *Cell Mol. Neurobiol.* 2013. Vol. 33, No 6. P. 747–751.
20. Verdile G., Yeap B.B., Clarnette R.M., Dhaliwal S., Burkhardt M.S., Chubb S.A., De Ruyck K., Rodrigues M., Mehta P.D., Foster J.K., Bruce D.G., Martins R.N. Luteinizing hormone levels are positively correlated with plasma amyloid-beta protein levels in elderly men // *J. Alzheimers Dis.* 2008. Vol. 14, No 2. P. 201–208.
21. Lin J., Li X., Yuan F., Lin L., Cook C.L., Rao Ch. V., Lei Z. Genetic ablation of luteinizing hormone receptor improves the amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer disease // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2010. Vol. 69, No 3. P. 253–261.
22. Bukovsky A., Indrapichate K., Fujiwara H., Cekanova M., Ayala M.E., Dominguez R., Caudle M.R., Wimalsena J., Elder R.F., Copas P., Foster J.S., Fernando R.I., Henley D.C., Upadhyaya N.B. Multiple luteinizing hormone receptor (LHR) protein variants, interspecies reactivity of anti-LHR mAb clone 3B5, subcellular localization of LHR in human placenta, pelvic floor and brain, and possible role for LHR in the development of abnormal pregnancy, pelvic floor disorders and Alzheimer's disease // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003. No 1. P. 46.
23. Butchart J., Birch B., Bassily R., Wolfe L, Holmes C. Male sex hormones and systemic inflammation in Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2013. Vol. 27, No 2. P. 153–156.
24. Atwood C.S., Bowen R.L. Molecular events during the induction of neurodegeneration and memory loss in estrogen-deficient rats // *Horm. Behav.* 2015. No 76. P. 63–80.
25. Liu S., Wu H., Xue G., Ma X., Wu J., Qin Y., Hou Y. Metabolic alteration of neuroactive steroids and protective effect of progesterone in Alzheimer's disease-like rats // *Neural. Regen. Res.* 2013. Vol. 8, No 30. P. 2800–2810.
26. Xu B., Yang R., Chang F., Chen L., Xie G., Sokabe M., Chen L. Neurosteroid PREGS protects neurite growth and survival of newborn neurons in the hippocampal dentate gyrus of APP^{swe}/PS1^{dE9} mice // *Curr. Alzheimer Res.* 2012. Vol. 9, No 3. P. 361–372.
27. Webber K.M., Stocco D.M., Casadesus G., Bowen R.L., Atwood C.S., Previl L.A., Harris P.L., Zhu X., Perry G., Smith M.A. Steroidogenic acute regulatory protein (StAR): evidence of gonadotropin-induced steroidogenesis in Alzheimer disease // *Mol. Neurodegener.* 2006. Vol. 1, No 14. P. 1–14.
28. Liu T., Wimalasena J., Bowen R.L., Atwood C.S. Luteinizing hormone receptor mediates neuronal pregnenolone production via up-regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression // *J. Neurochem.* 2007. Vol. 100, No 5. P. 1329–1339.
29. Rosati F., Sturli N., Cungi M.C., Morello M., Villanelli F., Bartolucci G., Finocchi C., Peri A., Serio M., Danza G. Gonadotropin-releasing hormone modulates cholesterol synthesis and steroidogenesis in SH-SY5Y cel // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2011. Vol. 124, No 3–5. P. 77–83.

30. Prange-Kiel J., Schmutterer T., Fester L., Zhou L., Imholz P., Brandt N., Vierk R., Jarry H., Rune G.M. Endocrine regulation of estrogen synthesis in the hippocampus? // *Prog. Histochem. Cytochem.* 2013. Vol. 48, No 2. P. 49–64.
31. Berry A., Tomidokoro Y., Ghiso J., Thornton J. Human chorionic gonadotropin (a luteinizing hormone homologue) decreases spatial memory and increases brain amyloid-beta levels in female rats // *Horm. Behav.* 2008. Vol. 54, No 1. P. 143–152.
32. Burnham V., Sundby C., Laman-Maharg A., Thornton J. Luteinizing hormone acts at the hippocampus to dampen spatial memory // *Horm. Behav.* 2017. No 89. P. 55–63.
33. Blair J.A., Palm R., Chang J., McGee H., Zhu X., Wang X., Casadesus G. Luteinizing hormone downregulation but not estrogen replacement improves ovariectomy-associated cognition and spine density loss independently of treatment onset timing // *Horm. Behav.* 2016. No 78. P. 60–66.
34. Bryan K.J., Mudd J.C., Richardson S.L., Chang J., Lee H.G., Zhu X., Smith M.A., Casadesus G. Down-regulation of serum gonadotropins is as effective as estrogen replacement at improving menopause-associated cognitive deficits // *J. Neurochem.* 2010. Vol. 112, No 4. P. 870–881.
35. Ziegler S.G., Thornton J.E. Low luteinizing hormone enhances spatial memory and has protective effects on memory loss in rats // *Horm. Behav.* 2010. Vol. 58, No 5. P. 705–713.
36. Casadesus G., Webber K.M., Atwood C.S., Pappolla M.A., Perry G., Bowen R.L., Smith M.A. Luteinizing hormone modulates cognition and amyloid-beta deposition in Alzheimer APP transgenic mice // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. Vol. 1762, No 4. P. 447–452.
37. Barron A.M., Verdile G., Taddei K., Bates K.A., Martins R.N. Effect of chronic hCG administration on Alzheimer's-related cognition and A beta accumulation in PS1KI mice // *Endocrinology.* 2010. Vol. 151, No 11. P. 5380–5388.
38. Palm R., Chang J., Blair J., Garcia-Mesa Y., Lee H.G., Castellani R.J., Smith M.A., Zhu X., Casadesus G. Down-regulation of serum gonadotropins but not estrogen replacement improves cognition in aged-ovariectomized 3xTg-AD female mice // *J. Neurochem.* 2014. Vol. 130, No 1. P. 115–125.
39. Rosario E.R., Carroll J.C., and Pike C.J. Evaluation of the effects of testosterone and luteinizing hormone on regulation of β -amyloid in male 3xTg-AD mice // *Brain Res.* 2012. Vol. 23, No 1466. P. 137–145.
40. Nuruddin S., Syverstad G.H., Lillehaug S., Leergaard T.B., Nilsson L.N., Ropstad E., Kroghs A., Haraldsen I.R., Torp R. Elevated mRNA-levels of gonadotropin-releasing hormone and its receptor in plaque-bearing Alzheimer's disease transgenic mice // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No 8. P. 603–607.
41. D'Amico A.V., Bracciorforte M.H., Moran B.J., Chen M.H. Luteinizing-hormone releasing hormone therapy and the risk of death from Alzheimer disease // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2010. Vol. 24, No 1. P. 85–89.
42. Nead K.T., Gaskin G., Chester C., Swisher-McClure S., Leeper N.J., Shah N.H. Association Between Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia // *JAMA Oncol.* 2017. Vol. 3, No 1. P. 49–55.
43. Green H.J., Pakenham K.I., Headley B.C., Yaxley J., Nicol D.L., Mactaggart P.N., Swanson C., Watson R.B., Gardiner R.A. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial // *BJU Int.* 2002. Vol. 90, No 4. P. 427–432.
44. Morote J., Taberner B.J., Álvarez Ossorio J.L., Ciria J.P., Domínguez-Escrig J.L., Vázquez F., Angulo J., Lypez F.J., de La Iglesia R., Romero J. The Effect of Luteinizing Hormone Reducing Agent on Anxiety and Novel Object Recognition Memory in Gonadectomized Rats // *Basic Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 8, No 2. P. 113–119.
45. Okamoto K., Sekine Y., and Nomura M. Koike H., Matsui H., Shibata Y., Ito K., Suzuki K. Effects of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist on cognitive, sexual, and hormonal functions in patients with prostate cancer: relationship with testicular and adrenal androgen levels // *Basic Clin. Androl.* 2015. Vol. 25, No 3. P. 30–33.
46. Wiechno P.J., Sadowska M., Kalinowski T., Michalski W., Demkow T. Does pharmacological castration as adjuvant therapy for prostate cancer after radiotherapy affect anxiety and depression levels, cognitive functions and quality of life? // *Psychooncology.* 2013. Vol. 22, No 2. P. 346–351.
47. Nedelec C., Ragot S., Irani J., Pires C., Gil R., Dorů B. Effects by androgen suppression with luteinizing hormone on cognitive functions in men treated for cancer of prostate // *Prog. Urol.* 2009. Vol. 19, No 1. P. 47–53.

48. *Jenkins V.A., Bloomfield D.J., Shilling V.M., and Edginton T.L.* Does neoadjuvant hormone therapy for early prostate cancer affect cognition? Results from a pilot study // *BJU Int.* 2005. Vol. 96, No 1. P. 48–53.

49. *Jim H.S., Small B.J., Patterson S., Salup R., Jacobsen P.B.* Cognitive impairment in men treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer: a controlled comparison // *Support Care Cancer.* 2010. Vol. 18, No 1. P. 21–27.

50. *Rosin R.A., Raskind M.A.* Gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment of aggression in Alzheimer's disease: a case report // *Int. Psychogeriatr.* 2005. Vol. 17, No 2. P. 313–318.

51. *Bowen R.L., Perry G., Xiong C., Smith M.A., Atwood C.S.* A clinical study of lupron depot in the treatment of women with Alzheimer's disease: preservation of cognitive function in patients taking an acetylcholinesterase inhibitor and treated with high dose lupron over 48 weeks // *J. Alzheimers Dis.* 2015. Vol. 44, No 2. P. 549–560.

52. *Шабанов П.Д., Сапронов Н.С.* Психонейроэндокринология. СПб.: Информ-Навигатор, 2010. 984 с. [Shabanov P.D., Sapronov N.S. *Psychoneuroendocrinology.* St. Petersburg: Izdatel'stvo Inform-Navigator, 2010. 984 p.]

53. *Bailey M., Silver R.* Sex Differences in Circadian Timing Systems: Implications for Disease // *Front. Neuroendocrinol.* 2014. Vol. 35, No 1. P. 111–139.

Поступила в редакцию: 06.02.2018 г.

Контакт: Масалова Ольга Олеговна, o.o.masalova@gmail.com

Сведения об авторах:

Масалова Ольга Олеговна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии Института экспериментальной медицины; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: o.o.masalova@gmail.com;

Казакова Светлана Борисовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории безопасности лекарств НИИ гриппа; 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; e-mail: ksb73@yandex.ru;

Сапронов Николай Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отдела нейрофармакологии Института экспериментальной медицины; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: sns@iemrams.ru.

УДК 577.354.3

ЭКСТРАОРАЛЬНЫЕ ВКУСОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ К СЛАДКОМУ ВКУСУ В РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЕ

В.Н. Минеев, П.В. Брюханова, Д.Е. Кокишарова

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

EXTRAORAL SWEET TASTE RECEPTORS IN RESPIRATORY SYSTEM

V.N. Mineev, P.V. Brukhanova, D.E. Koksharova

FSBSI "Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018 г.

Рассматривается возможная патогенетическая роль экстраоральных рецепторов к сладкому вкусу Tas1R в респираторной системе. Во многом функция экстраоральных рецепторов к сладкому вкусу пока остается неясной. Рассматривается механизм внутриклеточной передачи сигнала при рецепции сладкого вкуса, а также молекулярный механизм взаимодействия рецепторов Tas2R и Tas1R, экспрессированных на одной клетке. Рецепторы Tas1R в респираторной системе могут функционировать как «реостат» для контроля величины секреции антимикробных пептидов, опосредованной экстраоральными рецепторами к горькому вкусу Tas2R, в зависимости от концентрации глюкозы на поверхности дыхательных путей. При сахарном диабете жидкость на люминальной поверхности дыхательных путей содержит повышенную концентрацию глюкозы, что приводит к гиперэкспрессии TAS1R2/TAS1R3, ингибированию активности Tas2R-сигнализации и снижению секреции антимикробных пептидов. В клиническом плане рассматривается воздействие на гомеостаз глюкозы в просвете дыхательных путей при коморбидной респираторной патологии, включающей сахарный диабет. Возможная последовательность механизмов патогенеза в респираторной системе, связанных с экстраоральными вкусовыми рецепторами к сладкому вкусу, представлена как *circulus vitiosus*. Исследования проблемы роли ectопической хемосенсорной сети в клинической медицине принесут новые знания о предрасположенности к заболеваниям, более глубокое понимание механизмов их развития, а также послужат научной основой для разработки новых лекарственных подходов.

Ключевые слова: экстраоральные вкусовые рецепторы к сладкому вкусу, экстраоральные вкусовые рецепторы к горькому вкусу, TAS1R, TAS2R, респираторная система, сахарный диабет.

The possible pathogenetic role of extraoral sweet taste receptors Tas1R in respiratory system is considered. In many respects, the function of extraoral receptors for sweet taste still remains unclear. The mechanism of intracellular signal transduction at sweet taste reception is considered, as well as the molecular mechanism of interaction of Tas2R and Tas1R receptors, expressed on the same cell. Tas1R receptors in respiratory system can function as a "rheostat" to control the amount of secretion of antimicrobial peptides that is mediated by extraoral bitter taste receptors Tas2R, depending on the concentration of glucose on the surface of the airways. In diabetes mellitus, the liquid on the luminal surface of respiratory tract contains an increased concentration of glucose, which leads to overexpression of TAS1R2 / TAS1R3, inhibition of Tas2R signaling activity and to decrease in secretion of antimicrobial peptides. Clinically, the effect on glucose homeostasis in the lumen of the respiratory tract with comorbid respiratory pathology, including diabetes mellitus, is considered. A possible sequence of pathogenetic mechanisms in respiratory system, associated with extraoral sweet taste receptors is presented as a vicious circle. Research into the problem of role of the ectopic chemosensory network in clinical medicine will bring new knowledge on the predisposition to diseases, a deeper understanding of the mechanisms of their development, and will serve as a scientific basis for developing new medicinal approaches.

Key words: extraoral sweet taste receptors, extraoral bitter taste receptors, TAS1R, TAS2R, respiratory system, diabetes mellitus.

Ранее нами обсуждалась возможная роль вкусовых рецепторов к горькому вкусу в респираторной системе, в частности при бронхиальной астме [1, 2]. Интерес к вкусовой рецепции вне языковых рецепторов возник после того, как была выявлена американскими учеными, к их собственному удивлению [3], экспрессия вкусовых рецепторов к горькому вкусу на гладкомышечных клетках бронхов человека, а затем на эпителиальных клетках легких, лимфоцитах, макрофагах, тучных и других клетках.

Анализу физиологической и патофизиологической роли вкусовых рецепторов, преимущественно к горькому вкусу, которые экспрессированы вне языка (в респираторной, пищеварительной, иммунной, эндокринной, урогенитальной, нервной и других системах), посвящен целый ряд обзоров.

Так, в недавнем обзоре (2017) [4] достаточно подробно описывается возможное участие сигнального каскада при трансдукции сигнала от горьких субстанций в норме и патологии посредством рецептора Tas2R, сопряженного с G-белком в самых различных процессах от врожденного иммунитета до репродукции. Любопытно отметить, что во введении авторы [4] приводят известное древнее восточное высказывание: «Хорошее лекарство всегда горько на вкус» («Good medicine always tastes bitter»). В этом контексте нельзя не вспомнить целый ряд разнообразных народных высказываний, касающихся другого вкусового свойства — сладкого вкуса, в частности такое: «Горьким лечат, а сладким калечат».

Прежде чем рассматривать, насколько это согласуется с функциями вновь выявленных экстраоральных рецепторов к сладкому вкусу, кратко остановимся на канонических данных, характеризующих вкусовую рецепцию на языке. Общеизвестным фактом является то, что вкусовые рецепторы расположены в ротовой полости человека и, являясь периферическим звеном вкусового анализатора, позволяют распознавать и дифференцировать различные вкусовые ощущения. Человек способен различать 5 основных вкусов: сладкое, горькое, кислое, соленое и умами, комбинации которых и формируют вкусовое ощущение.

Для каждого вкуса существует определенный тип рецепторов, которые локализуются в различных зонах языка: к сладкому — преимущественно на кончике, к соленому и кислому — на боковых поверхностях, а к горькому — на корне [5].

Помимо языка вкусовые рецепторы имеются также на задней стенке глотки, мягком небе, миндалинах, гортани, надгортаннике.

Как отмечалось выше, чрезвычайно интересными и важными стали данные об экстраоральной

локализации вкусовых рецепторов. Наиболее изученными на данный момент являются «эктопические» рецепторы к горькому, сладкому вкусу, умами, однако функции этих рецепторов до сих пор до конца не ясны.

Касаясь рецепторов к сладкому вкусу, следует отметить, что соответствующий рецепторный комплекс относится к семейству GPCR типа Tas1R (Tas1R1, Tas1R2, Tas1R3). Члены семейства рецепторов вкуса Tas1R функционируют как гетеродимеры: комплекс Tas1R2/Tas1R3 отвечает за восприятие сладкого вкуса, тогда как Tas1R1/Tas1R3 связывает аминокислоты (умами).

Таким образом, Tas1R3 является обязательной субъединицей для обоих рецепторов [6].

Уже в конце XX века было установлено, что вкусовая рецепция сопряжена с G-белками и последующей передачей сигнала с участием внутриклеточных каскадных механизмов. В 1992 году была обнаружена ключевая молекула α -gustducin (α -гастдуцин), являющаяся специфичной для вкусовых рецепторов α -субъединицей G-белка, участвующей в трансдукции двух вкусов: горького и сладкого [7]. Однако данный сигнальный путь является не единственным, существует несколько других сигнальных механизмов в рецепции сладкого и горького вкуса, не связанных с α -гастдуцином [7].

В дальнейшем был проведен ряд исследований на различных биологических объектах (крысы, кролики, люди), который подтверждал роль α -гастдуцина во вкусовой рецепции [8–11].

В качестве примера приведем исследование, проведенное на мышах: у трансгенной линии мышей, лишенных α -гастдуцина, поведенческие тесты и анализ вкусовой иннервации подтвердили участие данного белка в рецепции горького (хинин и денатониум), сладкого (сахароза) вкуса, а также умами [9].

Таким образом, субъединица G-белка α -гастдуцин является маркером хеморецептивных клеток, в частности клеток вкусовой рецепции, а также посредником при передаче горького, сладкого и умами вкусов.

Отметим, что указанные исследования были проведены именно на тех вкусовых рецепторах, которые расположены в ротовой полости.

Рассмотрим механизм внутриклеточной передачи сигнала при рецепции сладкого вкуса. Сахароза вызывает зависимую от G-белка генерацию цАМФ-опосредованной передачи сигнала: повышение уровня цАМФ приводит к деполяризации мембран рецепторных клеток вкуса [11].

Связывание соединений со сладким вкусом с рецептором Tas1R2/Tas1R3 приводит к диссоци-

Литература

1. Минеев В.Н., Кузикова А.А., Нёма М.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу при бронхиальной астме // Мед. акад. журн. 2017. Т. 17, № 2. С. 105–110. [Mineev V.N., Kuzikova A.A., Nyoma M.A. *Vkusovye receptory k gor'komu vkusu pri bronhial'noj astme*, *Medicinskij akademicheskij zhurnal*. 2017. Vol. 17, No 2. pp. 105–110].
2. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу сыворотки крови при бронхиальной астме (гипотеза) // Пульмонология. 2017. Т. 27, № 5. С. 567–572. [Mineev V.N., Trofimov V.I., Nyoma M.A., Kuzikova A.A. *Vkusovye receptory k gor'komu vkusu syvorotki krovi pri bronhial'noj astme (gipoteza)*. *Pul'monologiya*. 2017. Vol. 27, No 5. pp. 567–572].
3. Deshpande D.A., Wang W.C., McIlmoyle E.L., Robinett K.S., Schillinger R.M., An S.S., Sham J.S., Liggett S.B. Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction // *Nat. Med.* 2010. Vol. 16. P. 1299–1304.
4. Lu P., Zhang C.H., Lifshitz L.M., ZhuGe R. Extraoral bitter taste receptors in health and disease // *J. Gen. Physiol.* 2017. Vol. 149, No 2. P. 181–197.
5. Смирнов В.М., Будылина С.М. Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность: учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Издательский центр «Академия», 2003. С. 44–46. [Smirnov V.M., Budylyna S.M. *Fiziologiya sensorynyh sistem i vysshaya nervnaya deyatel'nost'*: учебное пособие для студентов высших учебных заведений. Moscow: Izdatel'skij centr «Akademiya», 2003. pp. 44–46].
6. Li X, Staszewski L, Xu H, Durick K, Zoller M, Adler E. Human receptors for sweet and umami taste // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. Vol. 99, No 7. P. 4692–4696.
7. Spielman A.I. Gustducin and its role in taste // *J. Dent. Res.* 1998. Vol. 77, No 4. P. 539–544.
8. Takami S., Getchell T.V., McLaughlin S.K., Margolskee R.F., Getchell M.L. Human taste cells express the G protein alpha-gustducin and neuron-specific enolase // *Brain Res. Mol. Brain Res.* 1994. Vol. 22, No 1–4. P. 193–203.
9. He W., Yasumatsu K., Varadarajan V., Yamada A., Lem J., Ninomiya Y., Margolskee R.F., Damak S. Umami taste responses are mediated by alpha-transducin and alpha-gustducin // *J. Neurosci.* 2004. Vol. 24, No 35. P. 7674–7680.
10. Merigo F., Benati D., Tizzano M., Osculati F., Sbarbati A. alpha-Gustducin immunoreactivity in the airways // *Cell Tissue Res.* 2005. Vol. 319, No 2. P. 211–219.
11. McLaughlin S.K., McKinnon P.J., Margolskee R.F. Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins // *Nature*. 1992. Vol. 357, No 6379. P. 563–569.
12. Iwatsuki K., Uneyama H. Sense of taste in the gastrointestinal tract // *J. Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 118. P. 123–128.
13. Laffitte A., Neiers F., Briand L. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2014. Vol. 17, No 4. P. 379–385.
14. Fushan A.A., Simons C.T., Slack J.P., Drayna D. Association between common variation in genes encoding sweet taste signaling components and human sucrose perception // *Chem. Senses.* 2010. Vol. 35, No 7. P. 579–592.
15. Fushan A.A., Simons C.T., Slack J.P., Manichaikul A., Drayna D. Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose // *Curr. Biol.* 2009. Vol. 19, No 15. P. 1288–1293.
16. Tizzano M., Cristofolletti M., Sbarbati A., Finger T.E. Expression of taste receptors in solitary chemosensory cells of rodent airways. *BMC Pulm. Med.* 2011. Vol. 11. P. 3.
17. Braun T., Mack B., Kramer M.F. Solitary chemosensory cells in the respiratory and vomeronasal epithelium of the human nose: a pilot study // *Rhinology.* 2011. Vol. 49. P. 507–512.
18. Finger T.E., Büttger B., Hansen A., Anderson K.T., Alimohammadi H., Silver W.L. Solitary chemoreceptor cells in the nasal cavity serve as sentinels of respiration // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. Vol. 100, No 15. P. 8981–8986.
19. Lee R.J., Kofonow J.M., Rosen P.L., Siebert A.P., Chen B., Doghramji L., Xiong G., Adappa N.D., Palmer J.N., Kennedy D.W., Kreindler J.L., Margolskee R.F., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124. P. 1393–1405.
20. Merigo F., Benati D., Cristofolletti M., Amaru F., Osculati F., Sbarbati A. Glucose transporter/T1R3-expressing cells in rat tracheal epithelium // *J. Anat.* 2012. Vol. 221, No 2. P. 138–150.

21. Lee R.J., Cohen N.A. Bitter and sweet taste receptors in the respiratory epithelium in health and disease // *J. Mol. Med. (Berl)*. 2014. Vol. 92, No 12. P. 1235–1244.
22. Malki A., Fiedler J., Fricke K., Ballweg I., Pfaffl M.W., Krautwurst D. Class I odorant receptors, TAS1R and TAS2R taste receptors, are markers for subpopulations of circulating leukocytes // *J. Leukoc. Biol.* 2015. Vol. 97, No 3. P.533–545.
23. Garnett J.P., Baker E.H., Baines D.L. Sweet talk: insights into the nature and importance of glucose transport in lung epithelium // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40, No 5. P. 1269–1276.
24. Baker E.H., Baines D.L. Airway glucose homeostasis: a new target in the prevention and treatment of pulmonary infection // *Chest*. 2017. pii: S0012–3692 (17). P. 31051–31056.
25. Pezzulo A.A., Gutiérrez J., Duschner K.S., McConnell K.S., Taft .P.J., Ernst S.E., Yahr T.L., Rahmouni K., Klesney-Tait J., Stoltz D.A., Zabner J. Glucose depletion in the airway surface liquid is essential for sterility of the airways // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, No 1. e16166.
26. Garnett J.P., Nguyen T.T., Moffatt J.D., Pelham E.R., Kalsi K.K., Baker E.H., Baines D.L. Pro-inflammatory mediators disrupt glucose homeostasis in airway surface liquid // *J. Immunol.* 2012. Vol. 189, No 1. P. 373–380.
27. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н., Лим В.В., Трофимов В.И. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19, № 3. С. 313–318. [Sorokina L.N., Ivanov V.A., Mineev V.N., Lim V.V., Trofimov V.I. Osobennosti citokinovogo spektra u bol'nyh neallergicheskoy bronhial'noj astmoj v sochetanii s soputstvuyushchim saharnym diabetom 2 tipa, *Medicinskaya immunologiya*. 2017. Vol. 19, No 3. pp. 313–318].
28. Сорокина Л., Минеев В., Павлова А., Нёма М., Иванов В., Трофимов В. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и сахарного диабета типа 2 // *Врач*. 2017. № 11. С. 33–35. [Sorokina L., Mineev V., Pavlova A., Nyoma M., Ivanov V., Trofimov V. Sochetanie hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih i saharnogo diabeta tipa 2, *Vrach*. 2017. No 11. pp. 33–35].
29. Иванов В., Рубеко Е., Сорокина Л., Минеев В., Быстрова А., Трофимов В. Бронхиальная астма в сочетании с сахарным диабетом типа 2: клинко-патогенетические особенности // *Врач*. 2016. № 7. С. 36–38. [Ivanov V., Rubeko E., Sorokina L., Mineev V., Bystrova A., Trofimov V. Bronhial'naya astma v sochetanii s saharnym diabetom tipa 2: kliniko-patogeneticheskie osobennosti, *Vrach*. 2016. No 7, pp. 36–38].
30. Neiers F., Canivenc-Lavier M.C., Briand L. What does diabetes «taste» like? // *Curr. Diab. Rep.* 2016. Vol. 16, No 6. P. 49.
31. Temussi P.A. Sweet, bitter and umami receptors: a complex relationship // *Trends Biochem Sci.* 2009. Vol. 34, No 6. P. 296–302.
32. An S.S., Liggett S.B. Taste and smell GPCRs in the lung: Evidence for a previously unrecognized widespread chemosensory system // *Cell Signal*. 2018. Vol. 41. P. 82–88.

Поступила в редакцию: 09.01.2018 г.

Контакт: Минеев Валерий Николаевич, vpmineev@mail.ru

Сведения об авторах:

Минеев Валерий Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: vpmineev@mail.ru;

Брюханова Полина Вадимовна — студентка V курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: polina-bryuhanova@mail.ru;

Кокшарова Дарья Евгеньевна — студентка V курса лечебного факультета Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; e-mail: koksharova.d@mail.ru.

УДК 616.89-008:616.831-073.7

КОГНИТИВНЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ИЗУЧЕНИИ ПСИХИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ВОЕННО-ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ

¹К.И. Павлов, ²В.Н. Мухин, ¹А.В. Сыртцев, ¹А.Н. Архимук, ³В.Н. Сысоев, ¹М.И. Петренко
¹ФГК ВОУ ВПО «Военный учебно-научный центр Военно-морского флота Военно-морская академия имени Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

COGNITIVE EVOKED POTENTIALS IN STUDYING OF MENTAL PROCESSES AND MILITARY OCCUPATIONAL ADAPTATION

¹K.I. Pavlov, ²V.N. Mukhin, ¹A.V. Syrtsev, ¹A.N. Archimuk, ³V.N. Sysoev, ¹M.I. Petrenko
¹FSH MEI «The Military Educational and Scientific Centre of the Navy "The Naval Academy named after Admiral of the Fleet of the Soviet Union N.G. Kuznetsov"» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

²FSBSI "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia

³FSB MEI HPE "S.M. Kirov Military Medical Academy" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018 г.

Целью данной работы является теоретическое обоснование применения метода когнитивных вызванных потенциалов в изучении физиологических механизмов когнитивных функций и их вклада в детерминанты военно-профессиональной адаптации. В обзоре литературы рассматриваются вопросы применения метода когнитивных вызванных потенциалов в военном профотборе и в изучении механизмов психических процессов, действующих в норме, при боевом стрессе, посттравматическом стрессовом расстройстве и другой патологии у военнослужащих. Обосновывается требование включения метода когнитивных вызванных потенциалов в процедуры психометрического мета-анализа и кросс-валидационные исследования, осуществляемые в рамках разработок современного методического аппарата психодиагностики.

Ключевые слова: профессиональный психологический отбор, когнитивные функции, метод когнитивных вызванных потенциалов.

The aim of this review is to substantiate theoretically the application of the cognitive evoked potentials method to evaluation of physiological mechanisms of cognitive functions and their contribution to determinants of the military occupational adaptation. The review of literature includes questions of application of the cognitive evoked potentials method in the military professional selection, and in the study of mechanisms of mental processes among servicemen in the norm, at combat-related stress, at posttraumatic stress disorder, and at other kinds of pathology. The requirement is substantiated to include the cognitive evoked potentials method in procedures of psychometric meta-analyses and in cross-validation studies carried out within the framework of development of the modern methodical apparatus of psychodiagnostics.

Key words: professional psychological selection, cognitive functions, method of cognitive evoked potentials.

Создание современных Вооруженных Сил требует интенсивного развития новой системы профессионального отбора и психофизиологического обеспечения. Применение перспективных методов

оценки психических процессов, адаптационно-гомеостатического потенциала, функциональных состояний военных специалистов с использованием электрофизиологических измерений в перспективе

нимаются, но нецелевые сигналы не фиксируются в эпизодической памяти из-за торможения передачи нервных импульсов к структурам гиппокампальной формации [53].

В изучении процессов памяти при сравнении двух групп испытуемых с высоким и низким уровнем функционирования рабочей памяти показано, что у лиц с высоким уровнем функционирования памяти наблюдается более высокая амплитуда пика P300 при переживании как положительных, так и отрицательных эмоций. При этом в группе с низким уровнем рабочей памяти эмоциональные переживания, независимо от их знака, тормозят процессы запоминания, хранения и воспроизведения информации [54].

Оценка эмоционального состояния с помощью электрофизиологических методов в военном профотборе целесообразна не только для диагностики эмоциональных расстройств и ПТСР, но и для оценки нервно-психической устойчивости военнослужащих. Так, при опознании лицевой экспрессии гнева и страха у 40 взрослых здоровых испытуемых выявлена связь характеристик ЗКВП с личностными свойствами, оцененными по 16-факторной шкале Кеттелла. Эмоционально-лабильные испытуемые по сравнению с эмоционально-устойчивыми демонстрируют более короткие латентности волн вызванных ответов и снижение амплитуды позднего волнового комплекса в зрительных областях коры. Напротив, в передне-центральных областях коры у этих испытуемых амплитуда поздних волн КВП выше [55].

В литературе имеются данные об уменьшении позитивности пика P300 (200–400 мс) и позднего позитивного потенциала LPP у здоровых мужчин в теменных областях коры при ослаблении влияния негативных эмоций при просмотре эмоциогенных изображений [56]. Это полностью согласуется с нашими промежуточными выводами по динамике характеристик КВП при ПТСР.

На характеристики КВП влияет не только эмоциональное состояние, но и уровень мотивации. С помощью оценки характеристик ЗКВП установлено, что испытуемые, получившие отрицательное подкрепление в виде потери денежных

средств, характеризовались значительной активностью нейронов в первичной зрительной зоне V1, в сравнении с ситуацией получения положительного подкрепления в виде вознаграждения [57].

Обнаружены взаимосвязи фокуса максимальной амплитуды пика N200 вызванных потенциалов коры с уровнем невербального интеллекта. У мужчин с низким интеллектом успешное выполнение лабиринтной задачи происходит при наличии высокой активности только в затылочной области. Женщины и мужчины-левши с высоким интеллектом отличаются не только высокой активностью затылочной коры, но и равнозначной активностью во фронтальной коре [58].

Установлена взаимосвязь темперамента с параметрами СКВП. Авторы разделили всех испытуемых на две группы в зависимости от степени совпадения результатов, полученных по трем опросникам: «Опросник формально-динамических характеристик поведения», «Опросник структуры темперамента», «Личностный опросник Айзенка». Выявлены достоверные межгрупповые различия по амплитуде пика N200 и комплекса N200-P300. Группа, характеризующаяся наибольшим количеством совпадений в результатах по всем опросникам, продемонстрировала достоверно большее количество связей между шкалами опросников и параметрами КВП, в отличие от группы, характеризующейся незначительным количеством таких совпадений. Полученные результаты указывают на существование индивидов с различными по нейрофизиологическим механизмам особенностями проявлений темперамента [59].

Заключение. Метод оценки электрофизиологических характеристик когнитивных вызванных потенциалов может быть использован для изучения механизмов когнитивных функций и эмоциональных психических процессов, которые правомерно рассматривать как основные детерминанты, обуславливающие способность к военно-профессиональной деятельности и адаптации к ней. Метод КВП предоставляет широкие возможности совершенствования методического аппарата, используемого в физиологии военного труда и профессиональном психологическом отборе военных специалистов.

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., Blaginin A.A., Silnikov M.V., Shabanov P.D. *Physiology of military labor: Textbook*. St. Petersburg: Izdatel'stvo Lubavitch, 2011. 456 p.]
2. Профессиональный отбор корабельных специалистов ВМФ по психофизиологическим и психологическим показателям (методические указания). М.: Воениздат, 1984. 36 с. [*Professional selection of ship specialists of the Navy for psycho-physiological and psychological indicators (methodical instructions)*. Moscow: Military Publishing, 1984. 36 p.]

3. Halford J.J. Neurophysiologic correlates of psychiatric disorders and potential applications in epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2003. Vol. 4, No 4. P. 375–385.
4. Sun Q., Zheng Z., Zou K., Sun X. Matching analysis of event related potentials in patients with bipolar disorder // *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi.* 2011. Vol. 28, No 3. P. 563–566.
5. Wang J., Guo Q. Research in China on event-related potentials in patients with schizophrenia // *Shanghai Arch Psychiatry.* 2012. Vol. 24, No 2. P. 67–75.
6. Qiao J., Qian L.J., Zhao H.F., Gong G.H., Geng D.Q. The relationship between quality of life and clinical phenotype in patients with treatment resistant and non-treatment resistant depression // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21, No 10. P. 2432–2436.
7. Te Woerd E.S., Oostenveld R., de Lange F.P., Praamstra P. Impaired auditory-to-motor entrainment in Parkinson's disease // *J. Neurophysiol.* 2017. Vol. 117, No 5. P. 1853–1864.
8. Nandrajog P., Idris Z., Azlen W.N., Liyana A., Abdullah J.M. The use of event-related potential (P300) and neuropsychological testing to evaluate cognitive impairment in mild traumatic brain injury patients // *Asian J. Neurosurg.* 2017. Vol. 12, No 3. P. 447–453.
9. Scerbo M.W., Freeman F.G., Mikulka P.J., Parasuraman R., Nocero F.D., Prinzel L.J. The efficacy of psychophysiological measures for implementing adaptive technology / NASA/TP-2001-211018. Hampton: NASA Langley Research Center. 2001.
10. Prinzel L.J. 3rd, Parasuraman R., Freeman F.G., Scerbo M.W., Mikulka P.J., Pope A.T. Three experiments examining the use of electroencephalogram, event-related potentials, and heart-rate variability for real-time human-centered adaptive automation design. NASA/TP-2003-212442. Hampton: NASA Langley Research Center, 2003.
11. Middendorf M., McMillan G., Calhoun G., Jones K.S. Brain-computer interfaces based on the steady-state visual-evoked response // *IEEE Transactions on Rehabilitation Engineering.* 2000. Vol. 8, No 2. P. 211–214.
12. Ng K.K., Penney T.B. Probing interval timing with scalp-recorded electroencephalography (EEG) // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 829. P. 187–207.
13. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. Руководство для врачей. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 488 с. [Zenkov L.R., Ronkin M.A. *Functional diagnostics of nervous diseases.* 5th ed. Moscow: Izdatel'stvo MEDpress-inform, 2013. 488 p.]
14. Polich J., Kok A. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review // *Biol. Psychol.* 1995. No 41. P. 103–146.
15. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. М.: Медпресс-информ, 2003. 264 с. [Gnezditsky V.V. *Evoked brain potentials in clinical practice.* Moscow: Izdatel'stvo Medpress-inform, 2003. 264 p.]
16. McCarthy G., Wood C.C., Williamson P.D., Spencer D.D. Task-dependent field potentials in human hippocampal formation // *J. Neurosci.* 1989. Vol. 9, No 12. P. 4253–4268.
17. Chennu S., Noreika V., Gueorguiev D., Blenkmann A., Kochen S., Ibbicz A., Owen A.M., Bekinschtein T.A. Expectation and attention in hierarchical auditory prediction // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33, No 27. P. 11194–11205.
18. Karlin L., Martz M.J., Brauth S.E., Mordkoff A.M. Auditory evoked potential, motor potential and reaction time // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1971. Vol. 31. P. 129–136.
19. Looren De Jong H., Kok A., Van Rooy J.C.G.M. Stimulus probably and motor response in young and old adults: An ERP study // *Biol. Psychol.* 1989. Vol. 29. P. 125–148.
20. Морозова А.В., Евтушенко С.К., Морозова Т.М. Мультифокальные вызванные потенциалы, связанные с событием, в ранней диагностике когнитивной дезинтеграции: клиничко-нейрофизиологическая трактовка // *Международный неврологический журнал.* 2012. No 3. С. 26–41. [Morozova A.V., Evtushenko S.K., Morozova T.M. Multifocal Event-Related Evoked Potentials in Early Diagnostics of Cognitive Disintegration: Clinical And Neurophysiologic Interpretation *International Neurological Journal*, 2012, No 3, pp. 26–41.]
21. Konareva I.N. Psychological Adaptation Potential of the Personality: Peculiarities of Event-Related EEG Potentials // *Neurophysiology.* 2011. Vol. 43, No 3. P. 251–257.
22. Tillman G.D., Calley C.S., Buhl V.I., Chiang H.S., Haley R.W., Hart J.Jr., Kraut M.A. Electrophysiological correlates of semantic memory retrieval in Gulf War Syndrome 2 patients // *J. Neurol. Sci.* 2017. Vol. 373. P. 66–72.

23. *Lebedeva I.S., Mitrofanov A.A., Semenova N.A., Petryaikin A.V., Agrafonov A.Y., Akhadov T.A.* Electroencephalogram and event-related potentials in the selective attention paradigm as related to the levels of some metabolites in the prefrontal cortex // *Human Physiology*. 2010. Vol. 36, No 6. P. 638–644.
24. *Vaitkevicius A., Kaubrys G., Audronyte E.* Distinctive Effect of Donepezil Treatment on P300 and N200 Subcomponents of Auditory Event-Related Evoked Potentials in Alzheimer Disease Patients // *Med. Sci. Monit*. 2015. Vol. 21. P. 1920–1927.
25. *Brown S.B., van der Wee N., van Noorden M.S., Giltay E.J., Nieuwenhuis S.* Noradrenergic and cholinergic modulation of late ERP responses to deviant stimuli // *Psychophysiology*. 2015. Vol. 52, No 12. P. 1620–1631.
26. *O'Neill J., Halgren E., Marinkovic K., Siembieda D., Refai D., Fitten L.J., Perryman K., Fisher A.* Effects of muscarinic and adrenergic agonism on auditory P300 in the macaque // *Physiol Behav*. 2000. Vol. 70, No 1–2. P. 163–170.
27. *Cintra M.T.G., Bvila R.T., Soares T.O., Cunha L.C.M., Silveira K.D., de Moraes E.N., Simas K.R., Fernandes R.B., Gonzalves D.U., de Rezende N.A., Bicalho M.A.C.* Increased N200 and P300 latencies in cognitively impaired elderly carrying ApoE ε-4 allele // *Int J. Geriatr Psychiatry*. 2017. doi: 10.1002/gps.4773.
28. *Gu L.H., Chen J., Gao L.J., Shu H., Wang Z., Liu D., Yan Y.N., Li S.J., Zhang Z.J.* The Effect of Apolipoprotein E ε4 (APOE ε4) on Visuospatial Working Memory in Healthy Elderly and Amnesic Mild Cognitive Impairment Patients: An Event-Related Potentials Study // *Front Aging Neurosci*. 2017. Vol. 9. doi.org/10.3389/fnagi.2017.00145.
29. *Duncan C.C., Summers A.C., Perla E.J., Coburn K.L., Mirsky A.F.* Evaluation of traumatic brain injury: brain potentials in diagnosis, function, and prognosis // *Int. J. Psychophysiol*. 2011. Vol. 82, No 1. P. 24–40.
30. *Hall T., Galletly C., Clark C.R., Veltmeyer M., Metzger L.J., Gilbertson M.W., Orr S.P., Pitman R.K., McFarlane A.* The relationship between Hippocampal asymmetry and working memory processing in combat-related PTSD — a monozygotic twin study // *Biol. Mood Anxiety Disord*. 2012. Vol. 2. doi: 10.1186/2045-5380-2-21.
31. *Bressler S., Goldberg H., Shinn-Cunningham B.* Sensory coding and cognitive processing of sound in Veterans with blast exposure // *Hear Res*. 2017. Vol. 349. P. 98–110.
32. *Stanford M.S., Vasterling J.J., Mathias C.W., Constans J.I., Houston R.J.* Impact of threat relevance on P3 event-related potentials in combat-related post-traumatic stress disorder // *Psychiatry Research*. 2001. Vol. 102. P. 125–137.
33. *Attias J., Bleich A., Furman V., Zinger Y.* Event-related potentials in post-traumatic stress disorder of combat origin // *Biol. Psychiatry*. 1996. Vol. 40, No 5. P. 373–381.
34. *Bleich A., Attias J., Zinger Y.* Psycho-neuro-physiological assessment of post-traumatic stress disorder using event-related potentials // *Harefuah*. 1994. Vol. 127, No 10. P. 364–368.
35. *Bleich A.V., Attias J., Furman V.* Effect of repeated visual traumatic stimuli on the event related P3 brain potential in post-traumatic stress disorder // *Int. J. Neurosci*. 1996. Vol. 85, No 1–2. P. 45–55.
36. *Tillman G.D., Green T.A., Ferree T.C., Calley C.S., Maguire M.J., Briggs R., Hart J. Jr., Haley R.W., Kraut M.A.* Impaired response inhibition in ill Gulf War veterans // *J. Neurol Sci*. 2010. Vol. 297, No 1–2. P. 1–5.
37. *Neylan T.C., Jasiukaitis P.A., Lenoci M., Scott J.C., Metzler T.J., Weiss D.S., Schoenfeld F.B., Marmar C.R.* Temporal instability of auditory and visual event-related potentials in posttraumatic stress disorder // *Biol Psychiatry*. 2003. Vol. 53, No 3. P. 216–225.
38. *Javanbakht A., Liberzon I., Amirsadri A., Gjini K., Boutros N.N.* Event-related potential studies of post-traumatic stress disorder: a critical review and synthesis // *Biol Mood Anxiety Disord*. 2011. Vol. 1, No 1. doi: 10.1186/2045-5380-1-5.
39. *Курчакова М.С., Тарабрина Н.В., Илларионова М.Д., Гришкова О.С.* Связь показателей вызванных потенциалов мозга с характеристиками посттравматического стресса у военнослужащих // *Психологический журнал*. 2009. Т. 30, No 3. С. 96–106. [Kurchakova M.S., Tarabrina N.V., Illarionov M.D., Grishkova O.S. Relationship indicators of evoked potentials of the brain with the characteristics of post-traumatic stress of the servicemen, *Psychological Journal*, 2009, Vol. 30, No 3, pp. 96–106.]
40. *Крутенкова Е.П., Есипенко Е.А., Рязанова М.К., Ходанович М.Ю.* Влияние эмоциональных изображений на решение когнитивных задач // *Вестник Томского государственного университета. Биология*. 2013. Т. 1, No 21. С. 129–145. [Krutenkova E.P., Esipenko E.A., Ryazanova M.K., Kho-

danovich M.Yu. Emotional pictures impact on cognitive tasks solving, *Bulletin of Tomsk State University. Biology*, 2013, Vol. 1, No 21, pp. 129–145.]

41. DiGangi J.A., Kujawa A., Aase D.M. Affective and cognitive correlates of PTSD: Electrocortical processing of threat and perseverative errors on the WCST in combat-related PTSD // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2017. Vol. 75. P. 63–69.

42. MacNamara A., Rabinak C.A., Kennedy A.E., Phan K.L. Convergence of fMRI and ERP measures of emotional face processing in combat-exposed U. S. military veterans // *Psychophysiology*. 2018. Vol. 55, No 2. doi: 10.1111/psyp.12988.

43. Hu S.L., Xiong W., Dai Z.Q., Zhao H.L., Feng H. Cognitive Changes during Prolonged Stay at High Altitude and Its Correlation with C-Reactive Protein // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, No 1. doi: 10.1371/journal.pone.0146290.

44. Nakata H., Miyamoto T., Ogoh S., Kakigi R., Shibasaki M. Effects of acute hypoxia on human cognitive processing: A study using ERPs and SEPs // *J. Appl Physiol*. 2017. doi: 10.1152/jappphysiol.00348.2017.

45. Jackson M.L., Croft R.J., Owens K., Pierce R.J., Kennedy G.A., Crewther D., Howard M.E. The Effect of Acute Sleep Deprivation on Visual Evoked Potentials in Professional Drivers // *Sleep*. 2008. Vol. 31, No 9. P. 1261–1269.

46. Bianco V., Di Russo F., Perri R.L., Berchicci M. Different proactive and reactive action control in fencers' and boxers' brain // *Neuroscience*. 2017. Vol. 343. P. 260–268.

47. Баранов-Крылов И.Н., Шуваев В.Т., Берлов Д.Н. Динамика вызванных потенциалов в зависимости от уровня внимания при решении зрительной задачи // *Физиология человека*. 2003. Т. 29, No 2. С. 11–17. [Baranov-Krylov I.N., Shuvaev V.T., Berlov D.N. Dynamics of evoked potentials depending on the level of attention in solving the visual problem, *Human Physiology*, 2003, Vol. 29, No 2, pp. 11–17.]

48. Баранов-Крылов И.Н., Шуваев В.Т., Астащенко А.П. Изменения вызванных потенциалов при увеличении трудности зрительного поиска у человека // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2010. Т. 96, No 4. С. 385–395. [Baranov-Krylov I.N., Shuvaev V.T., Astashenko A.P. Modification of evoked potentials by increasing visual search difficulty in humans, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2010, Vol. 96, No 4, pp. 385–395.]

49. Лазарев И.Е., Брызгалов Д.В., Осокина Е.С., Вязовцева А.А., Антоненко А.С., Архипова Е.А., Чернышев Б.В. Слуховые вызванные потенциалы при сбоях внимания // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2014. Т. 64, No 3. С. 292. [Lazarev I.E., Bryzgalov D.V., Osokina E.S., Vyazovtseva A.A., Antonenko A.S., Arkhipova E.A., Chernyshev B.V. Auditory evoked potentials in case of failures of attention, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2014, Vol. 64, No 3, p. 292.]

50. Dickson D.S., Federmeier K.D. The language of arithmetic across the hemispheres: An event-related potential investigation // *Brain Res*. 2017. Vol. 1662. P. 46–56.

51. Pedroso R.V., Fraga F.J., Аубн С., Cancela Carral J.M., Scarpari L., Santos-Galduryz R.F. Effects of physical activity on the P300 component in elderly people: a systematic review // *Psychogeriatrics*. 2017. doi: 10.1111/psyg.12242.

52. Huang W., Wu X., Hu L., Wang L., Ding Y., Qu Z. Revisiting the earliest electrophysiological correlate of familiar face recognition // *Int J. Psychophysiol*. 2017. Vol. 120. P. 42–53.

53. Иваницкий А.М., Илгюченко И.Р., Иваницкий Г.А. Избирательное внимание и память — вызванные потенциалы при конкуренции зрительных и слуховых словесных сигналов // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2003. Т. 53, No 5. С. 541–551. [Ivanitsky A.M., Pyutchuk I.R., Ivanitsky G.A. Selective attention and memory: the evoked potentials to competing visual and auditory verbal signals, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2003, Vol. 53, No 5, pp. 541–551.]

54. Zhang Y., Zhang G., Liu B. Investigation of the influence of emotions on working memory capacity using ERP and ERSP // *Neuroscience*. 2017. Vol. 357. P. 338–348.

55. Михайлова Е.С., Розенберг Е.С. Индивидуально-типологические особенности опознания лицевой эмоциональной экспрессии и вызванные потенциалы мозга человека // *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2006. Т. 56, No 4. С. 481–490. [Mikhailova E.S., Rosenberg E.S. Individual-typological features of recognition of facial emotional expression and evoked potentials of the human brain, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2006, Vol. 56, No 4, pp. 481–490.]

56. Рева Н.В., Павлов С.В., Коренек В.В., Локтев К.В., Тумялис А.В., Брак И.В., Афтанас Л.И. Регуляция положительных и отрицательных эмоций у человека: исследование вызванных потенциалов головного мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015. Т. 101,

No 1. С. 11–122. [Reva N.V., Pavlov S.V., Korenek V.V., Loktev K.V., Tumialis A.V., Brak I.V., Aftanas L.I. The regulation of negative and positive emotions during picture viewing: an ERP study, *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 2015, Vol. 101, No 1, pp. 114–122.].

57. Rossi V., Vanlessen N., Bayer M., Grass A., Pourtois G., Schacht A. Motivational Salience Modulates Early Visual Cortex Responses across Task Sets // *J. Cogn. Neurosci.* 2017. Vol. 29, No 6. P. 968–979.

58. Степанян А.Ю., Григорян В.Г., Агабабян А.Р., Аракелян А.Н., Арутюнян Н.Д., Степанян Л.С. Локализация фокуса компонента N200 вызванных потенциалов коры головного мозга при выполнении лабиринтной задачи // *Физиология человека.* 2006. Т. 32, No 5. С. 47–52. [Stepanyan A.Y., Grigoryan V.G., Agababyan A.R., Arakelyan A.N., Arutyunyan N.D., Stepanyan L.S. Localization of the focus of the component N200 of the evoked potentials of the cerebral cortex during the performance of the labyrinth problem, *Human Physiology*, 2006, Vol. 32, No. 5, pp. 47–52.].

59. Чернышев Б.В., Рамендик Д.М., Чернышева Е.Г., Безсонова В.Е., Зинченко В.П. Особенности проявления темперамента и его связи со слуховыми вызванными потенциалами // *Психология. Журнал высшей школы экономики.* 2010. Т. 7, No 3. С. 23–38. [Chernyshev B.V., Ramendik D.M., Chernysheva E.G., Bezsonova V.E., Zinchenko V.P. Features of manifestation of temperament and its connection with auditory evoked potentials, *Psychology. Journal of Higher School of Economics*, 2010, Vol. 7, No. 3, pp. 23–38.].

Поступила в редакцию: 06.03.2018 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) Военного учебно-научного центра Военно-морского флота Военно-морской академии 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 Института 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) Военного учебно-научного центра Военно-морского флота Военно-морской академии 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-морской академии им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова, 197045, Санкт-Петербург, Ушаковская набережная, д. 17/1; e-mail: arhimuk@mail.ru;

Сысоев Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой военной психофизиологии Военно-медицинской академии 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) Военного учебно-научного центра Военно-морского флота Военно-морской академии им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова; 197045, Санкт-Петербург, Ушаковская набережная, д. 17/1; e-mail: piorrovuncvmf@mail.ru.

УДК 616.895.8(616-003.36)

ХАРАКТЕРИСТИКА СРЕДОВЫХ ПАТОПЛАСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ ШИЗОФРЕНИИ

Член-корреспондент РАН А.Г. Софронов, В.Э. Пашковский, А.Е. Добровольская, И.Д. Федоровский
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

FEATURE OF PATHOPLASTIC ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE CLINICAL PICTURE OF SCHIZOPHRENIA

Corresponding member of the Russian Academy of Sciences A.G. Sofronov, V.E. Pashkovskiy,
A.E. Dobrovolskaya, I.D. Fedorovskiy
FSBEI HE "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" Ministry of Health of
the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018 г.

В обзоре представлены и проанализированы данные литературы о влиянии средовых патопластических факторов на течение шизофренического процесса. Одним из наиболее перспективных направлений является изучение социальных факторов. Их взаимодействие с биологическими и психологическими особенностями больных отражается на характере психопатологических проявлений и их динамике. Социальное функционирование зависит также от социально-экономических изменений. Ряд авторов приходят к выводу, что значительная часть диспансерного контингента психически больных обнаруживает недостатки социального функционирования практически во всех сферах жизни: трудовой, семейной, материально-бытовой, социальных контактах. В обзоре показано, что лучшее личное и социальное функционирование наблюдалось у пациентов, у которых была поддержка семьи, постоянная занятость, отсутствие других членов семьи с психическими расстройствами, лечение в дневном стационаре. Вместе с тем, многие вопросы остаются недостаточно проясненными. В частности, это касается соотношения психосоциальных показателей в различных сферах жизнедеятельности, особенностей социального функционирования у больных с редкими госпитализациями и гендерных особенностей. Эти вопросы и определяют траекторию дальнейших исследований.

Ключевые слова: шизофрения, патопластические факторы, социальное функционирование.

The review presents and analyzes literature data on the influence of environmental pathoplastic factors on the course of the schizophrenic process. One of the most promising areas is the study of social factors. Their interaction with the biological and psychological characteristics of patients is reflected on the nature of psychopathological manifestations and their dynamics. Social functioning also depends on socio-economic changes. A number of authors come to the conclusion that a significant part of the dispensary contingent of mentally ill persons reveals shortcomings of social functioning practically in all spheres of life: labor, family, material and household, as well as social contacts. The review shows that the best personal and social functioning was observed in patients who had family support, permanent employment, the absence of other family members with mental disorders, and treatment in a day hospital. At the same time, many questions remain insufficiently clarified. In particular, this relates to the correlation of psychosocial indicators in various spheres of life activity, features of social functioning at patients with rare hospitalizations and gender peculiarities. These questions determine the trajectory of further research.

Key words: schizophrenia, pathoplastic factors, social functioning.

Шизофрения — хроническое психическое заболевание, при котором средовые патопластические факторы являются важнейшими характеристиками состояния больных. Функциональный дефицит больных шизофренией все шире исследуется в различных странах и привлекает внимание

Количество госпитализаций как фактор, влияющий на социальное функционирование, не всегда обусловлен клиническими факторами. Наряду со стационарными, обусловленными развитием очередного приступа или эскалацией болезни, в случаях частых госпитализаций по мере увеличения числа поступлений все большую роль играет формирование зависимости от стационарной психиатрической помощи, когда больной госпитализируется для решения любых проблем, в том числе и не связанных со значительным ухудшением состояния его здоровья [66]. По данным Е.А. Васильевой [67], тяжесть клинической картины обуславливает госпитализацию только в 37,77% случаев. В других случаях поводом для госпитализации явились социальные (26,52%) и организационные (35,71%) причины.

Улучшению социально-демографических показателей больных шизофренией способствует оптимальная организация лечебного процесса. Влияние медикаментозной терапии на социальное функционирование неоднозначно. Объективные показатели социального функционирования и субъективные показатели качества жизни больных шизофренией при проведении поддерживающей психофармакотерапии могут иметь положительную, отрицательную, «волнообразную»

динамику или практически не меняться [68]. Одни авторы придают особое значение комплексной психосоциальной работе на участке диспансера [69], другие считают, что тесная функциональная связь амбулаторных и стационарных психиатрических учреждений позволяет осуществлять непрерывное наблюдение за больными и их лечением при переходе пациента из одного звена службы, что способствует соблюдению больными режима терапии, лучшему комплаенсу и, в конечном счете, определяет успешные результаты лечения [70].

Таким образом, изучение средовых патопластических факторов больных шизофренией и разработка парадигмы «социальное функционирование» в психиатрической литературе носит скорее экстенсивный, чем интенсивный характер, и содержит много аспектов. Вместе с тем, многие вопросы остаются недостаточно проясненными. В частности, это касается соотношения психосоциальных показателей в различных сферах жизнедеятельности, особенностей социального функционирования у больных с редкими госпитализациями и гендерных особенностей. Эти вопросы и определяют траекторию дальнейших исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 17-29-02173).

Литература

1. Lammer E., Klingelhufer D., Bendels M.H.K. Development of the global schizophrenia research under epidemiological and socio-economic influences. *Schizophr. Res.* 2018 Apr 8. pii: S0920-9964(18)30191-9.
2. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Шашкова Н.Г. Социальное функционирование и качество жизни психически больных // *Социальная и клиническая психиатрия* 1994. No 4. С. 38–45. [Gurovich I.Ia., Shmukler A.B., Shashkova N.G. Social functioning and quality of life of mentally ill people, *Social and clinical psychiatry*. 1994. No 4. pp. 38–45].
3. Гурович И.Я., Пансеев О.О. Дифференциация подходов к изучению нарушений социального функционирования у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и инструментарий для его оценки // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2015. Т. 25, No 2. С. 9–18. [Gurovich I.Ia., Papsuev O.O. Differentiation of approaches towards evaluation of impaired social functioning in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders, and the appropriate instruments, *Social and clinical psychiatry*. 2015. Vol. 25, No 2. pp. 9–18].
4. Воловик В.М. О приспособляемости больных шизофренией // *Реабилитация больных психозами*. Л.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 1981. С. 62–71. [Volovik V.M. On the adaptability of patients with schizophrenia, *Rehabilitation of patients with psychosis*. Leningrad, 1981. pp. 62–71].
5. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Бурковский Г.В., Аристова Т.А., Бутوما В.Г. Функциональный диагноз в психиатрии. СПб.: СпецЛит, 2013. 231 с. [Kotsiubinskii A.P., Sheinina N.S., Burkovskii G.V., Aristova T.A., Butoma V.G. *Functional diagnosis in psychiatry*. St. Petersburg: SpetsLit, 2013. 231 p.].
6. Koike S., Yamaguchi S., Ojio Y., Ando S. Social distance toward people with schizophrenia is associated with favorable understanding and negative stereotype. *Psychiatry Res.* 2018. Vol. 261. P. 264–268.
7. Degan A., Baker S., Edge D., Nottidge W., Noke M., Press C.J., Husain N., Rathod S., Drake R.J. The nature and efficacy of culturally-adapted psychosocial interventions for schizophrenia: a systematic review and meta-analysis // *Psychol. Med.* 2018. Vol. 48, No 5. P. 714–727.
8. Мухаметшина Э.Ф. Социально-средовая адаптация и качество жизни больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // *Российский психиатрический журнал*. 2008. No 4.

С. 70–73. [Mukhametshina Z.F. Social and environmental adaptation and quality of life of patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders, *Russian journal of psychiatry*. 2008. No 4. pp. 70–73].

9. Кирьянова Е.М., Сальникова Л.И. Социальное функционирование и качество жизни психически больных — важнейший показатель эффективности психиатрической помощи // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, № 3. С. 73–75. [Kir'ianova E.M., Sal'nikova L.I. Psychiatric patient's social functioning and quality of life as an important indicator of mental health care effectiveness, *Social and clinical psychiatry*. 2010. Vol. 20, No 3. pp. 73–75].

10. Лобко А.Н., Софронов А.Г., Пашковский В.Э., Савельев А.П. Клинические и социальные оценки больных шизофренией, лечившихся в психиатрическом стационаре (сравнительное исследование) // Психическое здоровье. 2013. No 11. С. 24–31. [Lobko A.N., Sofronov A.G., Pashkovskii V.E., Savel'ev A.P. Clinical and social assessments of patients with schizophrenia, treated in a psychiatric hospital (comparative study), *The russian mental health*. 2013. No 11. pp. 24–31].

11. Прибытков А.А. Нарушения социального функционирования больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. 2012. Т. 22, № 4. С. 27–29. [Pribytkov A.A. Disturbed social functioning in schizophrenic patients, *Social and clinical psychiatry*. 2012. Vol. 22, No 4. pp. 27–29].

12. Пансуйев О.О., Шевченко В.А., Семенчук Л.И., Суслов С.Е. Клинико-социальные характеристики больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2007. Т. 17, № 3. С. 5–9. [Papsuev O.O., Shevchenko V.A., Semenchuk L.I., Suslov S.E. Clinical and social characteristics of patients with disability due to schizophrenia and schizophrenia-spectrum disorders, *Social and clinical psychiatry*. 2007. Vol. 17, No 3. pp. 5–9].

13. Szkulciecka-Dębek M., Miernik K., Stelmachowski J., Jakovljević M., Jukić V., Adamsoo K., Janno S., Bitter I., Tolna J., Jarema M., Jankovic S., Pecanak J., Vavrusova L., Tavčar R., Walczak J., Talbot D., Augustyńska J. Schizophrenia causes significant burden to patients' and caregivers' lives // *Psychiatr. Danub.* 2016. Vol. 28, No 2. P. 104–110.

14. Rasmus P., Nowaczyńska E., Stetkiewicz-Lewandowicz A., Rasmus A., Sobyw T. Social exclusion and discrimination of chronically mentally ill people in the Lodz region // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2013. Vol. 35 (209). P. 272–278.

15. Демчева Н.К., Король И.С. Качество жизни и клинико-динамическая характеристика психических расстройств у инвалидов-больных параноидной шизофренией // Психическое здоровье. 2010. No 2. С. 17–24. [Demcheva N.K., Korol' I.S. Quality of life and clinical and dynamic characteristics of mental disorders in disabled patients with paranoid schizophrenia, *The russian mental health*. 2010. No 2. pp. 17–24].

16. Мальцева Е.А., Злоказова М.В., Соловьев А.Г. Особенности качества жизни и социальной адаптации у больных шизофренией молодого возраста // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2013. No 1. с. 14–20. [Mal'tseva E.A., Zlokazova M.V., Solov'ev A.G. Features of quality of life and social adaptation in patients with schizophrenia of young age, *Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2013, No 1. pp. 14–20].

17. Gould F., Bowie C.R., Harvey P.D. The influence of demographic factors on functional capacity and everyday functional outcomes in schizophrenia // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2012. Vol. 34, No 5. pp. 467–475.

18. Захаров Н.Б. Показатели повторных госпитализаций у женщин, больных параноидной формой шизофрении с различными типами приспособительного поведения // Бехтеревские чтения: сб. науч. тр. СПб.; Киров. 2003. С. 161–169. [Zakharov N.B. The rates of repeated hospitalizations in women with paranoid schizophrenia with various types of adaptive behavior, *Bekhterev's readings. Collection of scientific papers*. St. Petersburg; Kirov, 2003. pp. 161–169].

19. Petkari E., Mayoral F., Moreno-Kybster B. Gender matters in schizophrenia-spectrum disorders: Results from a healthcare users epidemiological study in Malaga, Spain // *Compr. Psychiatry*. 2017. Vol. 72. P. 136–143.

20. Gyrna K., Rybakowski J. Social functioning of patients with schizophrenia: a follow-up study // *Psychiatr. Pol.* 1995. Vol. 29, No 5. P. 619–629.

21. Thara R., Kamath S. Women and schizophrenia // *Indian J Psychiatry*. 2015. Vol. 57, Suppl. 2. P. 246–251.

22. Vargas G., Strassnig M., Sabbag S., Gould F., Durand D., Stone L., Patterson T.L., Harvey P.D. The course of vocational functioning in patients with schizophrenia: Re-examining social drift // *Schizophr. Res. Cogn.* 2014, No 1 (1). e41–e46.

23. Weiser M., Werbeloff N., Vishna T., Yoffe R., Lubin G., Shmushkevitch M., Davidson M. Elaboration on immigration and risk for schizophrenia // *Psychol. Med.* 2008. Vol. 38, No 8. P. 1113–1119.
24. Schäfer I., Fisher H.L. Childhood trauma and psychosis — what is the evidence? // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2011. Vol. 13, No 3. P. 360–365.
25. Ren Z., Wang H., Feng B., Gu C., Ma Y., Chen H., Li B., Liu L. An exploratory cross-sectional study on the impact of education on perception of stigma by Chinese patients with schizophrenia // *BMC Health Serv. Res.* 2016. Vol. 16, No 1. P. 210.
26. Мелехов Д.Е. Клинические основы прогноза трудоспособности при шизофрении. М.: Медгиз, 1963. 198 с. [Melekhov D.E. *Clinical bases of the forecast of working capacity at a schizophrenia.* Moscow, Medgiz, 1963. 198 p.]
27. Гаврилова Е.К., Шевченко В.А., Загиев В.В., Шмуклер А.Б. Клинико-социальные характеристики больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра и задачи по их психосоциальной терапии и реабилитации // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2006. Т. 16, No 4. С. 10–14. [Gavrilova E.K., Shevchenko V.A., Zagiev V.V., Shmukler A.B. Clinical and social characteristics of patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: goals in psychosocial therapy and rehabilitation, *Social and clinical psychiatry.* 2006. Vol. 16, No 4. pp. 10–14].
28. Штаньков С.И. Рыкова В.Л. Медико-социальные аспекты оказания помощи больным шизофренией // *Фундаментальные исследования.* 2013. No 3 (часть 2). С. 411–414. [Shtan'kov S.I. Rykova V.L. Medico-social aspects of helping patients with schizophrenia, *Fundamental research.* 2013, No 3 (part 2). pp. 411–414].
29. Cybula-Fujiwara A., Merez-Kot D., Walusiak-Skorupa J., Marcinkiewicz A., Wiszniewska M. Employees with mental illness — possibilities and barriers in professional activity // *Med. Pr.* 2015. Vol. 66, No 1. P. 57–69.
30. Marwaha S., Johnson S., Bebbington P., Stafford M., Angermeyer M.C., Brugha T., Azorin J.M., Kilian R., Hansen K., Toumi M. Rates and correlates of employment in people with schizophrenia in the UK, France and Germany // *Br. J. Psychiatry.* 2007. Vol. 191. P. 30–37.
31. Carmona V.R., Gymez-Benito J., Huedo-Medina T.B., Rojo J.E. Employment outcomes for people with schizophrenia spectrum disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Int. J. Occup. Med. Environ Health.* 2017. Vol. 30, No 3. P. 345–366.
32. Cai C., Yu L. Quality of Life in Patients With Schizophrenia in China: Relationships Among Demographic Characteristics, Psychosocial Variables, and Symptom Severity // *J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv.* 2017. Vol. 55, No 8. P. 48–54.
33. Dziwota E., Stepulak M.Z., Włoszczak-Szubzda A., Olajossy M. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia // *Ann. Agric. Environ. Med.* 2018. Vol. 25, No 1. P. 50–55.
34. Ema Komala E.P., Anna Keliat B., Yulia Wardani I. Acceptance and commitment therapy and family psycho education for clients with schizophrenia // *Enferm. Clin.* 2018. Suppl. 1. P. 88–93.
35. Khoirunnisa M.L., Syuhaimie Hamid A.Y., Catharina Daulima N.H. Family experiences in communicating with family members experiencing social isolation after hospitalization // *Enferm. Clin.* 2018. Suppl. 1. P. 116–121.
36. Chen Y., Lam C.S., Deng H., Corrigan P.W., Yau E. Family Decision Making and Self-Determination Among Consumers With Schizophrenia in China: Cross-Cultural Implications // *Psychiatr. Serv.* 2018. Vol. 69, No 4. P. 462–468.
37. Arsova Hadzi-Angelkowska S., Pejaska-Gerazova V., Novotni A., Isjanovski V. Personal and social functioning in patients with schizophrenia // *Prilozi.* 2010. Vol. 31, No 2. P. 209–221.
38. Зверева Н.В., Рощина И.Ф. Проблемы семьи в контексте клинической психологии // *Клиническая и специальная психология // Научный электронный журнал.* 2012. No 1. С. 31–38. URL: DOI: <http://dx.doi.org/10.17759/cpse> (дата обращения 25.04.2018). [Zvereva N.V., Roschina I.F. Family problems within the context of clinical psychology [Electronic resource], *Clinical Psychology and Special Education.* 2012. Vol. 1, No 1. P. 31–38. URL: DOI: <http://dx.doi.org/10.17759/cpse> (date of circulation: 25.04.2018).
39. Гуткевич Е.В., Семке В.Я., Семке А.В. Семья психически больного в системе социальных координат (российские исследования). Семейно-генетический кризис // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2011. Т. 64, No 1. С. 71–76. [Gutkevich E.V., Semke V.Ya., Semke A.V. Family of the

mentally ill in the system of social coordinates (Russian studies). Family-genetic crisis, *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2011. Vol. 64, No 1. pp. 71–76].

40. Jungbauer J., Stelling K., Dietrich S., Angermeyer M.C. Schizophrenia: problems of separation in families // *J. Adv. Nurs*. 2004. Vol. 47, No 6. P. 605–613.

41. Pharoah F., Mari J., Rathbone J., Wong W. Family intervention for schizophrenia // *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2010. Dec. 8, No 12. CD000088.

42. Stirling J. Schizophrenia and expressed emotion // *Perspect. Psychiatr. Care*. 1994. Vol. 30, No 2. P. 20–25.

43. Vaughn C.E., Snyder K.S., Jones S., Freeman W.B., Falloon I.R. Family factors in schizophrenic relapse. Replication in California of British research on expressed emotion // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1984. Vol. 41, No 12. P. 1169–1177.

44. Barrowclough C., Tarrier N. Social functioning in schizophrenic patients. I. The effects of expressed emotion and family intervention // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 1990. Vol. 25, No 3. P. 125–129.

45. Mavreas V.G., Tomaras V., Karydi V., Economou M., Stefanis C.N. Expressed Emotion in families of chronic schizophrenics and its association with clinical measures // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 1992. Vol. 27, No 1. P. 4–9.

46. King S., Dixon M.J. Expressed emotion, family dynamics and symptom severity in a predictive model of social adjustment for schizophrenic young adults // *Schizophr. Res.* 1995. Vol. 14, No 2. P. 121–132.

47. Platman S.R. Family caretaking and expressed emotion: an evaluation // *Hosp. Community Psychiatry*. 1983. Vol. 34, No 10. P. 921–925.

48. Lefley H.P. Expressed emotion: conceptual, clinical, and social policy issues // *Hosp. Community Psychiatry*. 1992. Vol. 43, No 6. P. 591–598.

49. Itakura M., Pu S., Ohdachi H., Matsumura H., Yokoyama K., Nagata I., Iwata M., Kaneko K. Association between social functioning and prefrontal cortex function during a verbal fluency task in schizophrenia: A near-infrared spectroscopic study // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 71, No 11. P. 769–779.

50. Krakauer K., Ebdrup B.H., Glenthøj B.Y., Raghava J.M., Nordholm D., Randers L., Rostrup E., Nordentoft M. Patterns of white matter microstructure in individuals at ultra-high-risk for psychosis: associations to level of functioning and clinical symptoms // *Psychol. Med.* 2017. Vol. 47, No 15. P. 2689–2707

51. Siu C.O., Harvey P.D., Agid O., Wayne M., Brambilla C., Choi W.K., Remington G. Insight and subjective measures of quality of life in chronic schizophrenia // *Schizophr. Res. Cogn.* 2015. No 2 (3). P. 127–132.

52. Valaparla V.L., Nehra R., Mehta U.M., Thirthalli J., Grover S. Social cognition of patients with schizophrenia across the phases of illness — A longitudinal study // *Schizophr. Res.* 2017. Vol. 190. P. 150–159.

53. Гирич Я.П., Мыльникова Н.В., Сумароков А.А. «Большие» социальные теории при изучении проблемы шизофрении // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2005. No 4. С. 30–32. [Girich Ya.P., Mylnikova N.V., Sumarokov A.A. «Major» social theories in study of the problem of schizophrenia, *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2005, No 4. pp. 30–32].

54. Костюк Г.П., Бурьгина Л.А., Масякин А.В., Голубев С.А. Анализ сплошной когорты пациентов с впервые в жизни верифицированным диагнозом «шизофрения» // *Психическое здоровье*. 2017. No 9. С. 18–28. [Kostiuk G.P., Burygina L.A., Masiakin A.V., Golubev S.A. Analysis of a non-selective cohort of patients with newly diagnosed schizophrenia, *The russian mental health*. 2017, No 9. pp. 18–28].

55. Jaracz K., Gyrna K., Kiejda J., Grabowska-Fudala B., Jaracz J., Suwalska A., Rybakowski J.K. Psychosocial functioning in relation to symptomatic remission: A longitudinal study of first episode schizophrenia // *Eur. Psychiatry*. 2015. Vol. 30, No 8. P. 907–913.

56. Gyrna K., Jaracz K., Jaracz J., Kiejda J., Grabowska-Fudala B., Rybakowski J. Social functioning and quality of life in schizophrenia patients — relationship with symptomatic remission and duration of illness // *Psychiatr Pol.* 2014. Vol. 48, No 2. P. 277–288.

57. Добровольская А.Е., Софронов А.Г., Паиковский В.Э. Некоторые социально-демографические и клинично-динамические показатели больных шизофренией, отягощённой злоупотреблением психоактивными веществами // *Наркология*. 2012. Т. 122, No 2. С. 50–53. [Dobrovolskaia A.E., Sofronov A.G., Pashkovskii V.E. Some socio-demographic, clinical and dynamic performance of patients with schizophrenia burdened with substance abuse, *Narcology*. 2012. Vol. 122, No 2. pp. 50–53].

58. Рукина Н.Ю., Макушкина О.А. Динамика клинических и социально-адаптационных характеристик больных шизофренией (профилактический аспект // Психическое здоровье. 2013. No 11. С. 51–56. [Rukina N.Iu., Makushkina O.A. Dynamics of clinical, social and adaptive characteristics of the patients with schizophrenia (preventive aspect), *The russian mental health*. 2013. No 11. pp. 51–56].
59. Бойко Е.О. Качество жизни и социальное функционирование как критерий эффективности терапии // Вопросы наркологии. 2008. No 5. С. 58–65. [Boiko E.O. Quality of life and social functioning as a measure of the effectiveness of therapy, *Journal of addiction problems*. 2008, No 5. pp. 58–65].
60. Алсаков А.А. Больные шизофренией и расстройствами шизофренического спектра с частыми госпитализациями: фармакоэкономический аспект противорецидивной терапии депонированными формами нейролептиков // Аффективные и шизоаффективные расстройства: материалы российской конференции. М., 2003. С. 252–253. [Alsakov A.A. Patients with schizophrenia and schizophrenic disorders with frequent hospitalizations: the pharmacoeconomic aspect of anti-relapse therapy with the deposited forms of neuroleptics, *Affective and schizoaffective disorders. Materials of the Russian Conference*. Moscow, 2003. pp. 252–253].
61. Кирьянова Е.М., Ткачев Д.Ю. Проблема сверхчастых госпитализаций у больных, страдающих шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (клинико-социальные особенности и возможные пути преодоления) // Социальная и клиническая психиатрия. 2008. Т. 18, No 3. С. 56–60. [Kir'ianova E.M., Tkachev D.Iu. The problem of ultra-frequent hospitalizations in patients with schizophrenia and schizophrenic disorders (clinical and social characteristics and possible ways of overcoming), *Social and clinical psychiatry*. 2008. Vol. 18, No 3. pp. 56–60].
62. Ткачев Д.Ю., Кирьянова Е.М. Этап сверхчастых госпитализаций у больных, страдающих шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (роль клинико-психопатологических и социальных факторов) // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. Т. 20, No 2. С. 19–25. [Tkachev D.Iu., Kir'ianova E.M. The stage of «too frequent hospitalizations» in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders (role of clinical-psychopathological and social factors), *Social and clinical psychiatry*. 2010. Vol. 20, No 2. pp. 19–25].
63. Давыдов К.В. Опыт поддерживающей терапии клопиксолом депо больных шизофренией с длительной госпитализацией в анамнезе // Социальная и клиническая психиатрия. 2003. No 4. С. 80–81. [Davydov K.V. The experience of maintenance therapy with clopixol depot in patients with schizophrenia with a long history of hospitalization, *Social and clinical psychiatry*. 2003, No 4. pp. 80–81].
64. Султанов М. Качество жизни и социальное функционирование больных шизофренией с длительными сроками госпитализации // Российский психиатрический журнал. 2005. No 3. С. 24–26. [Sultanov M. Quality of life and social functioning of patients with schizophrenia with long periods of hospitalization, *Russian journal of psychiatry*. 2005, No 3. pp. 24–26].
65. Бекенева Л.В., Балашов П.П. Клиникодинамическая характеристика исходов параноидной шизофрении // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2012. Т. 74, No 5. С. 17–20. [Bekeneva L.V., Balashov P.P. Clinical and dynamic characteristics of paranoid schizophrenia outcomes, *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2012. Vol. 74, No 5. pp. 17–20].
66. Долгов С.А. Попытка эпидемиологического изучения группы больных с частыми госпитализациями // Социальная и клиническая психиатрия. 1994. No 1. С. 80–86. [Dolgov S.A. An attempt of epidemiological study of a group of patients with frequent hospitalizations, *Social and clinical psychiatry*. 1994, No 1. pp. 80–86].
67. Васильева Е.А. Больные шизофренией с высокой обращаемостью за медицинской помощью, не обусловленной клиническими показаниями. Сообщение 1. Социальная и клиническая психиатрия. 2006. Т. 16, No 2. С. 15–20. [Vasil'eva E.A. Schizophrenic patients who seek psychiatric care irrespective of clinical indications. Paper 1, *Social and clinical psychiatry*. 2006. Vol. 16, No 2. pp. 15–20].
68. Масловский С.Ю. Измерение качества жизни больных шизофренией при проведении поддерживающей терапии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2009. No 3. С. 29–32 [Maslovskii S.Iu. Measuring the quality of life of schizophrenic patients with maintenance therapy, *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2009, No 3. pp. 29–32].
69. Чуканова Е.К. Эффективность комплексной психосоциальной помощи больным шизофренией и расстройствами шизофренического спектра на базе психоневрологического диспансера. Социальная и клиническая психиатрия. 2014. Т. 24, No 1. С. 21–27. [Chukanova E.K. Effectiveness of comprehensive

psyhosocial interventions for patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in a psychoneurological dispensary, *Social and clinical psychiatry*. 2014. Vol. 24, No 1. pp. 21–27].

70. Спикина А.А., Парфенов Ю.А., Отмахов А.П., Лиманкин О.В. Оценка эффективности ведения больных параноидной шизофренией в стационарном и амбулаторном звене // Социальная и клиническая психиатрия. 2016. Т. 26, № 1. С. 32–37 [Spikina A.A., Parfenov Ju.A., Otmakhov A.P., Limankin O.V. Evaluation of the management effectiveness of patients with paranoid schizophrenia in inpatient and outpatient setting, *Social and clinical psychiatry*. 2016. Vol. 26, No 1. pp. 32–37].

Поступила в редакцию: 03.03.2018 г.

Контакт: Софронов Александр Генрихович, alex-sofronov@yandex.ru

Сведения об авторах:

Софронов Александр Генрихович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный психиатр и нарколог Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, главный врач СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница No 3 им. И.И. Скворцова-Степанова», заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: alex-sofronov@yandex.ru;

Пашковский Владимир Эдуардович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: pashvladimir@yandex.ru;

Добровольская Алла Евгеньевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница No 3 им. И.И. Скворцова-Степанова», доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: alla.dobrovolskaya@szgmu.ru;

Федоровский Игорь Дмитриевич — аспирант кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; e-mail: fedorovskij@bk.ru.

УДК 616-085:681.5:612.014.421.7:616.89-008.454

ПРОТОКОЛЫ ЭЭГ-ОБРАТНОЙ СВЯЗИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Т.Ф. Шамаева

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

PROTOCOLS OF NEUROFEEDBACK IN TREATMENT OF PATIENTS SUFFERING WITH DEPRESSIVE DISORDERS

T.F. Shamaeva

FSBSI «Institute of Experimental Medicine», St. Petersburg, Russia

© Т.Ф. Шамаева, 2018 г.

Депрессия является одним из наиболее распространенных аффективных расстройств и главной психологической проблемой современного общества. В качестве традиционного лечения депрессивных расстройств в медицине применяются методы фармакотерапии и психотерапии. Однако, несмотря на значительный прогресс в области понимания нейрофизиологических механизмов развития депрессии, существует проблема резистентности к лекарственным препаратам. Одним из альтернативных методов терапии является метод ЭЭГ-обратной связи, который позволяет включить способность мозга к саморегуляции с помощью ежесекундной обратной связи об изменениях биоэлектрической активности в виде аудио- и видеоинформации. В статье рассмотрены основные протоколы метода ЭЭГ-обратной связи для лечения депрессивных расстройств и даны рекомендации для усовершенствования и повышения эффективности данного метода, который позволит ускорить процессы реабилитации пациентов с депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: метод биологической обратной связи, протокол ЭЭГ-обратной связи, лечение депрессивных расстройств.

Depression is one of the most common affective disorders, and it is the main psychological problem of modern society. Pharmacotherapy and psychotherapy methods are used in medicine as traditional treatment of depressive disorders. However, there is a therapeutic problem of drug resistance, despite the significant progress in understanding neurophysiological mechanisms of depression progression. The neurofeedback is one of alternative therapeutic methods, which makes it possible to activate the ability of self-regulation of the brain by means of every second feedback about changes of bioelectrical activity given in the form of audio and video information. In the article main protocols of neurofeedback method in treatment of patients with depressive disorders are considered and recommendations are given for modernization and improving the efficacy of this method which will make it possible to accelerate processes of rehabilitation of patients suffering with depressive disorders.

Key words: neurofeedback, protocol of neurofeedback, treatment of depressive disorders.

Введение. Известно, что метод биологической обратной связи позволяет измерять и передавать человеку информацию о состоянии определенных физиологических процессов, определяющих частоту сердечных сокращений, температуру кожи, напряженность мускулатуры, а также функциональную активность мозга [1]. Благодаря биологической обратной связи человек может научиться сознательно контролировать эти функции [2–6]. В настоящее время метод биологической обратной связи активно применяется в лечении таких заболеваний, как эпилепсия [7], аутизм [8], синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [9], посттравматическое стрессовое расстройство

(ПТСР) [10], депрессивные расстройства [11], тревожные и другие аффективные расстройства [12].

Из-за большого количества несогласованных данных научных исследований по биообратной связи, оставалось неясным, в каких случаях использование данной методики считать эффективным. Для устранения подобных разногласий Ассоциация Прикладной Психофизиологии и Биологической обратной связи (на английском ААРВ)¹ США, штат Колорадо, разработала пять уровней оценки эффективности биообратной связи.

¹ Association for Applied Psychophysiology and Biofeedback.

и тревога, также повышаются самооценка и внимание [43]. Основываясь на полученных результатах, Cheon и соавт. оценили эффективность использования бета-протокола совместно с альфа-тета протоколом у пациентов с большим депрессивным расстройством. В исследовании приняли участие 20 пациентов, сеансы проводились 2–3 раза в неделю в течение 8 недель. Длительность обучения по каждому протоколу составила 30 минут. Выявлено, что у пациентов отмечается значимое снижение тяжести заболевания, депрессивных симптомов, симптомов тревоги. Авторы предполагают, что бета-тренинг направлен на снижение депрессивных симптомов, в то время как альфа-тета протокол помогает снизить тревогу [44].

Основной недостаток большинства рассмотренных исследований заключается в том, что они являются пилотными, с предварительным анализом и включают небольшое количество участников в исследования, что ограничивает возможность обобщения полученных результатов. Необходимо проведение рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с большим количеством участников и альтернативной терапией для подтверждения эффективности ЭЭГ-обратной связи.

Разнообразие протоколов ЭЭГ-обратной связи, применяемых в качестве терапевтической методики при депрессивных расстройствах, и их возможная эффективность обусловлены некоторыми факторами, которые необходимо учитывать в дальнейших исследованиях.

Во-первых, количество участников исследования должно быть не менее 30 пациентов с одинаковым диагнозом, а также в исследование необходимо включать контрольную группу для оценки динамики эффективности метода ЭЭГ-обратной связи.

Во-вторых, количество, регулярность и продолжительность сеансов ЭЭГ-обратной связи должны быть четко регламентированы и соблюдаться во всех исследованиях. Согласно литературным данным количество сеансов ЭЭГ-обратной связи варьируется от 5 до 40 при лечении депрессии.

Поскольку метод ЭЭГ-обратной связи основан на нейропластичности мозга, с нашей точки зрения, чтобы добиться эффективности и стабильного результата, необходимо проводить не менее 10–15 сеансов с регулярностью 2–3 раза в неделю.

В-третьих, для повышения специфичности и качества клинических данных необходимо учитывать не только диагноз основного заболевания, но и сопутствующую симптоматику, патогенез и тяжесть депрессивного расстройства, медикаментозное лечение, и гендерный фактор. Известно, что при приеме транквилизаторов (например, феназепам), которые часто назначают в начале лечения депрессии для снятия тревожного компонента, у пациентов отмечается перестройка биоэлектрической активности мозга в виде увеличения мощности в бета-2-диапазоне, а также увеличение когерентности в бета-2 и гамма-диапазонах, преимущественно во фронтальных и передне-височных областях [45, 46]. Выявлено, что гендерный фактор играет немаловажную роль в работе центральной нервной системы, поскольку у женщин индекс и средние спектры бета-нижнего и бета-верхнего ритмов выше, чем у мужчин [47]. Также при биполярном расстройстве отмечается увеличение значений ЭЭГ-активности в левой лобной коре, а при униполярной депрессии — наоборот снижение ЭЭГ-активности в той же области [48].

Выполнение основных рекомендаций при планировании клинических исследований, включающих в себя проведение сеансов ЭЭГ-обратной связи для лечения пациентов с депрессивных расстройств, позволит значительно повысить достоверность и качество полученных результатов. Создание новых протоколов ЭЭГ-обратной связи с учетом электрофизиологических нарушений функционального состояния головного мозга депрессивных расстройств окажет положительное влияние на качество оказания терапевтической помощи и ускорит процессы реабилитации пациентов.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда содействия инновациям.

Литература

1. Хессет Дж. Введение в психологию. М.: Мир, 1981. С. 175–189. [Khesset J. *Introduction to psychology*. Moscow: World, 1981. P. 175–189].
2. Nestoriuc Y., Martin A. Efficacy of biofeedback for migraine: a meta-analysis // *Pain*. 2007. Vol. 128. P. 111–127.
3. Yucha C., Clark L., Smith M., Uris P., La Fleur B., Duval S. The Effect of Biofeedback in Hypertension // *Applied Nursing Research*. 2001. Vol. 14, N 1. P. 29–35.
4. Moreland J., Thomson M., Fuoco A. Electromyographic biofeedback to improve lower extremity function after stroke: a meta-analysis // *Arch. Phys. Med. Rehabil*. 1998. Vol. 79. P. 134–140.
5. Nagai Y., Goldstein L., Fenwick P., Trimble M. Clinical efficacy of galvanic skin response biofeedback training in reducing seizures in adult epilepsy: a preliminary randomized controlled study // *Epilepsy & Behavior*. 2004. Vol. 56. P. 216–223.

6. *Buzsáki G.* Rhythms of the Brain. Long-Term Training of Brain Rhythms. Meditation-Induced Alpha Activity. Oxford: Oxford University Press, 2006. P. 215–230.
7. *Sterman B.* Biofeedback in the treatment of epilepsy // *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2010. Vol. 77. P. 60–67.
8. *Kouijzer M. van Schie H., de Moor J., Gerrits B., Buitelaar J.* Neurofeedback treatment in autism. Preliminary findings in behavioral, cognitive, and neurophysiological functioning // *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2010. Vol. 4. P. 386–399.
9. *Gani C., Birbaumer N., Strehl U.* Long term effects after feedback of slow cortical potentials and of theta-beta-amplitudes in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) // *International Journal of Bioelectromagnetism*. 2008. Vol. 10. P. 209–232.
10. *Peniston E., Kulkosky P.* Alpha-theta brainwave neurofeedback therapy for Vietnam veterans with combat-related posttraumatic stress disorder // *Medical Psychotherapy: An International Journal*. 1991. Vol. 4. P. 47–60.
11. *Baehr E., Rosenfeld J., Baehr R., Earnest C.* Clinical Use of an Alpha Asymmetry Neurofeedback Protocol in the Treatment of Mood Disorders. New York: Academic Press, 1999. P. 182–201.
12. *Hammond D.C.* Neurofeedback with anxiety and affective disorders // *Child Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 2005. Vol. 14. P. 105–123.
13. *Moss D., Gunkelman J.* Task force report on methodology and empirically supported treatments: introduction and summary // *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2002. Vol. 27, N 4. P. 261–262.
14. *Yucha C., Gilbert C.* Evidence-Based Practice in Biofeedback and Neurofeedback // Wheat Rige, CO: AAPB, 2004.
15. *Evans J.* Handbook of neurofeedback: dynamics and clinical applications. New York: Haworth Medical Press, 2007. P. 378.
16. *Lopez A., Murray C.* The Global Burden of Disease, 1990–2020 // *Nature Medicine*. 1998. Vol. 4, N 11. P. 1241–1243.
17. *La Vaque T. J., Hammond D. C., Trudeau D., Monastra V., Perry J., Lehrer P., Matheson D., Sherman R.* Template for developing guidelines for the evaluation of the clinical efficacy of psychophysiological evaluations // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2002. Vol. 27, N 4. P. 273–281.
18. *Dias M., Deusen A.* A New Neurofeedback Protocol for Depression // *The Spanish Journal of Psychology*. 2011. Vol. 14, N 1. P. 374–384.
19. *Schaffer C., Davidson R., Saron C.* Frontal and parietal electroencephalogram asymmetry in depressed and non-depressed subjects // *Biological Psychiatry*. 1983. Vol. 18. P. 753–759.
20. *Davidson R., Schaffer C., Saron C.* Effects of Lateralized Presentations of Faces on Self-Reports of Emotion and EEG Asymmetry in Depressed and Non-Depressed Subjects // *Psychophysiology*. 1985. Vol. 22. P. 353–364.
21. *Henriques J., Davidson R.* Left Frontal Hypoactivation in Depression // *Journal of Abnormal Psychology*. 1991. Vol. 100. P. 535–545.
22. *Baehr E., Rosenfeld J., Baehr R., Earnest C.* Comparison of two EEG asymmetry indices in depressed patients vs. normal controls // *International Journal of Psychophysiology*. 1998. Vol. 31. P. 89–92.
23. *Rosenfeld J.* An EEG Biofeedback Protocol for Affective Disorders // *Clinical Electroencephalography*. 2000. Vol. 31. P. 7–12.
24. *Rosenfeld J., Cha G., Blair T., Gotlib I.* Operant (Biofeedback) Control of Left-Right Frontal Alpha Power Differences: Potential Neurotherapy for Affective Disorders // *Biofeedback and Self-Regulation*. 1995. Vol. 20. P. 241–258.
25. *Baehr E., Rosenfeld J., Baehr R.* The Clinical Use of An Alpha Asymmetry Protocol in the Neurofeedback Treatment of Depression: Two Case Studies // *Journal of Neurotherapy*. 1997. Vol. 2. P. 10–23.
26. *Baehr E., Rosenfeld J., Baehr R.* Clinical Use of an Alpha Asymmetry Neurofeedback Protocol in the Treatment of Mood Disorders // *Journal of Neurotherapy*. 2001. Vol. 4. P. 11–18.
27. *Choi S., Chi S., Chung S., Kim J., Ahn C., Kim H.* Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depression? A pilot study // *Neuropsychobiology*. 2011. Vol. 63, N 1. P. 43–51.
28. *Gruzelier J., Egner T.* Critical validation studies of neurofeedback // *Child Adolesc Psychiatric Clinics N. Am.* 2005. Vol. 14. P. 83–104.
29. *Michael A., Krishnaswamy S., Mohamed J.* An open label study of the use of EEG biofeedback using beta training to reduce anxiety for patients with cardiac events // *Neuropsychiatry Dis Treat.* 2005. Vol. 1, N 4. P. 357–363.
30. *Rotenberg V.* The peculiarity of the right-hemisphere function in depression: solving the paradoxes // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2004. Vol. 28. P. 1–13.
31. *Davidson R.* Affective Style and Affective Disorders: Perspectives from Affective Neuroscience // *Cognition and Emotion*. 1998. Vol. 12, N 3. P. 307–330.

32. Hammond C. Neurofeedback Treatment of Depression with the Roshi // *Journal of Neurotherapy*. 2000. Vol. 4, N 2. P. 45–56.
33. Begić D., Mahnik-Milo M., Grubiin J. EEG characteristics in depression, „negative“ and „positive“ schizophrenia // *Psychiatria Danubina*. 2009. Vol. 21, N 4. P. 579–584.
34. Grin-Yatsenko V., Baas I., Ponomarev V. et al. EEG power spectra at early stages of depressive disorders // *Journal of clinical neurophysiology*. 2009. Vol. 26. P. 401–406.
35. Hughes J., John E. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry // *J. Neuro-psychiatry Clin. Neurosci*. 1999. Vol. 11, N 2. P. 190–208.
36. Peniston E., Kulkosky P. Alpha-theta brainwave training and beta endorphin levels in alcoholics // *Alcoholism: Clinical and Experimental Results*. 1989. Vol. 13, N 2. P. 271–279.
37. Fahrion S. Group biobehavioral treatment of addiction // Paper presented at the 4th Meeting on the Neurobiology of Criminal and Violent Behavior. Research and Clinical Applications of Neurofeedback for Offender Populations with Substance Use Disorders. 2002.
38. Sokhadze T., Cannon R., Trudeau D. EEG Biofeedback as a Treatment for Substance Use Disorders: Review, Rating of Efficacy, and Recommendations for Further Research // *Applied Psychophysiological Biofeedback*. 2008. Vol. 33, N 1. P. 1–28.
39. *Neurofeedback and Biofeedback for Post-Traumatic Stress Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Depression: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines*. Rapid Response. Summary with Critical Appraisal: June 15, 2012. Электронный ресурс <https://cadth.ca/neurofeedback-and-biofeedback-mood-and-anxiety-disorders-review-clinical-evidence-and-guidelines> (дата обращения 23.10.2017).
40. Bhat P. Efficacy of Alfa EEG wave biofeedback in the management of anxiety // *Ind. Psychiatry J*. 2010. Vol. 19, N 2. P. 111–114.
41. Saldanha D., Chaudhury S., Pawar A., Ryali V., Srivastava K. Reduction in Drug Prescription using Biofeedback Relaxation in Neurotic and Psychosomatic Disorders // *Med. J. Armed. Forces India*. 2007. Vol. 63, N 4. P. 315–317.
42. *Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines — An Update*. Rapid Response. Summary with Critical Appraisal: August 26, 2014. Электронный ресурс <https://cadth.ca/neurofeedback-and-biofeedback-mood-and-anxiety-disorders-review-clinical-evidence-and-guidelines-0> (дата обращения 23.10.2017)
43. Cheon E., Koo B., Seo W., Lee J., Choi J., Song S. Effects of neurofeedback on adult patients with psychiatric disorders in a naturalistic setting // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2015. Vol. 40, N 1. P. 17–24.
44. Cheon E., Koo B., Choi J. The Efficacy of Neurofeedback in Patients with Major Depressive Disorder: An Open Labeled Prospective Study // *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*. 2016. Vol. 41, N 1. P. 103–110.
45. Hammond C. The effects of caffeine on the Brain. A review // *Journal of Neurotherapy*. 2003. Vol. 7, N 2. P. 79–89.
46. Бойцова Ю. Влияние кофеина и феназепам на количественные характеристики ЭЭГ и сверхмедленных фазических электрических процессов мозга // *Физиология человека*. 2007. Т. 33, № 3. С. 1–3 [Boyitsova Yu. Effect of caffeine and phenazepam on the quantitative characteristics of the EEG and the ultra-slow phasic electrical processes of the brain, *Human Physiology*. 2007. Vol. 33, N 3. P. 1–3.]
47. Бельских И.А., Голубев С.А., Козаренко Л.А., Плотников Д.В. Гендерные различия структуры общемозговых индексов фоновой ЭЭГ человека // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2011. № 2. С. 5–8. [Bel'skikh I.A., Golubev S.A., Kozarenko L.A., Plotnikov D.V. Gender differences in the structure of cerebral indices of the background EEG of a human, *Kursk scientific and practical journal "Man and his health"*. 2011. N 2. P. 5–8.]
48. Nusslock R., Walden K., Harmon-Jones E. Asymmetrical frontal cortical activity associated with differential risk for mood and anxiety disorder symptoms: An RDoC perspective // *Int. J. Psychophysiol*. 2015. Vol. 98, N 2. P. 249–261.

Поступила в редакцию: 30.05.2017 г.

Контакт: Шамаева Татьяна Федоровна, shamaeva.tatyana@gmail.com

Сведения об авторе:

Шамаева Татьяна Федоровна — аспирантка физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; e-mail: shamaeva.tatyana@gmail.com.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 579.8.043: 615.33.015.46

ИЗУЧЕНИЕ ПРОДУКЦИИ НЕТОКСИЧНОГО ВАРИАНТА
ДИФТЕРИЙНОГО ТОКСИНА CRM197 В КЛЕТКАХ
ESCHERICHIA COLI

И.В. Духовлинов, Е.Г. Богомолова, О.А. Добровольская, С.А. Ицук, Е.А. Федорова, Н.А. Климов,
член-корреспондент РАН А.С. Симбирцев
ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»
ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

INVESTIGATION OF PRODUCTION OF A NON-TOXIC DIPHTHERIA
TOXIN VARIANT CRM197 IN *ESCHERICHIA COLI* CELLS

I.V. Dukhovlinov, E.G. Bogomolova, O.V. Dobrovolskaya, S.A. Ishuk, E.A. Fedorova, N.A. Klimov,
corresponding member of the Russian Academy of Sciences A.S. Simbirtsev
FSUE «State Research Institute for Highly Pure Biopreparations» FMBA of the Russian Federation,
St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018 г.

Цели исследования: синтез гена, кодирующего нетоксичный вариант дифтерийного токсина CRM197, исследование его экспрессии в клетках *Escherichia coli*, получение штамма бактерий — продуцента рекомбинантного CRM197, разработка метода очистки данного белка из биомассы бактерий. **Материалы и методы исследования.** Ген белка CRM197 синтезировали химико-ферментативным методом. Конструирование и сборку экспрессионного вектора проводили стандартными методами генетической инженерии. Продукцию CRM197 клетками *Escherichia coli* изучали методами электрофореза в полиакриламидном геле и иммуноблоттинга. Рекомбинантный CRM197 выделяли с помощью металлохелатной хроматографии. **Результаты.** Применение экспрессионного вектора pColdII позволило получить продукцию рекомбинантного белка при понижении температуры культивирования клеток с 37 до 16°C. Разработан метод очистки рекомбинантного CRM197, получен препарат белка с чистотой 97%, который имел молекулярную массу 60 кДа и связывался в иммуноблоте с поликлональными антителами к дифтерийному токсину. **Заключение.** Успешная продукция рекомбинантного белка CRM197 была достигнута с использованием вектора pColdII при пониженной температуре культивирования клеток. Очищенный белок обладает нуклеазной активностью, что свидетельствует о его правильном фолдировании. Получение очищенного рекомбинантного CRM197 позволит использовать данный белок при конструировании конъюгатных вакцин.

Ключевые слова: дифтерийный токсин, CRM197, промотор *cspA*, *Escherichia coli*, металлохелатная хроматография.

The aim of research: to synthesize the gene, coding the non-toxic variant of diphtheria toxin CRM197, to explore its expression in *Escherichia coli* cells, to construct bacterial strain — producer of recombinant CRM197 and to develop the method for purification of this CRM197 protein from the biomass of bacteria. **Materials and methods of research.** the gene of CRM197 was synthesized by chemical and enzymatic methods. Expression vector pColdII-CRM197 construction and assembly were performed by standard genetic engineering methods. CRM197 production by *Escherichia coli* cells was explored by electrophoresis in polyacrylamide gel and immunoblotting. The recombinant CRM197 was purified with the use of metal-chelate chromatography. **Results.** The application of the pColdII expression vector made possible to produce recombinant protein after decrease of the cell cultivation temperature from 37° C to 16° C. The method for purification of CRM197 recombinant protein was developed and the protein preparation with the purity 97% was obtained, having molecular mass 60 kDa; this protein was coupled with polyclonal antibodies against diphtheria toxin in the immunoblot. **Conclusion.** Successful production of CRM197 recombinant protein was reached with the use of pColdII vector at the decreased cell cultivation temperature. The purified CRM197 demonstrated nuclease activity pointing its proper folding. Production of the purified recombinant CRM197 protein allows its use for development of new conjugate vaccines.

Key words: diphtheria toxin, CRM197, *cspA* promoter, *Escherichia coli*, metallochelating chromatography.

Введение. Дифтерия — инфекционное заболевание, вызываемое бактерией *Corynebacterium diphtheriae* (дифтерийная палочка, или бацилла Лёффлера). При дифтерии степень тяжести заболевания и развитие осложнений обусловлены секретлируемым токсином. Токсин дифтерийной палочки первоначально синтезируется в виде полипептидной цепи с молекулярной массой 62 кДа. В результате ограниченного протеолиза белок протоксина превращается в зрелую форму, состоящую из двух фрагментов, связанных между собой дисульфидной связью: фрагмента А с молекулярной массой 22–24 кДа и фрагмента В с молекулярной массой 38–39 кДа. Фрагмент В отвечает за связывание токсина с клеткой. В клетке фрагмент А токсина, обладающий НАД-гликогидролазной активностью (гидролизует НАД до АДФ-рибозы и никотинамида) и АДФ-рибозилтрансферазной активностью, посредством переноса АДФ-рибозы на фактор элонгации EF-2 вызывает инактивацию фактора элонгации EF-2, что приводит к остановке синтеза белка в клетке [1].

Известен мутантный вариант дифтерийного токсина, названный CRM197 и отличающийся от белка дикого типа одной аминокислотной заменой G52E (глутаминовая кислота вместо глицина).

Данная мутация приводит к потере аффинности к НАД, вследствие чего CRM197 не способен осуществлять АДФ-рибозилирование фактора EF-2 [2]. CRM197 нетоксичен, но при этом полностью сохраняет свои иммуногенные свойства. Данный белок успешно применяется в качестве носителя в ряде конъюгированных вакцин, в которых капсульные полисахариды патогенов ковалентно связаны с CRM197. Известно, что при иммунизации очищенными бактериальными капсульными полисахаридами происходит их взаимодействие с В-клеточными рецепторами, что, в свою очередь, приводит к дифференцировке В-клеток в зрелые плазматические клетки, продуцирующие соответствующие антитела. Однако данный процесс не приводит к экспансии В-клеточных клонов и к формированию долгосрочной клеточной памяти. При иммунизации конъюгированной вакциной, в которой капсульные полисахариды патогена связаны с CRM197, также происходит связывание полисахаридов с наивными В-клетками, однако одновременно происходит процессинг белка-носителя с продукцией и презентацией (через МНС I и II классов) пептидов специфическим Т-хелперным клеткам, которые уже праймированы пептидами через взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками, которые уже процессировали данный белок. Участие Т-хелперов в иммунном ответе приводит к более высокой специфичности и аффинности антител, а также к развитию

иммунологической памяти [3, 4]. В качестве носителя различных капсульных углеводных антигенов CRM197 используется в нескольких широко применяемых в течение последних 30 лет и в ряде разрабатываемых в настоящее время новых конъюгатных вакцин [5–7]. CRM197 обладает также способностью подавлять активность гепарин-связывающего эпидермального фактора роста (heparin-binding epidermal growth factor (EGF)-like growth factor), участвующего в пролиферации и метастазировании раковых клеток [8, 9].

Интерес представляет и способность CRM197 проникать в моноциты, что делает возможным его использование для адресованной доставки молекул в данные клетки [10].

Широкое промышленное применение и перспективы дальнейшего использования CRM197 требуют разработки простых и дешевых методов его производства.

Между тем CRM197 получают очисткой из культур *Corynebacterium diphtheriae*, лизогенных по бактериофагу β 197tox-, геном которого содержит ген CRM197, при этом процесс ферментации длителен (36–48 ч) и капризен вследствие возникающего на поздней стадии ферментации протеолиза [11].

Альтернативные методы включают экспрессию генов CRM197 в клетках *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* и *Pseudomonas fluorescens*, которые, однако, обладают незначительным уровнем продукции по сравнению с уровнем, характерным для других рекомбинантных белков, получаемых в настоящее время в клетках *Escherichia coli* с применением современных экспрессионных векторов [12, 13].

Цель исследования: разработка надежного и высокопродуктивного метода получения рекомбинантного CRM197 в клетках *Escherichia coli*. Для достижения данной цели нами были последовательно получены ген, кодирующий CRM197, плазмидный вектор, содержащий данный ген, штамм *Escherichia coli* — продуцент CRM197, поставлены опыты по культивированию данного штамма-продуцента и очистке рекомбинантного CRM197.

Материалы и методы исследования. **Получение гена CRM197.** Химико-ферментативный синтез гена CRM197 осуществляли путем удлинения взаимоперекрывающихся олигонуклеотидов (праймеров), полученных методом химического синтеза [14]. С 5'- и 3'-концов полученный ген фланкировали сайтами рестрикции NdeI и XhoI, соответственно, для последующей вставки в экспрессионный вектор pColdII (Takara Ink., США). Правильность синтеза и сборки полученной экспрессионной плазмиды pColdII-CRM197 проверяли секвенированием.

Литература

1. Lory S., Carroll S.F., Collier R.J. Ligand interactions of diphtheria toxin. II. Relationships between the NAD site and the P site // *J. Biol. Chem.* 1980. Vol. 255, No 24. P. 12016–12019.
2. Uchida T., Pappenheimer A.M., Greany R. Diphtheria toxin and related proteins. I. Isolation and properties of mutant proteins serologically related to diphtheria toxin // *J. Biol. Chem.* 1973. Vol. 248, No 11. P. 3838–3844.
3. Durando P., Faust S.N., Fletche M., Krizova P., Torres A., Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults // *Clin. Microbiol. Infect.* 2013. Vol. 19 (suppl. 1). P. 1–9.
4. Avci F.Y., Li X., Tsuji M., Kasper D.L. A mechanism for glycoconjugate vaccine activation of the adaptive immune system and its implications for vaccine design // *Nat. Med.* 2011. Vol. 17, No 12. P. 1602–1609.
5. Burtnick M.N., Shaffer T.L., Ross B.N., Muruato L.A., Sbrana E., DeShazer D., Torres A.G., Brett P.J. Development of Subunit Vaccines that Provide High Level Protection and Sterilizing Immunity Against Acute Inhalational Melioidosis // *Infect. Immun.* 2017. Nov. 6. pii: IAI.00724-17. doi: 10.1128/IAI.00724-17.
6. Ilyina N., Kharit S., Namazova-Baranova L., Asatryan A., Benashvili M., Tkhostova E., Bhusal C., Arora A.K. Safety and immunogenicity of meningococcal ACWYCRM197-conjugate vaccine in children, adolescents and adults in Russia // *Hum. Vaccin. Immunother.* 2014. Vol. 10, No 8. P. 2471–2481.
7. Allison E.B., Turner J.E., Gerson H.Y., So, D.J., Krasznai A.J., Hilaire S., Gerson D.F. Novel polysaccharide-protein conjugates provide an immunogenic 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for *S. pneumoniae* // *Synth. Syst. Biotechnol.* 2017. Vol. 2, No 1. P. 49–58.
8. Dateoka S., Ohnishi Y., Kakudo K. Effects of CRM197, a specific inhibitor of HB-EGF, in oral cancer // *Med. Mol. Morphol.* 2012. Vol. 45, No 2. P. 91–97.
9. Dateoka S., Kakudo K. CRM197, a specific inhibitor of HB-EGF // *Med. Mol. Morphol.* 2013. Vol. 415, No 1. P. 83–87.
10. Schenk G.J., Haasnoot P.C., Centlivre M., Legrand N., Rip J., de Boer A.G., Berkhout B. Efficient CRM197-mediated drug targeting to monocytes // *J. Control. Release* 2012. Vol. 158, No 1. P. 139–147.
11. Rappuoli R. Isolation and characterization of *Corynebacterium diphtheria* nontandem double lysogens hyperproducing CRM197 // *Appl. Environ. Microbiol.* 1983. Vol. 46, No 3. P. 560–564.
12. Zhou J., Petracca R. Secretory expression of recombinant diphtheria toxin mutants in *B. Subtilis* // *J. Tongji Med. Univ. Tong Ji Yi Ke Xue Xue Bao.* 1999. Vol. 19, No 4. P. 253–256.
13. Retallack D.M., Jin H., Chew L. Reliable protein production in a *Pseudomonas fluorescens* expression system // *Protein Expr. Purif.* 2012. Vol. 81, No 2. P. 157–165.
14. 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.
15. Studier F.W. Stable expression clones and auto-induction for protein production in *E. coli* // *Methods Mol Biol.* 2014. Vol. 1091, No 1. P. 17–32.
16. Laemmly U.K. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4 // *Nature.* 1970. No 227. P. 680–685.
17. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. // *J. Biol. Chem.* 1951. Vol. 193, No 1. P. 265–275.
18. Phadtare S., Severinov K. RNA remodeling and gene regulation by cold shock proteins // *RNA Biol.* 2010. Vol. 7, No 6. P. 788–795.
19. Takara Cold Shock Expression System pCold™ DNA. Product Manual. <http://www.takara-bio.com>.
20. Chang M.P., Baldwin R.L., Bruce C., Wisnieski B.J. Second cytotoxic pathway of diphtheria toxin suggested by nuclease activity // *Science.* 1989. Vol. 246, No 4934. P. 1165–1168.
21. Bruce C., Baldwin R.L., Lessnick S.L., Wisnieski B.J. Diphtheria toxin and its ADP-ribosyltransferase-defective homologue CRM197 possess deoxyribonuclease activity // *Proc. Nati. Acad. Sci. USA.* 1990. Vol. 87, No 8. P. 2995–2998.
22. Jia B., Co J. High-throughput recombinant protein expression in *Escherichia coli*: current status and future perspectives // *Open Biol.* 2016. Vol. 6, No 8. pii: 160196. doi: 10.1098/rsob.160196.
23. Surensen H.P., Mortensen K.K. Advanced genetic strategies for recombinant protein expression in *Escherichia coli* // *J. Biotechnol.* 2005. Vol. 115, No 2. P. 113–128.

24. Peleg Y., Unger T. Application of high-throughput methodologies to the expression of recombinant proteins in *E. coli* // *Methods Mol. Biol.* 2008. Vol. 426. P. 197–208.

Поступила в редакцию: 16.01.2018 г.

Контакт: *Духовлинов Илья Владимирович*, dukhovlinov@gmail.com

Сведения об авторах:

Духовлинов Илья Владимирович — кандидат биологических наук, начальник лаборатории генетической инженерии вакцин ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»; 197110, Санкт-Петербург, Корпусная ул., д. 28, лит. А; тел.: 8 (812) 230-78-58; e-mail: dukhovlinov@gmail.com;

Богомолова Елена Григорьевна — заместитель начальника лаборатории генетической инженерии вакцин ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»; 197110, Санкт-Петербург, Корпусная ул., д. 28, лит. А; тел.: 8 (812) 230-78-58; e-mail: bogomolovae@inbox.ru;

Добровольская Ольга Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории генетической инженерии вакцин ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»; 197110, Санкт-Петербург, Корпусная ул., д. 28, лит. А; тел.: 8 (812) 230-78-58; e-mail: dobrovolskaya-olya@yandex.ru;

Ицук Сергей Александрович — младший научный сотрудник лаборатории генетической инженерии вакцин ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»; 197110, Санкт-Петербург, Корпусная ул., д. 28, лит. А; тел.: 8 (812) 230-78-58; e-mail: s.ischuk.spb@gmail.com;

Федорова Екатерина Алексеевна — научный сотрудник лаборатории генетической инженерии вакцин ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»; 197110, Санкт-Петербург, Корпусная ул., д. 28, лит. А; тел.: 8 (812) 230-78-58; e-mail: science.eaf@yandex.ru;

Климов Николай Анатольевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунофармакологии ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»; 197110, Санкт-Петербург, Корпусная ул., д. 28, лит. А; тел.: 8 (812) 230-78-58; e-mail: nklimov@mail.ru;

Симбирцев Андрей Семенович — доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, научный руководитель ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»; 197110, Санкт-Петербург, Корпусная ул., д. 28, лит. А; тел.: 8 (812) 230-78-58; e-mail: simbirtsev@hpb-spб.com.

УДК 612.086:615.322

ВЛИЯНИЕ ТЕПЛОВОГО ДЕМАСКИРОВАНИЯ АНТИГЕНА НА КАЧЕСТВО ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ОКРАСКИ ДНК В ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕЗАХ

Е.А. Колос, Д.Э. Коржевский

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

EFFECT OF HEAT-INDUCED ANTIGEN RETRIEVAL PROCEDURE ON DNA FLUORESCENT STAINING QUALITY IN HISTOLOGIC SECTIONS

E.A. Kolos, D.E. Korzhevskii

FSBSI "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia

© Е.А. Колос, Д.Э. Коржевский, 2018 г.

Процедура теплового демаскирования антигена является важным этапом в процессе иммунофлуоресцентного окрашивания тканей, фиксированных в формалин-содержащих растворах. В большинстве случаев при морфологических исследованиях, кроме выявления исследуемого антигена, производят также окраску ядер клеток соответствующими флуорохромами, что позволяет определять положение, форму клеток, фазу митотического цикла, размеры ядра и ядрышка, состояние хроматина. Цель настоящего исследования состояла в изучении влияния процесса температурного демаскирования антигена на качество окрашивания ДНК флуоресцентными красителями DAPI и 7-Аминоактиномицином D. Установлено, что в ходе морфологического исследования при выборе протокола иммунофлуоресцентной идентификации антигена необходимо принимать во внимание потенциальное воздействие процесса демаскирования антигена на стабильность и интенсивность окраски ядер клеток с применением флуорохромов. Полученные в ходе настоящего исследования данные должны учитываться при проведении многоцветной флуоресцентной и конфокальной лазерной микроскопии.

Ключевые слова: ядерные красители, флуорохромы, флуоресцентные красители, тепловое демаскирование антигена.

The heat-induced epitope retrieval procedure is an important step in the procedure of immunofluorescent staining of tissues fixed in formalin-containing solutions. Generally, apart from the detection of the examined antigen, the staining of cell nuclei with appropriate fluorescent dyes is also carried out during the morphological studies. This procedure is used to identify the cells position and form, the phase of the mitotic cycle, the size of the nucleus and the nucleolus, the chromatin condition. The aim of our study is to investigate the effects of heat-induced epitope retrieval (HIER) procedure on the quality of DNA staining by fluorescent dyes DAPI and 7-Aminoactinomycin D. We have found that the potential effect of the HIER procedure on the stability and intensity of cell nuclei fluorescence staining should be taken into account in selecting a protocol for immunofluorescence antigen identification during a morphological study. Data obtained in the course of this study should be taken into account when carrying out a multicolor fluorescence and confocal laser microscopy.

Key words: nuclear staining dyes, fluorochromes, fluorescent dyes, heat-induced epitope retrieval.

Введение. В современных морфологических исследованиях широко применяется метод иммунофлуоресцентного выявления антигенов тканей с последующим анализом препаратов с применением флуоресцентной и лазерной конфокальной микроскопии. Однако выявление продукта реакции нередко осложняется низкой интенсивностью его флуоресценции и/или присутствием

диффузной автофлуоресценции окружающих тканей.

Повысить чувствительность иммунофлуоресцентной реакции и увеличить интенсивность флуоресценции комплекса антиген-антитело возможно путем проведения демаскирования антигена. Процесс демаскирования эпитопов антигенов для парафиновых срезов тканей, подвергшихся форма-

данного красителя требуется проведение корректировки рН и времени теплового демаскирования. Например, возможно применить обычный цитратный буферный раствор (рН 6,0). В этом случае время температурного воздействия может быть увеличено до 30 минут без потери качества выявления ДНК с помощью DAPI. Также следует учитывать, что воздействие формалина при фиксации оказывает негативное влияние на молекулы нуклеиновых кислот, вызывая денатурацию ДНК в АТ-богатых регионах [20], что может негативно отразиться на эффективности окрашивания ядер клеток АТ-специфичным флуорохромом DAPI. В ходе настоящего исследования установлено, что 7-ААД интенсивно окрашивает молекулы ДНК после процесса демаскирования в течение 20 мин как в цитратном буферном растворе, так и с применением раствора S1700. Выявленные в насто-

ящей работе оптимальные условия демаскирования (рН и время нагревания) при окраске ядер с применением DAPI и 7-ААД являются приемлемыми и для иммунофлуоресцентного выявления антигенов. Следует отметить, что неправильный выбор красителей и режима теплового демаскирования может привести к усилению фоновой флуоресценции тканей, быстрому снижению интенсивности флуоресценции красителя, отделению среза от предметного стекла, деформации и разрыву ткани, а также нарушению морфологии ядер.

Выявленные в настоящей работе закономерности влияния теплового демаскирования антигена на качество окраски ядер клеток флуорохромами следует учитывать при проведении многомаркерных иммуноцитохимических исследований с применением флуоресцентной и конфокальной лазерной микроскопии.

Литература

1. Baker-Cairns B., Meyers K., Hamilton R., Smith C., Tornatore C. Immunohistochemical staining of fixed tissue using antigen retrieval and a thermal cycler // *Biotechniques*. 1996. Vol. 20, No 4. P. 641–650.
2. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Петрова Е.С., Карпенко М.Н., Григорьев И.П., Сухорукова Е.Г., Колос Е.А., Гуляров А.В. Теоретические основы и практическое применение методов иммуногистохимии: руководство. 2-е изд., испр. и доп. / под ред. Д.Э. Коржевского. СПб.: СпецЛит, 2014. 118 с. [Korzhevskij D.Eh., Kirik O.V., Petrova E.S., Karpenko M.N., Grigor'ev I.P., Suhorukova E.G., Kolos E.A., Gilyarov A.V. *Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primeneniye metodov immunogistohimii: rukovodstvo*. 2-e izd., ispr. i dop. / pod red. D.Eh. Korzhevskogo. St. Petersburg: SpecLit, 2014. 118 p.]
3. Shi S-R., Cote R.J., Taylor C.R. Antigen retrieval immunohistochemistry: past, present, and future // *J. Histochem. Cytochem.* 1997. Vol. 45. P. 327–343.
4. Коржевский Д.Э., Кирик О.В., Сухорукова Е.Г., Колос Е.А., Карпенко М.Н., Суфиева Д.А., Назаренкова А.В. Молекулярная морфология. Методы флуоресцентной и конфокальной лазерной микроскопии. СПб.: СпецЛит, 2014. 112 с. [Korzhevskij D.Eh., Kirik O.V., Suhorukova E.G., Kolos E.A., Karpenko M.N., Sufieva D.A., Nazarenkova A.V. *Molekulyarnaya morfologiya. Metody fluorescentnoy i konfokal'noj lazernoj mikroskopii*. St. Petersburg: SpecLit, 2014. 112 p.]
5. Paulsen I.M.S., Dimke H., Frische S. A single simple procedure for dewaxing, hydration and heat-induced epitope retrieval (hier) for immunohistochemistry in formalin-fixed paraffin-embedded tissue // *Eur. J. Histochem.* 2015. Vol. 59, No 4. P. 2532. doi: 10.4081/ejh.2015.2532.
6. Baschong W., Suetterlin R., Laeng R.H. Control of autofluorescence of archival formaldehyde-fixed, paraffin-embedded tissue in confocal laser scanning microscopy (CLSM) // *J. Histochem. Cytochem.* 2001. Vol. 49. P. 1565–1571.
7. Long D.J. II, Buggs C. Microwave oven-based technique for immunofluorescent staining of paraffin-embedded tissues // *J. Mol. Histol.* 2008. Vol. 39, No 1. P. 1–4.
8. Robertson D., Savage K., Reis-Filho J.S., Isacke C.M. Multiple immunofluorescence labelling of formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue // *BMC Cell Biol.* 2008. Vol. 9, No 13. doi: 10.1186/1471-2121-9-13.
9. Zheng L., Schwartz C., Magidson V., Khodjakov A., Oliferenko S. The spindle pole bodies facilitate nuclear envelope division during closed mitosis in fission yeast // *PLoS Biol.* 2007. Vol. 5, No 7. P. e170. doi.org/10.1371/journal.pbio.0050170.
10. Kolthur-Seetharam U., Pradeepa M.M., Gupta N., Narayanaswamy R., Rao M.R. Spatiotemporal organization of AT- and GC-rich DNA and their association with transition proteins TP1 and TP2 in rat condensing spermatids // *J. Histochem. Cytochem.* 2009. Vol. 57, No 10. P. 951–962.

11. *Maninová M., Vomastek T.* Dorsal stress fibers, transverse actin arcs, and perinuclear actin fibers form an interconnected network that induces nuclear movement in polarizing fibroblasts // *FEBS J.* 2016. Vol. 283, No 20. P. 3676–3693.
12. *Eidet J.R., Pasovic L., Maria R., Jackson C.J., Utheim T.P.* Objective assessment of changes in nuclear morphology and cell distribution following induction of apoptosis // *Diagn. Pathol.* 2014. Vol. 9, No 92. doi: 10.1186/1746-1596-9-92.
13. *Тютинина К.В., Скопичев В.Г., Боголюбов Д.С., Боголюбова И.О.* Структурно-функциональная организация ядер секреторных клеток молочной железы у лактирующих и нелактирующих крыс // *Цитология.* 2016. Т. 58, No 2. С. 143–149. [*Tyutina K.V., Skopichev V.G., Bogolyubov D.S., Bogolyubova I.O.* Strukturno-funkcional'naya organizatsiya yader sekretornykh kletok molochnoj zhelezy u laktiruyushchih i nelaktiruyushchih krys. *Citologiya*, 2016, Vol. 58, No 2, pp. 143–149].
14. *Shi S-R., Cote R.J., Wu L., Liu C., Datar R., Shi Y., Liu D., Lim H., Taylor C.R.* DNA extraction from archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections based on the antigen retrieval principle: heating under the influence of pH // *J. Histochem. Cytochem.* 2002. Vol. 50. P. 1005–1011.
15. *Коржевский Д.Э., Сухорукова Е.Г., Гилерович Е.Г., Петрова Е.С., Кирик О.В., Григорьев И.П.* Преимущества и недостатки цинк-этанол-формальдегида как фиксатора для иммуногистохимических исследований и конфокальной лазерной микроскопии // *Морфология.* 2013. Т. 143, No 2. С. 81–85. [*Korzhevskij D.Eh., Suhorukova E.G., Gilerovich E.G., Petrova E.S., Kirik O.V., Grigor'ev I.P.* Preimushchestva i nedostatki cink-ehtanol-formal'degida kak fiksatora dlya immunogistohimicheskikh issledovanij i konfokal'noj lazernoj mikroskopii, *Morfologiya*. 2013. Vol. 143, No 2, pp. 81–85].
16. *Dolman N.J., Kilgore J.A., Davidson M.W.* A review of reagents for fluorescence microscopy of cellular compartments and structures, part I: BacMam labeling and reagents for vesicular structures // *Curr. Protoc. Cytom.* 2013. Vol. 66: Unit 12.30. doi: 10.1002/0471142956.cy1230s65.
17. *Kilgore J.A., Dolman N.J., Davidson M.W.* A review of reagents for fluorescence microscopy of cellular compartments and structures, Part II: reagents for non-vesicular organelles // *Curr. Protoc. Cytom.* 2013. Vol. 66. Unit 12.31. doi: 10.1002/0471142956.cy1231s66.
18. *Сырцова М.А., Колос Е.А., Снегова В.А., Гусельникова В.В.* Применение различных флуоресцентных красителей для окраски ядер клеток в фиксированном биологическом материале // *Медицинский академический журнал.* 2014. Т. 14, № 2. С. 34–39. [*Syrcova M.A., Kolos E.A., Snegova V.A., Gusel'nikova V.V.* Primenenie razlichnykh fluorescentnykh krasitelej dlya okraski yader kletok v fiksirovannom biologicheskom materiale. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*, 2014, Vol. 14, No 2, pp. 34–39].
19. *Петрова Е.С., Исаева Е.Н., Коржевский Д.Э.* МСК костного мозга крысы могут дифференцироваться в жировые клетки после аллотрансплантации в поврежденный седалищный нерв // *Нейронаука для медицины и психологии: сб. / под ред. Е.В. Лосевой, А.В. Крючковой, Н.А. Логиновой.* М.: МАКС Пресс, 2016. С. 328–329. [*Petrova E.S., Isaeva E.N., Korzhenskij D.Eh.* MSK kostnogo mozga krysy mogut differencirovat'sya v zhirovye kletki posle allotransplantacii v povrezhdennyj sedalishchnyj nerv, *Nejronauka dlya mediciny i psihologii: sb. / pod red. E.V. Losevoj, A.V. Kryuchkovej, N.A. Loginovoj.* Moscow: MAKS Press, 2016, pp. 328–329].
20. *Nam S.K., Im J., Kwak Y., Han N., Nam K.H., Seo A.N., Lee H.S.* Effects of fixation and storage of human tissue samples on nucleic Acid preservation // *Korean J. Pathol.* 2014. Vol. 48, No 1. P. 36–42.

Поступила в редакцию: 06.03.2018 г.

Контакт: Колос Елена Андреевна, iemmorphol@yandex.ru

Сведения об авторах:

Колос Елена Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; тел.: (812) 234-24-38; e-mail: iemmorphol@yandex.ru;

Коржевский Дмитрий Эдуардович — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; тел.: (812) 234-24-38; e-mail: iemmorphol@yandex.ru.

УДК 616-003.96

АЛКОГОЛЬ ПРЕПЯТСТВУЕТ ФОРМИРОВАНИЮ ПОСТСТРЕССОРНОЙ АВЕРСИИ У КРЫС-САМЦОВ (ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ κ -ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ)

В.Н. Мухин, А.П. Козлов, И.Н. Абдурасулова, К.И. Павлов, В.В. Сизов, А.В. Матсулевич, В.М. Клименко
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

ALCOHOL ABOLISHES POST-STRESSOR AVERSION IN MALE RATS (POTENTIAL ROLE OF κ -OPIOID RECEPTORS)

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

© Коллектив авторов, 2018 г.

Введение. Вероятность потребления алкоголя человеком и экспериментальными животными увеличивается сразу после воздействия стрессора и остается повышенной в течение некоторого времени. Нейробиологическая основа этой закономерности — влияние гормонов стресса на мезолимбический путь, который является ядром системы вознаграждения в мозге. В формировании аверсивных реакций, связанных со стрессом, участвуют κ -опиоидные рецепторы. **Цель исследования:** изучить влияние алкоголя на постстрессорное состояние системы вознаграждения, уточнив роль κ -опиоидных рецепторов в осуществлении этого влияния. **Задача эксперимента 1** — оценить постстрессорное состояние системы вознаграждения у самцов и самок крыс и влияние на него алкоголя. **Задача эксперимента 2** — оценить влияние алкоголя на аверсивное действие химической стимуляции κ -опиоидных рецепторов (КОР) как на модель постстрессорной эмоциональной реакции. **Материалы и методы исследования.** Показателем состояния системы вознаграждения являлось возникновение у крыс условной реакции предпочтения или избегания места, в котором они находились после действия стрессора. **Результат эксперимента 1** — у самцов через 15 минут после окончания действия стрессора состояние системы вознаграждения аверсивно и способствует в дальнейшем избеганию контекста окружения. Введение в постстрессорном периоде алкоголя препятствует развитию этого состояния. **Результат эксперимента 2** — алкоголь не влияет на аверсивное действие стимуляции КОР, наблюдавшееся у самцов. **Заключение.** Результаты свидетельствуют о существовании аверсивной фазы постстрессорного состояния у самцов, приводящей к формированию аверсивной ассоциативной реакции на контекст окружения. Введение алкоголя препятствует развитию этой фазы. Участие κ -опиоидных рецепторов в реализации данного эффекта алкоголя сомнительно, но окончательное заключение возможно только после прямого эксперимента с применением антагонистов.

Ключевые слова: стресс, алкоголь, κ -опиоидные рецепторы, динорфин.

The probability of alcohol consumption by humans and experimental animals increases immediately after impact of stressors and remains at high level for some time. Neurobiological basis of this pattern is the effect of stress hormones on the mesolimbic system which is the core of the reward system in the brain that initiates learning processes. Literature data suggest that formation of aversive reactions depends on the system of dynorphin and κ -opioid receptors which activates during the stress reaction. *The purpose of this study* was to investigate effect of alcohol administration on the post-stressor condition of the reward system and to clarify the role of κ -opioid receptors in this. Experiment 1 aimed to investigation of post-stressor condition of the reward system in male and female rats and the influence of alcohol administration on it. Experiment 2 aimed to study whether alcohol affects the known from the literature aversive effect of chemical stimulation of κ -opioid receptors as a model of post-stressor aversion. *Methods.* Appearance of preference or aversion to place where the rats were after action of the stressor was the indicator of the state of their reward system (place preference test). *Result of the experiment 1.* Condition of the reward system in the male rats was aversive 15 minutes after the end of the stressor action that caused avoidance of the context of environment in the future. Administration of alcohol after the end of the stressor action ceased this effect. *Result of the experiment 2.* Unlike the post-stressor aversion alcohol does not influence the aversion caused by stimulation of κ -opioid receptors. *Conclusion.* Results of the study suggest that there is the aversive phase of the post-stressor state in the male rats that leads to formation of aversive associative reaction to the context of environment. Alcohol administration abolishes this phase. The involvement of κ -opioid receptors in this effect of alcohol is doubtful. But the final conclusion is possible only after direct experiment using antagonists.

Key words: stress, alcohol, κ -opioid receptors, dynorphin.

Введение. Острая стрессовая реакция сопровождается повышенной вероятностью потребления алкоголя, что может способствовать развитию алкоголизма [1–3]. Как показали эксперименты на животных, вероятность повышается сразу после воздействия стрессора и остается повышенной на протяжении некоторого времени. Эта закономерность обусловлена влиянием гормонов стресса на мезолимбический нервный путь — основу системы вознаграждения в мозге [3]. Функциональная активность мезолимбического пути изменяется в ходе острой стрессовой реакции во время и после действия стрессора. Во время действия стрессора она сначала повышена, затем снижается ниже исходного уровня [4]. Сразу после окончания действия стрессора активность вновь становится повышенной, а через 30, 60 и 120 минут не отличается от контрольного уровня [5, 6]. Однако недостаточно изучено, влияет ли (подкрепляюще или аверсивно) постстрессорное состояние системы вознаграждения на дальнейшее поведение и действует ли постстрессорное потребление алкоголя на это влияние, модулируя его.

Данные литературы позволяют предположить, что связь изменений активности системы вознаграждения с потреблением алкоголя в постстрессорный период опосредована опиоидным пептидом динорфином и специфическими для него к-опиоидными рецепторами (КОР). Это предположение основано на следующих фактах. Динорфин секретируется при стрессе нейронами мозга в ответ на генерализованное возрастание их активности, происходящее под прямым или опосредованным влиянием кортикотропин-релизинг-гормона [7, 8]. Стрессовая секреция динорфина имеет, как полагают, компенсаторное значение [9]. Воздействуя на нейроны через КОР динорфин подавляет их активность [10]. Этот процесс, происходящий при действии неизбежных или хронических стрессоров в миндалине и прилежащем ядре, вызывает негативные эмоциональные состояния [11, 12]. А свойством алкоголя нивелировать негативные эмоциональные переживания обусловлено, как считается, его постстрессорное потребление [13]. Основанное на перечисленных фактах предположение о роли КОР в постстрессорном потреблении алкоголя требует экспериментального подтверждения.

Цель исследования: в эксперименте на животных изучить влияние алкоголя на постстрессорное состояние системы вознаграждения, уточнив роль к-опиоидных рецепторов в осуществлении этого влияния.

Материалы и методы исследования. На крысах линии Вистар проведено два эксперимента. Задача первого — оценить постстрессорное

состояние системы вознаграждения и влияние на него алкоголя. Задача второго — изучить влияние алкоголя на модели постстрессорного состояния системы вознаграждения, а именно на процесс ассоциативного научения под действием химической стимуляции КОР.

Состояние системы вознаграждения оценивалось по возникновению у крыс условной реакции предпочтения (или избегания) места (УРПМ), в котором они находились после действия стрессора или после стимуляции КОР. Тест УРПМ проводился в специальном аппарате, представляющем собой прямоугольную коробку. Ее дно разделено на две равные по величине зоны, поверхности которых (одна шершавая, другая гладкая) имеют разный цвет. Зоны аппарата были разделены перегородкой. Обучение проводилось 2 дня подряд. Каждый день крыса помещалась на 12 минут в зону с шершавой, а затем, через 90 минут, — в зону с гладкой поверхностью. На 3-й день проводилось тестирование выработанной реакции. Крыса помещалась на 12 минут в аппарат без перегородки для наблюдения за ее поведением. Показателем возникновения УРПМ являлось отличие времени пребывания крыс в зонах аппарата от времени контрольной группы.

Для оценки влияния алкоголя в дни обучения УРПМ производилось внутрибрюшинное введение его 10% раствора (в изотоническом растворе натрия хлорида) в дозе 1 г/кг за 15 минут до второго помещения крысы в аппарат (т.е. в зону с гладкой поверхностью).

Эксперимент 1. Влияние стресса и алкоголя на состояние системы вознаграждения. Для оценки постстрессорного состояния системы вознаграждения во время обучения УРПМ производилась индукция острой стрессовой реакции. За 25 минут до второго помещения крысы в аппарат (т.е. на гладкую поверхность) крыса в течение 10 минут подвергалась неизбежному электрическому раздражению в камере из прозрачного оргстекла. На металлические прутья дна каждые 5 секунд подавалась 1-секундная пачка прямоугольных импульсов электрического тока продолжительностью 1 мс, следующих по принципу «бегущей волны». Средняя частота следования импульсов в пачке — 125 Гц.

Сила тока — 0,6 мА — была достаточной для возникновения у крысы неприятных ощущений при отсутствии ее физических повреждений.

Эксперимент 1 проведен на самцах (374 ± 39 г, $n=32$) и самках (271 ± 36 , $n=32$) крыс. Для каждого пола сформировано 4 группы по 8 крыс. Группа 1 во время обучения УРПМ подвергалась действию обоих факторов: стрессора и алкоголя. Группа 2 подвергалась только действию стрессора, а вместо алко-

В отличие от постстрессорной аверсии (эксперимент 1), алкоголь не отменял аверсивный эффект стимуляции КОР, выявленный у самцов в эксперименте 2 ($F(1, 28)=0,03$; $p=0,859$). Следовательно, нивелирующее действие алкоголя при аверсивном постстрессорном эффекте не связано с механизмами, включающими к-опиоидные рецепторы [32, 33].

Заключение. В эксперименте на крысах выявлена аверсивная фаза постстрессорного состояния у самцов, приводящая к формированию аверсив-

ной ассоциативной реакции на контекст окружения. Введение алкоголя препятствовало развитию этой фазы. Участие к-опиоидных рецепторов в реализации данного эффекта алкоголя сомнительно, но окончательное заключение возможно только после прямого эксперимента с применением антагонистов.

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

Литература

1. 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, N 2 (45). P. 20.]
2. Скитневская Л.В., Филинов В.В. Стресс как фактор, влияющий на употребление алкоголя // Научные исследования: от теории к практике. 2016. № 1 (7). С. 118–119. [Skitnevskaja L.V., Filinov V.V. Stress as a factor influences alcohol consumption, *Nauchnie issledovaniya ot teorii k praktike. Scientific research from theory to practice*. 2016. N 1 (7). P. 118–119.]
3. Spanagel R., Noori H.R., Heilig M. Stress and alcohol interactions: animal studies and clinical significance // Trends in Neurosciences. 2014. Vol. 37, N 4. P. 219–227.
4. Cabib S., Puglisi-Allegra S. Stress, depression and the mesolimbic dopamine system // *Psychopharmacology*. 1996. Vol. 128, № 4. P. 331–342.
5. Shen Y.-L., Chen J.-C., Liao R.-M. Place conditioning and neurochemical responses elicited by the aftereffect of acute stressor exposure involving an elevated stand // *Neuroscience Letters*. 2011. Vol. 504, № 2. P. 156–159.
6. Shen Y.-L., Chen Y.-C., Liao R.-M. Dopamine receptor antagonists impair place conditioning after acute stress in rats // *Behav. Pharmacol.* 2010. Vol. 21, № 1. P. 77–82.
7. Cone R.I., Weber E., Barchas J.D., Goldstein A. Regional distribution of dynorphin and neo-endorphin peptides in rat brain, spinal cord, and pituitary // *J. Neurosci.* 1983. Vol. 3, № 11. P. 2146–2152.
8. Fallon J.H., Leslie F.M. Distribution of dynorphin and enkephalin peptides in the rat brain // *The Journal of Comparative Neurology*. 1986. Vol. 249, № 3. P. 293–336.
9. Shippenberg T.S., Zapata A., Chefer V.I. Dynorphin and the Pathophysiology of Drug Addiction // *Pharmacology & therapeutics*. 2007. Vol. 116, № 2. P. 306–321.
10. Knoll A.T., Carlezon W.A. Dynorphin, stress, and depression // *Brain research*. 2010. Vol. 1314. P. 56.
11. Veer A.V., Jr W.A.C. Role of kappa-opioid receptors in stress and anxiety-related behavior // *Psychopharmacology*. 2013. Vol. 229, № 3. P. 435–452.
12. Bruchas M.R., Land B.B., Chavkin C. The dynorphin/kappa opioid system as a modulator of stress-induced and pro-addictive behaviors // *Brain Research*. 2010. Vol. 1314. P. 44–55.
13. Беренштейн Ю.А. Субъективные причины употребления алкоголя руководителями // *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2014. Т. 9, № 2. С. 574–576 [Berenshtein Yu.A. Subjective reasons of drinking alcohol by managers, *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih resheniya*. 2014. Vol. 9, № 2. pp. 574–576].
14. Leys C., Schumann S. A nonparametric method to analyze interactions: The adjusted rank transform test // *Journal of Experimental Social Psychology*. 2010. Vol. 46, № 4. P. 684–688.
15. Wobbrock J.O., Findlater L., Gergle D., Higgins J.J. The Aligned Rank Transform for Nonparametric Factorial Analyses Using Only Anova Procedures // *Proceedings of the SIGCHI Conference on Human Factors in Computing Systems*. New York, NY, USA: ACM, 2011. P. 143–146.
16. Lindemann C., Alam M., Krauss J.K., Schwabe K. Neuronal activity in the medial associative-limbic and lateral motor part of the rat subthalamic nucleus and the effect of 6-hydroxydopamine-induced lesions of the dorsolateral striatum // *J. Comp. Neurol.* 2013. Vol. 521, № 14. P. 3226–3240.

17. Pritchard L.M., Hensleigh E., Lynch S. Altered locomotor and stereotyped responses to acute methamphetamine in adolescent, maternally separated rats // *Psychopharmacology*. 2012. Vol. 223, № 1. P. 27–35.
18. Shine J.P., Valdüs-Herrera J.P., Hegarty M., Wolbers T. The Human Retrosplenial Cortex and Thalamus Code Head Direction in a Global Reference Frame // *J. Neurosci*. 2016. Vol. 36, № 24. P. 6371–6381.
19. West E.A., Forcelli P.A., McCue D.L., Malkova L. Differential effects of serotonin-specific and excitotoxic lesions of OFC on conditioned reinforcer devaluation and extinction in rats // *Behavioural Brain Research*. 2013. Vol. 246. P. 10–14.
20. Chang R.C., Stout S., Miller R.R. Comparing excitatory backward and forward conditioning // *Q. J. Exp. Psychol. B*. 2004. Vol. 57, N 1. P. 1–23.
21. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных / ред. Э.А. Асратян. М.: Наука, 1973. 659 с. [Pavlov I.P. *Twenty years' experience of objective studying of higher nervous activity (behavior) of animals* / ed. by E.A. Asratian Moscow: Nauka, 1973. 659 p.]
22. Tzschentke T.M. Review on CPP: measuring reward with the conditioned place preference (cpp) paradigm: update of the last decade // *Addiction Biology*. 2007. Vol. 12, № 3–4. P. 227–462.
23. Мухин В.Н., Козлов А.П., Абдурасулова И.Н., Павлов К.И., Сизов В.В., Мацулевич А.В., Клименко В.М. Стрессоры в раннем постнатальном периоде препятствуют развитию предпочтения алкоголя у взрослых самок крыс (потенциальная роль κ-опиоидных рецепторов) // *Медицинский академический журнал*. 2017. Т. 17, № 3. С. 62–67. [Mukhin V.N., Kozlov A.P., Abdurasulova I.N., Pavlov K.I., Sizov V.V., Matsulevitch A.V., Klimenko V.M. Stressors in early postnatal period abolish development of alcohol preference in adult female rats (potential role of κ-opioid receptors), *Med. acad. Jour*. 2017. Vol. 17, № 3. P. 62–67.]
24. Enoch M.-A. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence // *Psychopharmacology (Berl)*. 2011. Vol. 214, № 1. P. 17–31.
25. 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, № 2. P. 397–426.
26. Funada M., Suzuki T., Narita M., Misawa M., Nagase H. Blockade of morphine reward through the activation of kappa-opioid receptors in mice // *Neuropharmacology*. 1993. Vol. 32, № 12. P. 1315–1323.
27. Iwamoto E.T. Place-conditioning properties of mu, kappa, and sigma opioid agonists // *Alcohol and drug research*. 1985. Vol. 6, № 5. P. 327–339.
28. Michaels C.C., Holtzman S.G. Early Postnatal Stress Alters Place Conditioning to Both μ- and κ-Opioid Agonists // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008. Vol. 325, № 1. P. 313–318.
29. Mucha R.F., Herz A. Motivational properties of kappa and mu opioid receptor agonists studied with place and taste preference conditioning // *Psychopharmacology (Berl)*. 1985. Vol. 86, № 3. P. 274–280.
30. Shippenberg T.S., Herz A. Place preference conditioning reveals the involvement of D1-dopamine receptors in the motivational properties of μ- and κ-opioid agonists // *Brain Research*. 1987. Vol. 436, N 1. P. 169–172.
31. Suzuki T., Shiozaki Y., Masukawa Y., Misawa M., Nagase H. The role of Mu- and Kappa-opioid receptors in cocaine-induced conditioned place preference // *Japanese journal of pharmacology*. 1992. Vol. 58, N 4. P. 435–442.
32. Al-Hasani R., McCall J.G., Shin G., Gomez A.M., Schmitz G.P., Bernardi J.M., Pyo C.-O., Park S.I., Marcinkiewicz C.M., Crowley N.A., Krashes M.J., Lowell B.B., Kash T.L., Rogers J.A., Bruchas M.R. Distinct Subpopulations of Nucleus Accumbens Dynorphin Neurons Drive Aversion and Reward // *Neuron*. 2015. Vol. 87, № 5. P. 1063–1077.
33. Knoll A.T., Muschamp J.W., Sullivan S.E., Ferguson D., Dietz D.M., Meloni E.G., Carroll F.I., Nestler E.J., Konradi C., Carlezon Jr. W.A. Kappa Opioid Receptor Signaling in the Basolateral Amygdala Regulates Conditioned Fear and Anxiety in Rats // *Biological Psychiatry*. 2011. Vol. 70, № 5. P. 425–433.

Поступила в редакцию: 10.10.2017 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 «Институт экспериментальной медицины», 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 [612.66+616.092.19]:577.15

АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗА 1L1 В КЛЕТКАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ

Е.Г. Сухорукова, Д.А. Суфиева, Д.Э. Коржевский
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

ALDEHYDE DEHYDROGENASE 1L1 IN RAT BRAIN CELLS

E.G. Sukhorukova, D.A. Sufieva, D.E. Korzhevskii
FSBSI "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018 г.

Альдегиддегидрогеназа семейства 1, член L1 (Aldh1L1) является одним из важнейших ферментов астроцитов, определяющих такие важные функции этих клеток, как участие в метаболизме фолата и инактивация формиата в ЦНС. Целью настоящей работы было иммуногистохимическое выявление клеток головного мозга крысы, синтезирующих Aldh1L1, определение их топографии и морфологических характеристик. В работе использовался головной мозг половозрелых крыс-самцов породы Вистар (n=10). Материал был фиксирован в цинк-этанол-формальдегиде — специальном фиксаторе, который обеспечивает высокую сохранность антигенных детерминант. Показано, что Aldh1L1 выявляется во всех анатомических структурах головного мозга. Среди клеток головного мозга, экспрессирующих Aldh1L1, идентифицировались клетки макроглии — астроциты и эпендимоциты. В астроцитах наиболее интенсивная иммуногистохимическая реакция отмечалась в концевых ножках отростков этих клеток и поверхностных астроцитах, формирующих поверхностную глиальную пограничную мембрану. В эпендимоцитах продукт иммунной реакции выявлялся в цитоплазме в виде многочисленных гранул различной формы, которые имели вариабельные размеры от 0,1×0,2 до 1,3×3,7 мкм. Преимущественная локализация Aldh1L1 в клетках головного мозга, участвующих в транспорте веществ через гематоэнцефалический, ликвороэнцефалический и гематоликворный барьеры, позволяет рассчитывать на то, что этот белок окажется полезным функциональным маркером при проведении экспериментальных исследований, направленных на изучение барьерной системы ЦНС и оценки реакции головного мозга на токсичные продукты метаболизма суррогатов алкоголя.

Ключевые слова: альдегиддегидрогеназа 1L1, астроциты, мозг крысы, иммуноцитохимия.

Aldehyde dehydrogenase belonging to family 1, member L1 (Aldh1L1) is one of the most important enzymes called astrocytes that determine such important functions of these cells as participation in folate metabolism and inactivation of formiate in the CNS. The aim of this study was immunocytochemical detection of cells synthesizing Aldh1L1 in rat brain, and determination of their topography and morphology features. The brain of adult male Wistar rats (n=10) was used at the work. The material was fixed in zinc-ethanol-formaldehyde, a special fixative providing high preservation of antigenic determinants. It was shown that Aldh1L1 is detected in all brain anatomic structures. Among brain cells expressing Aldh1L1 macroglia cells — astrocytes and ependymocytes — were identified. In astrocytes the most intensive immunohistochemical reaction was observed in the endfeets of processes of these cells and in superficial astrocytes forming the superficial glial border membrane. In ependymocytes, the product of immune reaction was detected in the cytoplasm as numerous granules of various shapes and size (from 0.1×0.2 to 1.3×3.7 μm). The predominant localization of Aldh1L1 in brain cells involved in transport of substances through blood-brain, CSF-brain, and CSF-blood barriers allows one to expect that this protein will prove to be useful functional marker during experimental investigations of the CNS barrier system and evaluating the reaction of brain to toxic metabolic products of alcohol surrogates.

Key words: aldehyde dehydrogenase 1L1, astrocytes, rat brain, immunocytochemistry.

Введение. Изучение структурно-функциональных особенностей астроглии как в норме, так и при развитии патологического процесса в нервной системе является актуальной задачей современ-

ной нейробиологии. В настоящее время известен целый ряд белков, применяемых в практике научных и клинико-диагностических исследований в качестве маркеров астроцитов. Среди этих

Учитывая важность фолата в биосинтезе нуклеотидов и процессах клеточного деления [7], можно предположить, что эпендимоциты транспортируют его к располагающимся в субвентрикулярной зоне мигрирующим нейробластам и нейральным стволовым клеткам [14]. Кроме того, локализация Aldh1L1 именно в клетках, формирующих барьеры головного мозга, вероятно, обуславливает и минимизацию токсического воздействия формиата на клетки ЦНС [15]. В связи с очевидными астроцитарными морфологическими и топографическими признаками Aldh1L1-иммунопозитивных клеток в белом веществе головного мозга и отсутствием экспрессии Aldh1L1 в каких-либо других клетках белого вещества маловероятным является предположение о присутствии этого белка в олигодендроцитах. Также в рамках настоящего исследования ни в одной из исследованных областей Aldh1L1 не была обнаружена в перикарионах нейронов.

Выводы. Таким образом, среди клеток головного мозга, экспрессирующих Aldh1L1, выделяют клетки макроглии. При этом явная экспрессия Aldh1L1 двумя различными клеточными популяциями, очевидно, свидетельствует об отсутствии абсолютной специфичности этого маркера по отношению к астроглии и самостоятельно не может применяться для точной идентификации данной клеточной популяции. Однако преимущественная локализация Aldh1L1 в клетках головного мозга, участвующих в транспорте веществ через гематоэнцефалический, ликвороэнцефалический и гематоликворный барьеры, позволяет рассчитывать на то, что этот белок окажется полезным функциональным маркером при проведении экспериментальных исследований, направленных на изучение барьерной системы ЦНС и оценке реакции головного мозга на воздействие токсичных продуктов метаболизма суррогатов алкоголя.

Литература

1. Сухорукова Е.Г., Гусельникова В.В. Ферменты — маркеры астроцитов // Мед. акад. журн. 2015. Т. 15, № 3. С. 31–37. [Suhorukova E.G., Gusel'nikova V.V. Fermenty — markery astrocitov, *Med. akad. zhurn.* 2015. Vol. 15, No 3. pp. 31–37].
2. Bernstein H.-G., Bannier J., Meyer-Lotz G., Steiner J., Keilhoff G., Dobrowolny H., Walter M., Bogerts B. Distribution of immunoreactive glutamine synthetase in the adult human and mouse brain. Qualitative and quantitative observations with special emphasis on extra-astroglial protein localization // *J. Chemic. Neuroanat.* 2014. Vol. 61–62. P. 33–50.
3. De Vries E.M., Kwakkel J., Eggels L., Kalsbeek A., Barrett P., Fliers E., Boelen A. NFκB signaling is essential for the lipopolysaccharide-induced increase of type 2 deiodinase in tanocytes // *Endocrinology.* 2014. Vol. 155, No 5. P. 2000–2008.
4. Сухорукова Е.Г., Гусельникова В.В., Коржевский Д.Э. Глутаминсинтетаза в клетках головного мозга крысы // Морфология. 2017. Т. 152, No 6. С. 7–10. [Suhorukova E.G., Gusel'nikova V.V., Korzhevskij D.Eh. Glutaminsintetaza v kletkah golovnogo mozga krysy, *Morfologiya.* 2017. Vol. 152, No 6. pp. 7–10].
5. Cahoy J.D., Emery B., Kaushal A., Foo L.C., Zamanian J.L., Christopherson K.S., Xing Y., Lubischer J.L., Krieg P.A., Krupenko S.A., Thompson W.J., Barres B.A. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function // *J. Neurosci.* 2008. Vol. 28, No 1. P. 264–278.
6. Yang Y., Vidensky S., Jin L., Jie C., Lorenzini I., Frankl M., Rothstein J.D. Molecular comparison of GLT1+ and ALDH1L1+ astrocytes in vivo in astroglial reporter mice // *Glia.* 2011. Vol. 59. P. 200–207.
7. Benkovic S.J. The transformylase enzymes in de novo purine biosynthesis // *Trends Biochem. Sci.* 1984. Vol. 9. P. 320–322.
8. Krupenko S.A. FDH: An aldehyde dehydrogenase fusion enzyme in folate metabolism // *Chem. Biol. Interact.* 2009. Vol. 178, No 1–3. P. 84–93.
9. Neymeyer V., Tephly T.R., Miller M.W. Folate and 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase (FDH) expression in the central nervous system of the mature rat // *Brain Res.* 1997. Vol. 766. P. 195–204.
10. Коржевский Д.Э., Сухорукова Е.Г., Гилерович Е.Г., Петрова Е.С., Кирик О.В., Григорьев И.П. Преимущества и недостатки цинк-этанол-формальдегида как фиксатора для иммуноцитохимических исследований и конфокальной лазерной микроскопии // Морфология. 2013. Т. 143, No 2. С. 81–85. [Korzhevskij D.Eh., Suhorukova E.G., Gilerovich E.G., Petrova E.S., Kirik O.V., Grigoryev I.P. Preimushchestva i nedostatki cink-ethanol-formal'degida kak fiksatora dlya immunocitohimicheskikh issledovaniy i konfokal'noj lazernoj mikroskopii, *Morfologiya.* 2013. Vol. 143, No 2. pp. 81–85].

11. *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 // *Europ. J. Histochem.* 2015. Vol. 59, No 3. P. 5–9.
12. *Сухорукова Е.Г., Коржевский Д.Э., Алексеева О.С.* Глиальный фибриллярный кислый белок — компонент промежуточных филаментов астроцитов мозга позвоночных // *Журн. эвол. биохим. физиол.* 2015. Т. 51, № 1. С. 3–10. [*Sukhorukova E.G., Korzhevskij D.Eh., Alekseeva O.S.* Glial'nyj fibrillyarnyj kislyj belok — komponent promezhutochnyh filamentov astrocitov mozga pozvonochnyh, *Zhurn. ehvol. biohim. fiziol.* 2015. Vol. 51, No 1. pp. 3–10].
13. *Stanger O.* Physiology of folic acid in health and disease // *Curr. Drug. Metab.* 2002. Vol. 3, No 2. P. 211–223.
14. *Коржевский Д.Э.* Нейрогенез и нейральные стволовые клетки // *Мед. акад. журн.* 2010. Т. 10, № 4. С. 175–182. [*Korzhevskij D.Eh.* Nejrogenez i nejral'nye stvolovye kletki, *Med. akad. zhurn.* 2010. Vol. 10, No 4. pp. 175–182].
15. *Tephly T.R.* The toxicity of methanol // *Life Sci.* 1991. Vol. 48, No 11. P. 1031–1041.

Поступила в редакцию: 11.03.2018 г.

Контакт: *Сухорукова Елена Геннадьевна, len48@inbox.ru*

Сведения об авторах:

Сухорукова Елена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12; e-mail: len48@inbox.ru;

Суфиева Дина Азатовна — очный аспирант Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; 197376, ул. акад. Павлова, д. 12; e-mail: dinobrione@gmail.com;

Коржевский Дмитрий Эдуардович — доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующий лабораторией функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы Отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, ул. акад. Павлова, д. 12; e-mail: dek2@yandex.ru.

УДК 612.821.6:615.214.2:615.27:615.357

ВЛИЯНИЕ ДОНАТОРА ЦИНКА АЦИЗОЛА НА ДВИГАТЕЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС

^{1,2}А.Ф. Якимовский, ¹К.В. Занин¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Россия²ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», Санкт-Петербург, Россия

THE INFLUENCE OF ZINC DONATOR ACYZOL INTO RAT'S LOCOMOTOR BEHAVIOR

^{1,2}A.F. Yakimovskii, ¹K.V. Zanin¹FSBEI HE "Pavlov First Saint Petersburg State Medical University", St. Petersburg, Russia²FSBSI "Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Science", St. Petersburg, Russia

© А.Ф. Якимовский, К.В. Занин, 2018 г.

Цель исследования: изучить влияние донатора цинка ацизола на спонтанную и условно-рефлекторную двигательную активность крыс. *Материалы и методы исследования.* Исследование проведено на взрослых крысах-самцах линии Вистар. Ацизол в объеме 0,1 мл вводился внутривентриально в дозе 24 мг/кг дважды с промежутком в три дня. Параметры спонтанной двигательной активности оценивались в «открытом поле», показатели условно-рефлекторного избегательного поведения — в «челночной камере». *Результаты.* Под влиянием ацизола спонтанная двигательная активность крыс снижалась (особенно число исследовательских подъемов на задние лапы) уже после первой инъекции; после второго введения ацизола ухудшалась и реализация условного рефлекса избегания. *Заключение.* Ацизол, очевидно повышая содержание цинка в организме, способен снижать двигательную активность крыс, и опосредованно влиять на условно-рефлекторное избегательное поведение, что необходимо учитывать при применении ацизола как лекарственного, протективного или общеукрепляющего средства.

Ключевые слова: ацизол, спонтанная двигательная активность, условный рефлекс избегания.

The aim of the article. The article is devoted to investigation of zinc donator acyzol influence to spontaneous or conditioned reflex locomotor activity of the rats. *Materials and methods of research.* The study was performed on adult male Wistar rats. Acyzol in volume of 0.1 ml was injected intraperitoneal (24 mg/kg) twice with the time gap of three days. Parameters of spontaneous locomotor activity were evaluated in "open field", and values of conditioned reflex behavior of avoidance were evaluated in "shuttle box". *Results.* Spontaneous locomotor activity of rats (especially the number of research rearing iterations) has lowered after the first injection under the influence of acyzol soon. The realization of avoidance conditioned reflexes was worsened after the second injection of acyzol. *Conclusion.* There is reason to propose, that acyzol, increasing the zinc content in the body, is able to lower the locomotor activity of rats; and it has the indirect influence on the avoidance conditioned reflex behavior. It should be considered when application of acyzol as a medical, protective or tonic drug.

Key words: acyzol, spontaneous locomotor activity, conditioned reflex of avoidance.

Введение. Ацизол был создан как антидот и протектор при отравлениях продуктами горения органических соединений (Патент РФ № 2247558. Бабаниязова Э.Х., Баринов В.А., Шилов В.Н. и соавт.) [1]; используется в медицине чрезвычайных ситуаций и критических состояний. В последнее время применение этого металлокомплекса все больше расширяется, например, как донатора цинка в заместительной терапии цинк-дефицитных состо-

яний различной этиологии [2, 3]. Есть данные о способности ацизола активно влиять на ионный гомеостазис; под его влиянием в организме человека нормализуется содержание кальция, железа и кобальта [4]. Наши исследования показали, что ацизол изменяет содержание цинка в ткани головного мозга крыс [5], и это значимо для функционирования ряда систем мозга, прежде всего — глутамат- и ГАМК-ергической медиаторных систем [6, 7].

трактовать как негативные. В реальных ситуациях жизнедеятельности человека гипоксигенные эффекты ацизола могут носить и адаптивное значение, не говоря уже о его применении для нормализации избыточной двигательной активности при гиперкинезах органической и функциональной природы [4, 6, 7].

Заключение. Донатор цинка ацизол, введенный крысам внутрибрюшинно в дозе 24 мг/кг

снижает интенсивность спонтанной двигательной активности в «открытом поле», а при повторном введении понижает реализацию условно-рефлекторного навыка избегания в «челночной камере». Есть основания предположить, что ацизол влияет на реализацию избегательного условно-рефлекторного поведения опосредованно через понижение локомоторной активности.

Литература

1. *Баринов В.А., Алексанин С.С., Радионов И.А., Шантырь И.И.* Ацизол в комплексе мер защиты от токсических продуктов горения и лечения пострадавших // *Мед.-биол. и соц.-психол. пробл. безопасности в чрезв. ситуациях.* 2011. Т. 5, No 1. С. 14–19. [Barinov V.A., Aleksanin S.S., Radionov I.A., Shantyr I.I. Acyzol within the package of measures for protection from toxic burning products and treatment of injured, *Med.-biol. and soc.-psychol. probl. of safety in emerg. situations.* 2011. Vol. 5, No 1. pp. 14–19].
2. *Бабаниязова Э.Х., Бабаниязов Х.Х., Радионов И.А., Скальный А.В., Бобр И.С.* Ацизол в решении проблем цинкодефицитных состояний // *Микроэлементы в медицине.* 2010. Т. 11, No 1. С. 25–30. [Babaniyazova Z.Kh., Babaniyazov Kh.Kh., Radionov I.A., Skalny A.V., Bobr I.S. Acizol as a remedy against zinc deficiency, *Trace elem. in medic.* 2010. Vol. 11, No 1. pp. 25–30].
3. *Лебедева С.А., Бабаниязова Э.Х., Бабаниязов Х.Х., Радионов И.А.* Новые подходы фармакологической коррекции гипоксических состояний // *Вестник ОГУ.* 2011. Т. 134, No 15. С. 78–81. [Lebedeva S.A., Babaniyazova Z.Kh., Babaniyazov Kh.Kh., Radionov I.A. New approaches of pharmacological correction of hypoxic states, *Vestnik OSU.* 2011. Vol. 134, No 15. pp. 78–81].
4. *Prasad A.S.* Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects // *Микроэлем. в медиц.* 2014. Т. 15, No 1. С. 3–12. [Prasad A.S. Zinc in humans: health disorders and therapeutic effects, *Trace elem. in medic.* 2014. Vol. 15, No 1. pp. 3–12].
5. *Якимовский А.Ф., Шантырь И.И., Власенко М.А., Яковлева М.В.* Влияние ацизола на содержание цинка в плазме крови и головном мозге крыс // *Бюл. эксперим. биол.* 2016. Т. 162, No 9. С. 268–270. [Yakimovskii A.F., Shantyr I.I., Vlasenko M.A., Yakovleva M.V. The influence of acizol to zinc blood plasma and brain tissue in rats, *Bull. of experim. Boil. and med.* 2016. Vol. 162, No 9. pp. 268–270].
6. *Якимовский А.Ф.* Способность цинка восстанавливать условный рефлекс избегания, нарушенный у крыс внутривентрикулярным введением пикротоксина // *Микроэлементы в медицине.* 2014. Т. 15, No 3. С. 27–32. [Yakimovskii A.F. The ability of zinc to recover conditioned avoidance reflex, disturbed by intrastriatal injection of picrotoxin in rats, *Trace elem. in medic.* 2014. Vol. 15, No 3. pp. 27–32].
7. *Smart T.G., Hosie A.M., Miller P.S.* Zn²⁺ ions: modulators of excitatory and inhibitory synaptic activity // *Neuroscientist.* 2004. Vol. 10, N 5. P. 432–442.
8. *Фесенко А.Г.* Микроэлементарная коррекция функционального состояния организма профессиональных регбисток в соревновательный период // *Вестник ОГУ.* 2011. Т. 134, No 15. С. 144–149. [Fesenko A.G. Micro elementary correction of functional state of organism professional rugby players in the competitive period, *Vestnik OSU.* 2011. Vol. 134, No 15. pp. 144–149].
9. *Скальный А.В., Фесюн А.Д., Ивашкив И.И., Грабеклис С.А., Скальный А.А.* Влияние препарата цинка «Ацизол» на элементарный статус и уровень функциональных резервов в условиях повышенных психоэмоциональных и физических нагрузок // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2011. Т. 9, No 6. С. 47–55. [Skalny A.V., Fesyun A.D., Ivashkiv I.I., Grabeklis S.A., Skalny A.A. Influence of zinc preparation «Acizol» on body elemental status and functional reserves under conditions of increased psycho-emotional and physical stress, *Problems of boil., medical and pharmaceutic. chemistry.* 2011. Vol. 9, No 6. pp. 47–55].
10. *Якимовский А.Ф., Крыжановская С.Ю.* Влияние внутривентрикулярных введений ацетата цинка на нормальное и патологическое двигательное поведение крыс // *Мед. акад. журн.* 2015. Т. 15,

№ 2. С. 50–54. [Yakimovskii A.F., Kryzhanovskaya S.Yu. The effect of intrastriatal zinc acetate injections on normal and pathological locomotor behavior in rats, *Med. acad. jour.* 2015. Vol. 15, No 2. pp. 50–54].

Поступила в редакцию: 26.10.2017 г.

Контакт: Якимовский Андрей Федорович, jakim2010@gmail.com

Сведения об авторах:

Якимовский Андрей Федорович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии двигательного поведения Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; старший научный сотрудник лаборатории физиологии высшей нервной деятельности Института физиологии им. И.П. Павлова РАН; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел.: (812) 338-70-33; e-mail: jakim2010@gmail.com;

Занин Кирилл Викторович — старший лаборант лаборатории физиологии и патологии двигательного поведения Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8; тел.: (812) 338-70-33.

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

УДК 616.756.26-089.844:612.76

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ГРЫЖЕВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ

¹Я.П. Зорин, ¹М.Г. Бойцова, ¹Н.А. Карлова, ²академик РАН А.В. Шабров

¹Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

MODERN CAPABILITIES OF ULTRASOUND VISUALIZATION OF ABDOMINAL WALL HERNIAS

Y.P. Zorin, ¹M.G. Boitsova, ¹N.A. Karlova, ²full member of the Russian Academy of Sciences A.V. Shabrov

¹Scientific and clinical educational center "Medical Radiology and Nuclear Medicine" of the medical faculty, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

²FSBSI "Institute of Experimental Medicine", St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018 г.

Грыжи брюшной стенки являются частой патологией в современной клинической практике. Клинические данные не всегда позволяют поставить верный диагноз, что требует своевременного лучевого обследования с целенаправленным поиском специфической симптоматики. *Цель исследования:* уточнение возможностей ультразвукового исследования при подозрении на наличие грыжевых образований брюшной стенки. *Материалы и методы исследования:* в течение четырехлетнего периода было проведено ультразвуковое исследование 88 пациентов с различными грыжами брюшной стенки, с использованием стандартной процедуры УЗИ и специфических проб для анализа состояния грыжевого содержимого. Использован В-режим ультразвукового сканирования и режим цветового доплеровского картирования. Большинство пациентов в дальнейшем подверглись плановому или экстренному оперативному лечению с последующим ультразвуковым динамическим наблюдением. *Результаты.* Ультразвуковой метод позволил визуализировать грыжевые образования у всех обследованных пациентов. Определены стандарты морфометрии, условия успешной диагностики и критерии дифференциальной диагностики грыж брюшной стенки. Конкретизированы критерии разграничения неосложненных и осложненных грыжевых образований. *Заключение.* Ультразвуковой метод является высокоинформативным для поиска, диагностики и дифференциальной диагностики грыж брюшной стенки. Целенаправленный поиск специфической ультразвуковой симптоматики позволяет верно поставить диагноз, что имеет большое значение для своевременности начала адекватного лечения.

Ключевые слова: УЗИ, диагностика, грыжа, брюшная стенка, осложнения.

Abdominal wall hernias are the common pathology in modern clinical practice. Clinical data sometimes make the correct diagnosis not possible what requires the timely specific and targeted ultrasound examination. *Aims of research.* Revealing the capabilities of ultrasound examination at the assumption of abdominal wall hernias. *Materials and methods.* Within four years the ultrasound examination of 88 patients was carried out who suffered from different abdominal wall hernia, with the use of standard procedure of ultrasound examination and specific tests for evaluation of the condition of hernia's content. The ultrasound scanning procedure was performed using B-mode and Color Doppler mapping mode. The majority of patients hereafter underwent the planned or emergency surgical treatment and subsequent ultrasound dynamic control. *Results.* The ultrasound examination gave the opportunity to reveal hernias in all the patients examined. Standards of morphometry, conditions of successful diagnosis and criteria of differential diagnosis signs of abdominal wall hernias have been detected. Criteria of differentiation of non-complicated and complicated hernias were concretized *Conclusions.* Ultrasound examination is a highly informative method for search, diagnosis and differential diagnosis of abdominal wall hernias. The targeted search of specific ultrasound signs allows making a correct diagnosis what has a great value for the timing of beginning of the adequate treatment.

Key words: ultrasound examination, diagnosis, hernia, abdominal wall, complicating diseases.

Введение. Грыжевые образования брюшной стенки встречаются во всех возрастных группах у 4–7% пациентов, обращающихся за амбулаторной медицинской помощью [1–3]. Современные методики хирургического лечения, в частности, эндоскопические, сделали возможным успешное проведение лечения у большинства больных [3]. Частая неспецифичность клинической картины, отсутствие убедительных физикальных данных при мелких размерах грыж, потенциальная опасность развития осложнений требуют своевременной и точной диагностики и дифференциальной диагностики грыжевых образований [4].

Для диагностики грыж брюшной стенки разработано специальное рентгенологическое исследование — герниография [5–8], широко применяются ультразвуковой метод, компьютерная и магнитно-резонансная томография [9]. Рентгеновская герниография — инвазивный метод, созданный преимущественно для выявления паховых и бедренных грыж, но неинформативный для выявления образований, содержащих предбрюшинный жир [10]. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют изучить состояние брюшной стенки, но не дают убедительной информации для дифференциальной диагностики грыжевых выпячиваний, содержащих жировую ткань [9]. В сравнении с другими методами лучевой визуализации ультразвуковой метод позволяет детально изучать брюшную стенку, выявлять грыжевые образования практически любых размеров в большинстве локализаций, выполнять функциональные пробы и уверенно диагностировать некоторые осложнения, в частности, ущемление содержимого грыжевого выпячивания [10, 11].

Цель исследования: уточнение возможностей ультразвукового исследования при подозрении на наличие грыжевых образований брюшной стенки.

Задачи исследования: оптимизация методики выполнения ультразвукового исследования при грыжевых образованиях брюшной стенки различной локализации; уточнение ультразвуковой семиотики грыжевых выпячиваний и симптоматики их осложнений; разработка критериев дифференциальной диагностики различных типов грыж в зависимости от характера их содержимого и наличия осложнений.

Материалы и методы исследования. Обследованы 88 пациентов в возрасте от 20 до 72 лет (мужчин — 71, женщин — 17), проходивших амбулаторное и стационарное лечение в многопрофильной клинике «Скандинавия» с 2014 по 2017 г. Выявлены следующие типы грыж: паховые (27), бедренные (3), грыжи белой линии (22), параумбиликальные (2), пупочные (26), грыжи

спигелиевой (полулунной) линии (4). Отдельную группу составили пациенты с послеоперационными грыжами различной локализаций (4).

Методика ультразвукового исследования состояла из нескольких этапов. Каждому пациенту, независимо от локализации грыжи выполнялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства в В-режиме и с применением ЦДК. Исследование проводилось на аппаратах экспертного класса Logic 9 и Voluson E8, конвексным датчиком с частотой от 3,5 до 5 МГц. На следующем этапе выполнялся обзор мягких тканей брюшной стенки в месте предполагаемой грыжи в продольной и поперечной плоскости с применением линейного высокочастотного датчика (11–15 МГц). При выявлении грыжевого выпячивания оценивался характер его содержимого и выполнялись первичные измерения размеров выпячивания и размеров грыжевых ворот. В последующем проводилась проба с глубоким дыханием для определения связи грыжевого содержимого с органами брюшной полости и выявления специфических дифференциально-диагностических признаков, позволявших разграничить различные типы грыж с жировым характером содержимого. Затем, при пробе Вальсальвы оценивались максимальные размеры грыжевого выпячивания и ширины грыжевых ворот на высоте натуживания, смещение грыжевого содержимого, смещение содержимого грыжевого мешка обратно в брюшную полость в фазе расслабления, сопровождавшейся принудительной компрессией ультразвуковым датчиком. На заключительном этапе по данным цветовой доплерографии анализировался кровоток в содержимом грыжевого мешка. Завершалось исследование изучением окружающих мягких тканей брюшной стенки.

Оперативное вмешательство для устранения грыжи с пластикой брюшной стенки было выполнено 71 пациенту. В послеоперационном периоде в течение 1–3 мес всем пациентам было выполнено контрольное ультразвуковое исследование.

Результаты операционных находок были сопоставлены с ультразвуковой симптоматикой и обработаны методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. При первичном ультразвуковом исследовании брюшной стенки грыжевые образования визуализировались отчетливо у 60 из 88 пациентов, а у оставшихся 28 — только при пробе Вальсальвы, демонстрировавшей появление выпячивания на высоте натуживания с последующим самопроизвольным вправлением в брюшную полость. В связи с этим, определение максимальных размеров грыжевого образования и ширины грыжевых ворот проводилось нами только

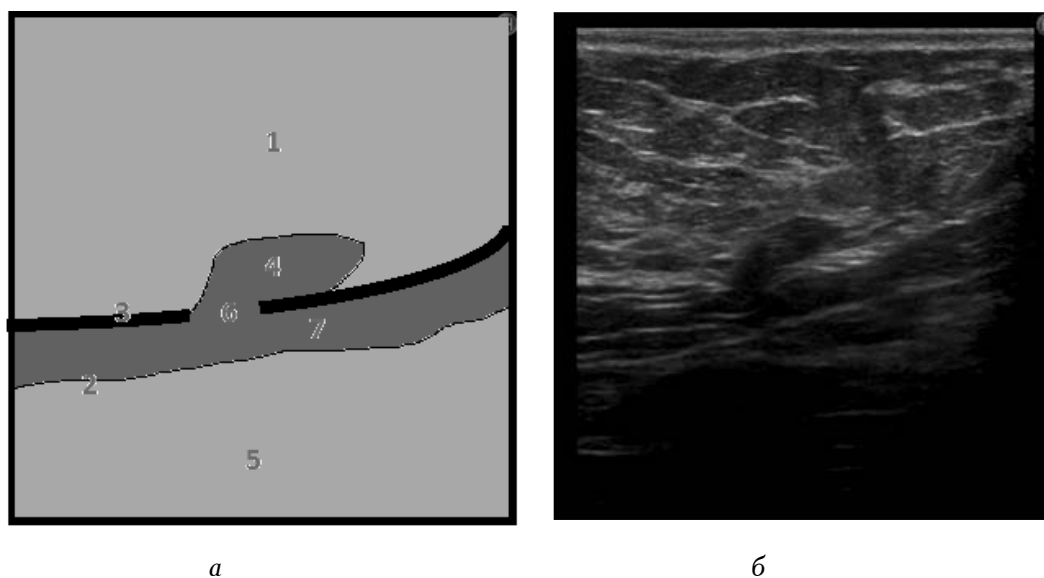


Рис. 8. Пациент Г., 70 лет. Мелкая грыжа белой линии, содержащая предбрюшинный жир: *а* — схема; *б* — ультразвуковое изображение: 1 — подкожная клетчатка; 2 — брюшина; 3 — апоневроз; 4 — жировая ткань в составе грыжевого выпячивания; 5 — абдоминальные структуры; 6 — грыжевые ворота; 7 — предбрюшинный жир.

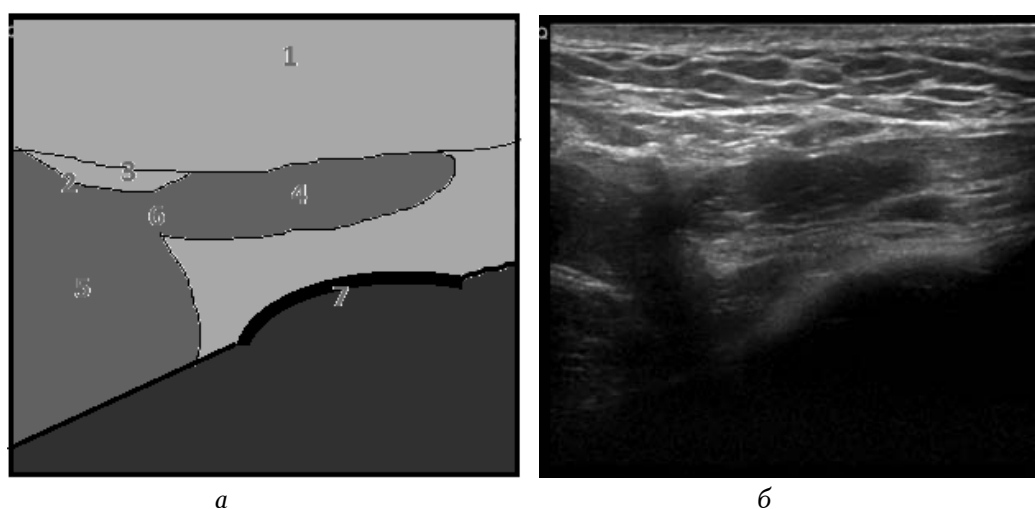


Рис. 9. Пациент Б., 66 лет. «Канальная» паховая грыжа, содержащая фрагмент сальника: *а* — схема; *б* — ультразвуковое изображение: 1 — подкожная клетчатка; 2 — брюшина; 3 — апоневроз; 4 — жировая ткань в составе грыжевого выпячивания; 5 — абдоминальные структуры; 6 — грыжевые ворота; 7 — передняя поверхность лонной кости.

Заключение. Таким образом, ультразвуковой метод является высокоинформативным для поиска, диагностики и дифференциальной диагностики наружных грыж живота. Целенаправленный

поиск специфической ультразвуковой симптоматики дает возможность в большинстве случаев верно поставить диагноз, что важно для своевременного начала лечения.

Литература

1. Воскресенский Н.В., Горелик С.Л. Хирургия грыж брюшной стенки. М.: Медицина, 1965. 217 с. [Voskresenskij N.V., Gorelik S.L. *Hirurgiya gryzh bryushnoj stenki*. Moscow: Medicina, 1965. 217 p.]
2. Грубник В.В., Лосев А.А., Баязитов Н.Р. Современные методы лечения брюшных грыж. Киев: Здоровье, 2001. 280 с. [Grubnik V.V., Losev A.A., Bayazitov N.R. *Sovremennyye metody lecheniya bryushnyh gryzh*. Kiev: Zdorov'e, 2001. 280 p.]
3. Poulouse B.K. Epidemiology and cost of ventral hernia repair: making the case for hernia research // *Hernia*. 2012. Vol. 19. P. 1–24.

4. *Кривошеков Е.П.* Хирургия вентральных грыж. Самара: СамЛюксПринт, 2014. 152 с. [Grubnik V.V., Losev A.A., Bayazitov N.R. *Sovremennye metody lecheniya bryushnyh gryzh.* Kiev: Zdorov'e, 2001. 280 p.]
5. *Мариев А.И., Фетюков А.И.* Рентгеноконтрастная герниография. Петрозаводск, 1993. 31 с. [Mariev A.I., Fetyukov A.I. *Rentgenokonstrastnaya gerniografiya.* Petrozavodsk, 1993. 31 p.]
6. *Мариев А.И., Царев Н.И., Фетюков А.И., Бузухайр Г.* Предоперационная герниография в диагностике паховых и бедренных грыж // Актуальные вопросы военно-морской и практической медицины (тезисы). Владивосток, 1996. С. 71–73. [Mariev A.I., Carev N.I., Fetyukov A.I., Buzuhajr G. *Predoperacionnaya gerniografiya v diagnostike pahovyh i bedrennyh gryzh, Aktual'nye voprosy voennomorskoy i prakticheskoy mediciny (tezisy).* Vladivostok, 1996. pp. 71–73].
7. *Нагибин В.А., Чижиков В.В.* Диагностика и лечение сложных форм паховых грыж // Хирургия. 1992. № 2. С. 133–134. [Nagibin V.A., Chizhikov V.V. *Diagnostika i lechenie slozhnyh form pahovyh gryzh, Hirurgiya.* 1992. No 2. pp. 133–134].
8. *Северин В.И., Такуев К.С., Жорина О.М., Хазиме Б.М.* Рентгенодиагностика и лечение бедренных грыж. СПб., 1998. 12 с. [Severin V.I., Takuev K.S., Zhorina O.M., Hazime B.M. *Rentgenodiagnostika i lechenie bedrennyh gryzh.* St. Petersburg, 1998. 12 p.]
9. *Tanaka E.Y., Yoo J.H., Rodrigues A.J. Jr, Utiyama E.M., Birolini D., Rasslan S.* A computerized tomography scan method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain // *Hernia.* 2010. Vol. 14, Iss. 1. P. 63–69.
10. *Akin E.A., Khati N.J., Hill M.C.* Ultrasound of the scrotum // *Ultrasound Q.* 2004. Vol. 20, No 4. P. 181–200.
11. *Кунцевич Г.И., Адамян А.А., Чебышева Э.Н., Гогия Б.Ш.* Применение комплексного ультразвукового исследования в диагностике паховых грыж на этапах хирургического лечения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2004. No 3. С. 30–34. [Kuncevich G.I., Adamyan A.A., Chebysheva E.N., Gogiya B.Sh. *Primenenie kompleksnogo ul'trazvukovogo issledovaniya v diagnostike pahovyh gryzh na etapah hirurgicheskogo lecheniya, Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika.* 2004. No 3. pp. 30–34].

Поступила в редакцию: 06.02.2018 г.

Контакт: Зорин Ярослав Петрович, yzorin@mail.ru

Сведения об авторах:

Зорин Ярослав Петрович — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: yzorin@mail.ru;

Бойцова Марина Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: mgboitsova@mail.ru;

Карлова Наталия Александровна — профессор, доктор медицинских наук, академик МАНЭБ, профессор научно-клинического и образовательного центра «Лучевая диагностика и ядерная медицина» медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: mgboitsova@mail.ru;

Шабров Александр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАЕН, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197376, Санкт-Петербург, ул. акад. Павлова, д. 12.

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 литерных 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 27.12.2017 г.

Редактор: Т. В. Руксина

Верстка: Е.Ю. Паллей

Подписано в печать 29.03.18 г. Формат 60×90 1/8. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 9,3. Тираж 1000 экз.
Отпечатано в типографии: ООО "ИПКНП-ПРИНТ", 190020, Санкт-Петербург, Измайловский пр., д. 29.