

МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 4

ТОМ 18

2018

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

Институт экспериментальной медицины

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

Заместители главного редактора:

академик РАН *Н.А. Беляков*,
профессор РАН *А.В. Дмитриев*

Ответственный секретарь:
доктор биологических наук
А.В. Соколов



Журнал рекомендован ВАК для публикации материалов диссертаций

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, улица Академика Павлова, 12.
Редколлегия журнала «Медицинский академический журнал»
Тел. (812) 234-68-57

<https://iemsb.ru/science/journals>

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

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 — доктор медицинских наук, 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
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., 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
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

No. 4

Volume 18

2018

SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL

Institute of Experimental Medicine

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

Professor of the Russian Academy of Sciences

Executive Secretary:

A.V. Sokolov

Doctor of Biological Sciences



Address: 197376, Academic Pavlov's street, 12
Editorial board «Medical academic journal»
Tel. (812) 234-68-57

<https://iemspb.ru/science/journals>

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
V.V. Rassokhin, Doctor of Medical Science, 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
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, 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 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

<i>Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, Е.В. Боева</i> ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ВТОРИЧНЫЕ И КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ЧАСТЬ I: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВА ПРОБЛЕМЫ	7
<i>Д.А. Танянский, Н.С. Парфенова, Н.Г. Никульчева, А.Д. Денисенко</i> АДИПОНЕКТИН И АТЕРОСКЛЕРОЗ	17

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>В.И. Перхов, Д.С. Янкевич</i> ПРОГРАММА ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ БЕСПЛАТНОГО ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА 20 ЛЕТ?	27
<i>С.А. Ищук, Е.Г. Богомолова, О.А. Добровольская, А.О. Ахметшина, Д.С. Краснощек, А.А. Луковенко, Е.А. Федорова, А.М. Кляус, Н.Н. Колмаков, Ю.В. Жеребцова, И.В. Духовлинов, Н.А. Климов, А.С. Симбирцев</i> ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 И ЕГО ДЕЙСТВИЕ НА КЛЕТКИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ <i>IN VITRO</i>	34
<i>П.А. Дыбан</i> МИТОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИЕВ ЭКТО- И ЭНТОДЕРМАЛЬНОГО ТИПОВ В СПОНТАННЫХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТЕРАТОМАХ МЫШЕЙ	42
<i>М.С. Жаркова, Е.С. Умнякова, А.Г. Афиногенова, Г.Е. Афиногенов, А.А. Колобов, О.В. Шамова</i> СИНЕРГИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ PG-1 И СНВАС3.4 С АНТИСЕПТИКАМИ В ОТНОШЕНИИ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВЫХ БАКТЕРИЙ	47
<i>Е.В. Шамова, Д.В. Григорьева, И.В. Горудко, А.Н. Свешникова</i> МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЛАКТОФЕРРИНА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ МОЛОКА ТРАНСГЕННЫХ КОЗ, НА АГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ	58

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

<i>З.М. Муружеева, А.А. Ежов, М.Н. Карпенко, М.А. Фоминцева, В.М. Клименко, И.Д. Столяров</i> КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА	64
--	----

ХРОНИКА

<i>Е.Т. Захарова, Н.Н. Колмаков, А.В. Соколов</i> ОТКРЫТИЕ МЕМОРИАЛЬНОЙ ДОСКИ В ПАМЯТЬ О РЕПРЕССИРОВАННЫХ СОТРУДНИКАХ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ	73
--	----

CONTENTS

ANALYTICAL REVIEWS

<i>N.A. Belyakov, V.V. Rassokhin, E.V. Stepanova, O.N. Leonova, E.V. Boeva</i> HIV INFECTION, SECONDARY CONDITIONS AND COMORBIDITIES. PART 1: EPIDEMIOLOGY AND THE BASIS OF THE PROBLEM	7
<i>D.A. Tanianskii, N.S. Parfenova, N.G. Nikulcheva, A.D. Denisenko</i> ADIPONECTIN AND ATHEROSCLEROSIS	17

ORIGINAL RESEARCHES

<i>V.I. Perkhov, D.S. Yankevich</i> STATE GUARANTEES OF FREE MEDICAL CARE: WHAT HAS CHANGED IN 20 YEARS?	27
<i>S.A. Ishuk, E.G. Bogomolova, O.A. Dobrovolskaya, A.O. Akhmetshina, D.S. Krasnoshchek, A.A. Lukovenko, E.A. Fedorova, A.M. Klyus, N.N. Kolmakov, Y.V. Zherebtsova, I.V. Dukhovlinov, N.A. Klimov, A.S. Simbirtsev</i> PRODUCTION OF RECOMBINANT IGF1 AND ITS ACTION ON NEUROBLASTOMA CELLS <i>IN VITRO</i>	34
<i>P.A. Dyban</i> MITOTIC ACTIVITY OF EPITHELIA OF ECTO- AND ENTODERMAL TYPES IN SPONTANEOUS AND EXPERIMENTAL TERATOMAS OF MICE	42
<i>M.S. Zharkova, E.S. Umnyakova, A.G. Afinogenova, G.E. Afinogenov, A.A. Kolobov, O.V. Shamova</i> SYNERGY OF ACTION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES PG-1 AND CHBAC3.4 WITH ANTISEPTICS AGAINST ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA	47
<i>E.V. Shamova, D.V. Grigorieva, I.V. Gorudko, A.N. Sveshnikova</i> MODULATING EFFECT OF RECOMBINANT LACTOFERRIN ISOLATED FROM THE MILK OF TRANSGENIC GOATS ON PLATELET AGGREGATION ACTIVITY	58

CLINICAL RESEARCH AND PRACTICE

<i>Z.M. Muruzheva, A.A. Ezhov, M.N. Karpenko, M.A. Fominceva, V.M. Klimenko, I.D. Stolyarov</i> CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL HETEROGENEITY OF ESSENTIAL TREMOR	64
--	----

CHRONICLE

<i>E.T. Zakharova, N.N. Kolmakov, A.V. Sokolov</i> MEMORIAL PLATE UNVEILED IN MEMORY OF STAFF OF THE INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE WHO WERE VICTIMS OF POLITICAL REPRESSION	73
--	----

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

УДК 619.98+616-06

<https://doi.org/10.17816/MAJ1847-16>

HIV INFECTION, SECONDARY CONDITIONS AND COMORBIDITIES. PART 1: EPIDEMIOLOGY AND THE BASIS OF THE PROBLEM

N.A. Belyakov^{1, 2, 3}, V.V. Rassokhin^{1, 2, 3}, E.V. Stepanova^{1, 4}, O.N. Leonova^{1, 4}, E.V. Boeva^{1, 2}

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia;

³Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

⁴Saint Petersburg Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ВТОРИЧНЫЕ И КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ЧАСТЬ 1: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ОСНОВА ПРОБЛЕМЫ

Н.А. Беляков^{1, 2, 3}, В.В. Рассохин^{1, 2, 3}, Е.В. Степанова^{1, 4}, О.Н. Леонова^{1, 4}, Е.В. Боева^{1, 2}

¹ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург;

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

⁴СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург

© Authors, 2018

An analysis of the human immunodeficiency virus (HIV) epidemic's trajectory with priority-setting taking into account HIV-associated comorbidities for each time period was performed. A classification of comorbid diseases and conditions in HIV infection by cause and setting of their occurrence is presented. Opportunistic infections and secondary diseases that remain some of the leading causes of severe complications and mortality are characterized. The difficulty of the development of immune reconstitution inflammatory syndrome against the background of late diagnosis of HIV infection and initiation of antiretroviral therapy is highlighted.

Keywords: HIV infection; comorbidities; opportunistic infections; IRIS.

Произведен анализ эволюции эпидемии ВИЧ-инфекции с формированием приоритетных для каждого периода времени вариантов коморбидности при этом заболевании. Представлена классификация коморбидных состояний при ВИЧ-инфекции по причинам и условиям их развития. Дана общая характеристика оппортунистических инфекций и вторичных патологий, которые остаются одной из лидирующих причин развития тяжелых осложнений и смертности. Рассмотрены основные факторы риска и патогенетические основы развития синдрома восстановления иммунной системы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция; коморбидные состояния; оппортунистические инфекции; синдром восстановления иммунной системы.

Background

Comorbidities are characteristic of many chronic pathologic processes, especially at mature and old age. For a number of reasons, human immunodeficiency virus (HIV) infection in a combination with other infectious and non-communicable diseases holds a special place in shaping these comorbid conditions. It is to be noted that simultaneous occurrence

of concomitant pathologic processes, diseases and conditions has its own specific patterns and manifestations; they may occur at a different rate, have more or less apparent clinical manifestation. In presence of concurrent illnesses associated with HIV infection, the leading role is played by the human immunodeficiency virus (HIV) that triggers the inflammatory process causing immunosuppression [1–5].

References

1. Nurgazizova AK. The origin, development and current concepts of “Comorbidity” and “Polymorbidity”. *Kazan Med Zh.* 2014;95(2):292-296. (In Russ.)
2. Belyakov NA, Rassokhin VV, Trofimova TN, et al. Advanced and comorbid HIV cases in Russia. *HIV infection and immunosuppressions.* 2016;8(3):9-25. (In Russ.)
3. Brañas F, Azcoaga A, García Ontiveros M, Antela A. Cronicidad, envejecimiento y multimorbilidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36:15-18. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(18\)30241-6](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(18)30241-6).
4. Poizot-Martin I, Obry-Roguet V, Zaegel-Faucher O, et al. HIV infection and care pathway: From guidelines to clinical practice. *Med Mal Infect.* 2019;49(1):23-33. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.07.005>.
5. Duffau P, Ozanne A, Bonnet F, et al. Multimorbidity, age-related comorbidities and mortality: association of activation, senescence and inflammation markers in HIV adults. *AIDS.* 2018;32(12):1651-1660. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001875>.
6. Borodulina EA, Tsygankov IL, Borodulin BE, et al. Drug addiction, HIV-infection, tuberculosis, features of multi-comorbidity in modern conditions. *Bulletin of contemporary clinical medicine.* 2014;7(4):18-21. (In Russ.)
7. Onischenko GG. HIV infection: a challenge to humanity. *HIV infection and immunosuppressions.* 2009;1(1):5-9. (In Russ.)
8. Belyakov NA. ВИЧ-инфекция. Saint-Petersburg; 2011. 656 p. (In Russ.)
9. Nikitin VV, Tabakov VA. Forecast of morbidity rate with HIV infection and drug addiction at the regional level based on econometric analysis. *Medical Almanac.* 2017;1(46):118-122. (In Russ.)
10. Tursunov RA. Coinfection with HIV and parenteral viral hepatitis in drug addicts. *Avicenna Bulletin.* 2012;(2):182-189. (In Russ.)
11. Golubovskaya OA, Procyuk RG, Marchelko AF, et al. Coinfection of tuberculosis, HIV infection and viral hepatitis B and C in the world and in Ukraine. *Clinical infectology and parasitology.* 2015;(1):63-78. (In Russ.)
12. Babaeva IY, Avdeeva MG, Gedyim LE, et al. Morphological changes in the liver in patients with pulmonary tuberculosis and HIV infection on a background of chronic hepatitis “C”. *Epidemiology and infectious diseases.* 2013;(6):4-8. (In Russ.)
13. Dvorak SI, Kryga LN, Vinogradova TN, et al. Medicosocial features of “aging” HIV epidemic in Saint Petersburg. *HIV infection and immunosuppression.* 2013;5(4):82-89. (In Russ.)
14. Ilyuk RD, Krupitskiy EM, Shishkova AM. Programma kompleksnoy terapii komorbidnykh psikhopatologicheskikh i povedencheskikh rasstroystv u ВИЧ-инфицированных наркозависимых больных. Metodicheskie rekomendatsii. Saint Petersburg: NIIPNI im. V.M. Bechtereva; 2012. 43 p. (In Russ.)
15. Khritinin DF, Novikov VV. Factors influencing treatment adherence in patients with HIV-related mental disorders. *Siberian gerald of psychiatry and addiction psychiatry.* 2015;(4):67-71. (In Russ.)
16. Khalezova NB, Neznanov NG, Belyakov NA. HIV infection and mental disorders: modern view of the problem. *Med Akad Z.* 2014;14(3):14-32. (In Russ.)
17. Bulekov IS, Samarina AV. Specificities of care provision to HIV-infected pregnant drug-abusing women. *HIV infection and immunosuppressions.* 2012;4(1):31-41. (In Russ.)
18. Rassokhin VV, Buzunova SA, Vrackikh TV, et al. The problem of senescence and debilitation of HIV patients. *HIV infection and immunosuppressions.* 2015;7(1):7-15. (In Russ.)
19. Bobkova MR. Lekarstvennaya ustoychivost' ВИЧ. Moscow: Chelovek; 2014. 288 p.
20. Fellows RP, Byrd DA, Morgello S. Effects of information processing speed on learning, memory, and executive functioning in people living with HIV/AIDS. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2014;36(8):806-817. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.943696>.
21. Khademi F, Yousefi-Avarvand A, Sahebkar A, et al. Bacterial Co-infections in HIV/AIDS-positive Subjects: A Systematic Review and Meta-analysis. *Folia Med (Plovdiv).* 2018;60(3):339-350. <https://doi.org/10.2478/folmed-2018-0007>.
22. Rawre J, Rai M, Namdeo D, et al. Herpes simplex virus type 2 and cytomegalovirus perigenital ulcer in an HIV infected woman. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(3):441-443. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_18_203.
23. Lawrence DS, Boyer-Chammard T, Jarvis JN. Emerging concepts in HIV-associated cryptococcal meningitis. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(1):16-23. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000514>.
24. Stepanova EV. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. Saint Petersburg; 2009. 60 p. (In Russ.)
25. HIV 2015/2016. Ed. by Hoffman C., J.K. Rockstroh. 2015. 755 p.
26. Rassokhin VV, Belyakov NA, Rozental VV, et al. Secondary and somatic diseases in HIV patients. *HIV infection and immunosuppressions.* 2014;6(1):7-18. (In Russ.)
27. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from

the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America.

28. Llibre JM, Revollo B, Vanegas S, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-1-infected patients in the late-HAART era in developed countries. *Scand J Infect Dis*. 2013;45(8):635-644. <https://doi.org/10.3109/00365548.2013.777778>.

29. Bowen LN, Smith B, Reich D, et al. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(11):662-674. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.149>.

30. Patel N, Patel N, Khan T, et al. HIV infection and clinical spectrum of associated vasculitides. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(6):506-512. <https://doi.org/10.1007/s11926-011-0214-6>.

31. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-1438. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1>.

32. Zinserling VA. CNS lesions upon HIV infection. *HIV infection and immunosuppressions*. 2014;6(1):40-45. (In Russ.)

33. Vasilyeva IA, Belilovsky EM, Borisov SE, et al. Tuberculosis with Concurrent Hiv Infection in the Russian Federation and the World. *Tuberculosis and lung diseases*. 2017;95(6):8-18. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-9-8-18>.

34. Borodulin BE, Borodulina EA, Vdoushkina ES, Matkina TN. HIV infection and tuberculosis comorbidity: what is the cause of death? *Pulmonology*. 2015;25(4):461-464. (In Russ.)

35. Rachmanova AG, Yakovlev AA, Komarova DV, et al. Characteristics of lethal case among HIV-infected patients. *HIV infection and immunosuppressions*. 2012;4(2):120-124. (In Russ.)

36. Boeva EV, Belyakov NA. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Hiv Infection. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(2):139-149. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-2-139-149>.

37. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res*. 2011;134(6):866-877. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.92632>.

38. Simbirtsev AS. Immunopathogenesis of and Prospects for Immunomodulatory Therapy for Hiv Infection. Part 1. The General Aspects of Immunology and Hiv. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017;9(1):22-35. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-1-22-35>.

39. Markelov YM, Pahomova EV, Rozhkova II. Distribution and Mortality Patterns in Patients Co-Infected with Hiv and Tb in Karelia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(3):65-73. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-3-65-73>.

40. Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis*. 2005;41(10):1483-1497. <https://doi.org/10.1086/497269>.

41. McCombe JA, Auer RN, Maingat FG, et al. Neurologic immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV/AIDS: outcome and epidemiology. *Neurology*. 2009;72(9):835-841. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000343854.80344.69>.

42. Gopal R, Rapaka RR, Kolls JK. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary pathogens. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143). <https://doi.org/10.1183/16000617.0042-2016>.

43. Jaffe HW, De Stavola BL, Carpenter LM, et al. Immune reconstitution and risk of Kaposi sarcoma and non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected adults. *AIDS*. 2011;25(11):1395-1403. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283489c8b>.

Поступила в редакцию: 01.11.2018

Контакт: *Rassokhin Vadim Vladimirovich, ras-doc@mail.ru*

About authors:

Nikolay A. Belyakov — MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Socially Significant Infections, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Chief Research Worker, Institute of Experimental Medicine; Head of the North-Western District AIDS Prevention and Control Center, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia.

Николай Алексеевич Беляков — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой социально-значимых инфекций ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; главный научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; руководитель Северо-Западного Окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора, Санкт-Петербург.

Vadim V. Rassokhin — MD, PhD, Professor of the Department of Socially Significant Infections, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Leading research associate, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head of the Laboratory of Chronic Viral Infections, Department of Ecological Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ras-doc@mail.ru.

Elena V. Stepanova — MD, PhD, Deputy Chief Medical Officer, Saint Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases; Professor, Department of Socially Significant Infections, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

Olga N. Leonova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Socially Significant Infections, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Head of the Saint Petersburg Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia.

Ekaterina V. Boeva — Head of the Department of Chronic Viral Infection of the North-Western District AIDS Prevention and Control Center, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Assistant of the Department of socially significant infections, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kathrine.boeva@gmail.com.

Вадим Владимирович Рассохин — д-р мед. наук, профессор кафедры социально-значимых инфекций ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; заведующий лабораторией хронических вирусных инфекций отдела экологической физиологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: ras-doc@mail.ru.

Елена Владимировна Степанова — д-р мед. наук, зам. главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; профессор кафедры социально-значимых инфекций ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург.

Ольга Николаевна Леонова — канд. мед. наук, доцент кафедры социально-значимых инфекций ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; зав. отделением СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург.

Екатерина Валериевна Боева — зав. отделением хронической вирусной инфекции Северо-Западного Окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН «Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Роспотребнадзора; ассистент кафедры социально-значимых инфекций ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kathrine.boeva@gmail.com.

УДК 616.13.002.2-004.6

<https://doi.org/10.17816/MAJ18417-26>

АДИПОНЕКТИН И АТЕРОСКЛЕРОЗ

*Д.А. Танянский^{1, 2, 3}, Н.С. Парфенова¹, Н.Г. Никульчева¹, А.Д. Денисенко^{1, 2}*¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург

ADIPONECTIN AND ATHEROSCLEROSIS

*D.A. Tanianskii^{1, 2, 3}, N.S. Parfenova¹, N.G. Nikulcheva¹, A.D. Denisenko^{1, 2}*¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;²Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;³Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018

В обзоре представлены сведения об участии белка адипонектина, секретируемого адипоцитами, в атерогенезе. Рассмотрены вопросы, касающиеся регуляции продукции адипонектина, структуры его молекулярных форм, сигнальных механизмов действия данного адипокина. На основании анализа клинических исследований, а также результатов, полученных на животных и клеточных культурах, высказано предположение о наличии у адипонектина как антиатерогенных, так и проатерогенных свойств.

Ключевые слова: адипонектин; липопротеины; атеросклероз.

The review is devoted to discussion the data regarding involvement of the adipocytes' secreting protein, adiponectin, in atherogenesis. The questions relating the structure of its molecular forms, mechanisms of its production and signaling are also considered. Based on analysis of clinical studies and the results obtained in animals and cell cultures it is thought that adiponectin has both antiatherogenic and proatherogenic properties.

Keywords: adiponectin; lipoproteins; atherosclerosis.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в основе которых лежит атеросклеротическое поражение сосудов (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт, поражение почечных артерий и артерий нижних конечностей), остаются основной причиной преждевременной инвалидизации и смертности населения как в нашей стране, так и за рубежом. Один из факторов риска ССЗ, с каждым годом все более распространенный, — ожирение. Механизмы, опосредующие влияние избыточного накопления жировой ткани на развитие атеросклероза, до сих пор остаются не полностью раскрытыми. В то же время известно, что адипоциты и стромальные клетки жировой ткани выделяют несколько десятков белков и пептидов (адипокинов), часть из них попадает в кровь и может оказывать системные эффекты [1]. Концентрация адипонектина в крови, в отличие от многих других адипокинов, у пациентов с ожирением парадоксально снижена, а гиперэкспрессия гена данного адипокина у животных с ожирением

приводит к коррекции инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии [2, 3]. При этом вопрос о влиянии адипонектина на атерогенез остается весьма неоднозначным. Так, концентрация адипонектина в плазме крови у людей обратно коррелирует с распространенностью атеросклероза [4, 5]. В то же время данные проспективных исследований говорят о неблагоприятном прогнозе осложнений атеросклероза у пациентов с высоким уровнем адипонектина плазмы [6, 7]. Цель данной работы — анализ публикаций о возможных путях влияния адипонектина на атерогенез в результате как благоприятного действия данного адипокина на метаболизм углеводов, липидов и липопротеидов, так и его потенциального влияния на процессы в сосудистой стенке.

1. Строение, продукция, метаболические эффекты адипонектина

Адипонектин циркулирует в плазме в виде нескольких молекулярных форм: тримеров, гексамеров и мультимеров, состоящих, со-

атерогенных свойств. В то же время остаются вопросы относительно механизмов повышения риска осложнений атеросклероза у пациентов с высоким уровнем адипонектина. Результаты исследований на клеточных культурах свидетельствуют о том, что помимо антиатерогенных воздействий адипонектин может оказывать и проатерогенные влияния. Так, с одной стороны, адипонектин может приводить к снижению липидной инфильтрации и воспалительной реакции в зоне атеросклеротического поражения,

а с другой — за счет стимуляции ангиогенеза и снижения миграционных и пролиферативных свойств гладких миоцитов усиливать риск разрыва бляшки с последующим развитием осложнений. Дальнейшие исследования на животных с доставкой адипонектина в области начальных и развитых атеросклеротических поражений прояснят, действительно ли данный адипокин оказывает анти- и проатерогенные влияния, эти данные могут применяться при разработке новых способов лечения атеросклероза.

Литература

1. Van de Voorde J, Pauwels B, Boydens C, Decaluwe K. Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism*. 2013;62(11):1513-1521. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.06.004>.
2. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2003;278(4):2461-2468. <https://doi.org/10.1074/jbc.M209033200>.
3. Ma Y, Liu D. Hydrodynamic delivery of adiponectin and adiponectin receptor 2 gene blocks high-fat diet-induced obesity and insulin resistance. *Gene Ther*. 2013;20(8):846-852. <https://doi.org/10.1038/gt.2013.8>.
4. Bang OY, Saver JL, Ovbiagele B, et al. Adiponectin levels in patients with intracranial atherosclerosis. *Neurology*. 2007;68(22):1931-1937. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000263186.20988.9f>.
5. Wang Y, Zheng A, Yan Y, et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):392-397. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.910>.
6. Sook Lee E, Park SS, Kim E, et al. Association between adiponectin levels and coronary heart disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2013;42(4):1029-1039. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt087>.
7. Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, Aung LH. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2014;63(9):1157-1166. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.001>.
8. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A Novel Serum Protein Similar to C1q, Produced Exclusively in Adipocytes. *J Biol Chem*. 1995;270(45):26746-26749. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.45.26746>.
9. Wang ZV, Schraw TD, Kim JY, et al. Secretion of the adipocyte-specific secretory protein adiponectin critically depends on thiol-mediated protein retention. *Mol Cell Biol*. 2007;27(10):3716-3731. <https://doi.org/10.1128/MCB.00931-06>.
10. Liu M, Zhou L, Xu A, et al. A disulfide-bond A oxidoreductase-like protein (DsbA-L) regulates adiponectin multimerization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(47):18302-18307. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806341105>.
11. Pajvani UB, Du X, Combs TP, et al. Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9073-9085. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207198200>.
12. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(4):2005-2010. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.4.2005>.
13. Waki H, Yamauchi T, Kamon J, et al. Generation of globular fragment of adiponectin by leukocyte elastase secreted by monocytic cell line THP-1. *Endocrinology*. 2005;146(2):790-796. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1096>.
14. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423(6941):762-769. <https://doi.org/10.1038/nature01705>.
15. Ding M, Carrao AC, Wagner RJ, et al. Vascular smooth muscle cell-derived adiponectin: a paracrine regulator of contractile phenotype. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(2):474-484. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.09.008>.
16. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes*. 2003;52(7):1779-1785. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.7.1779>.
17. Wong WT, Tian XY, Xu A, et al. Adiponectin is required for PPAR γ -mediated improvement of endothelial function in diabetic mice. *Cell Metab*. 2011;14(1):104-115. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.05.009>.

18. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res.* 2005;46(7):1369-1379. <https://doi.org/10.1194/jlr.M400373-JLR200>.
19. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest.* 2007;117(9):2621-2637. <https://doi.org/10.1172/JC131021>.
20. He Y, Lu L, Wei X, et al. The multimerization and secretion of adiponectin are regulated by TNF-alpha. *Endocrine.* 2016;51(3):456-468. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0741-4>.
21. Jiang C, Kim JH, Li F, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha regulates a SOCS3-STAT3-adiponectin signal transduction pathway in adipocytes. *J Biol Chem.* 2013;288(6):3844-3857. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.426338>.
22. Zhou L, Liu M, Zhang J, et al. DsbA-L alleviates endoplasmic reticulum stress-induced adiponectin downregulation. *Diabetes.* 2010;59(11):2809-2816. <https://doi.org/10.2337/db10-0412>.
23. Liu M, Liu F. Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin. *Biochem J.* 2009;425(1):41-52. <https://doi.org/10.1042/BJ20091045>.
24. Ritchie IR, Dyck DJ. Rapid loss of adiponectin-stimulated fatty acid oxidation in skeletal muscle of rats fed a high fat diet is not due to altered muscle redox state. *PLoS One.* 2012;7(12):e52193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052193>.
25. Zhou H, Song X, Briggs M, et al. Adiponectin represses gluconeogenesis independent of insulin in hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;338(2):793-799. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.10.007>.
26. Chen H, Zhang L, Li X, et al. Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;138:445-454. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.013>.
27. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002;8(7):731-737. <https://doi.org/10.1038/nm724>.
28. Tschrirter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma Adiponectin Concentrations Predict Insulin Sensitivity of Both Glucose and Lipid Metabolism. *Diabetes.* 2003;52(2):239-243. <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.239>.
29. Tanyanskiy DA, Martynikhin IA, Rotar OP, et al. Association of adipokines with metabolic disorders in patients with schizophrenia: Results of comparative study with mental healthy cohort. *Diabetes Metab Syndr.* 2015;9(3):163-167. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.04.009>.
30. Matsuura F, Oku H, Koseki M, et al. Adiponectin accelerates reverse cholesterol transport by increasing high density lipoprotein assembly in the liver. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;358(4):1091-1095. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.05.040>.
31. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, et al. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization. *J Biol Chem.* 2013;288(34):24886-24897. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.454835>.
32. Zhou L, Deepa SS, Etzler JC, et al. Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca2+/Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways. *J Biol Chem.* 2009;284(33):22426-22435. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.028357>.
33. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med.* 2011;17(1):55-63. <https://doi.org/10.1038/nm.2277>.
34. Wang Y, Meng RW, Kunutsor SK, et al. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8(1):406. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18709-9>.
35. Kishida K, Nakagawa Y, Kobayashi H, et al. High serum C1q-binding adiponectin levels in male patients with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:9. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-9>.
36. Yoon JH, Kim SK, Choi HJ, et al. Adiponectin provides additional information to conventional cardiovascular risk factors for assessing the risk of atherosclerosis in both genders. *PLoS One.* 2013;8(10):e75535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075535>.
37. Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, et al. Association of hypo adiponectinemia with impaired vasoreactivity. *Hypertension.* 2003;42(3):231-234. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000083488.67550.B8>.
38. Kim DH, Kim C, Ding EL, et al. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2013;62(1):27-32. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01453>.
39. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension.* 2007;49(6):1455-1461. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.086835>.
40. Daniels KM, Zavin A, Allsup K, et al. Serum adiponectin in non-cachectic heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):4363-4364. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.059>.
41. Antonopoulos AS, Margaritis M, Coutinho P, et al. Reciprocal effects of systemic inflammation and brain natriuretic peptide on adiponectin biosynthesis in adipose tissue of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(9):2151-2159. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.303828>.

42. Wang X, Chen Q, Pu H, et al. Adiponectin improves NF-kappaB-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice. *Lipids Health Dis.* 2016;15:33. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0202-y>.
43. Nawrocki AR, Hofmann SM, Teupser D, et al. Lack of association between adiponectin levels and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(6):1159-1165. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.195826>.
44. Li CJ, Sun HW, Zhu FL, et al. Local adiponectin treatment reduces atherosclerotic plaque size in rabbits. *J Endocrinol.* 2007;193(1):137-145. <https://doi.org/10.1677/JOE-06-0173>.
45. Mori T, Koyama Y, Maeda N, et al. Ultrastructural localization of adiponectin protein in vasculature of normal and atherosclerotic mice. *Sci Rep.* 2014;4:4895. <https://doi.org/10.1038/srep04895>.
46. Gasbarrino K, Zheng H, Hafiane A, et al. Decreased Adiponectin-Mediated Signaling Through the AdipoR2 Pathway Is Associated With Carotid Plaque Instability. *Stroke.* 2017;48(4):915-924. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015145>.
47. Tanianskii DA, Pigarevsky PV, Maltceva SV, Denisenko AD. Immunohistochemical detection of adiponectin in atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis.* 2018;275:e134-e135. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.393>.
48. Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, et al. Adiponectin/T-cadherin and apelin/APJ expression in human arteries and periadventitial fat: implication of local adipokine signaling in atherosclerosis? *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(3):131-138. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.02.003>.
49. Hattori Y, Hattori S, Kasai K. Globular Adiponectin Activates Nuclear Factor- B in Vascular Endothelial Cells, Which in Turn Induces Expression of Proinflammatory and Adhesion Molecule Genes. *Diabetes Care.* 2005;29(1):139-141. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.01.06.dc05-1364>.
50. Addabbo F, Nacci C, De Benedictis L, et al. Globular adiponectin counteracts VCAM-1-mediated monocyte adhesion via AdipoR1/NF-kappaB/COX-2 signaling in human aortic endothelial cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301(6):E1143-1154. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00208.2011>.
51. Lee YA, Ji HI, Lee SH, et al. The role of adiponectin in the production of IL-6, IL-8, VEGF and MMPs in human endothelial cells and osteoblasts: implications for arthritic joints. *Exp Mol Med.* 2014;46:e72. <https://doi.org/10.1038/emm.2013.141>.
52. Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-8. *Circ Res.* 2005;97(12):1245-1252. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000194328.57164.36>.
53. Wang Y, Wang X, Lau WB, et al. Adiponectin inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced vascular inflammatory response via caveolin-mediated ceramidase recruitment and activation. *Circ Res.* 2014;114(5):792-805. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302439>.
54. Xu SQ, Mahadev K, Wu X, et al. Adiponectin protects against angiotensin II or tumor necrosis factor alpha-induced endothelial cell monolayer hyperpermeability: role of cAMP/PKA signaling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(5):899-905. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.163634>.
55. Song W, Guo F, Zhong H, et al. Therapeutic window of globular adiponectin against cerebral ischemia in diabetic mice: the role of dynamic alteration of adiponectin/adiponectin receptor expression. *Sci Rep.* 2015;5:17310. <https://doi.org/10.1038/srep17310>.
56. Du Y, Li R, Lau WB, et al. Adiponectin at Physiologically Relevant Concentrations Enhances the Vasorelaxative Effect of Acetylcholine via Cav-1/AdipoR-1 Signaling. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152247. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152247>.
57. Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Protective actions of globular and full-length adiponectin on human endothelial cells: novel insights into adiponectin-induced angiogenesis. *J Vasc Res.* 2012;49(6):534-543. <https://doi.org/10.1159/000338279>.
58. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte-Derived Plasma Protein, Adiponectin, Suppresses Lipid Accumulation and Class A Scavenger Receptor Expression in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Circulation.* 2001;103(8):1057-1063. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.8.1057>.
59. Tian L, Luo N, Klein RL, et al. Adiponectin reduces lipid accumulation in macrophage foam cells. *Atherosclerosis.* 2009;202(1):152-161. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.011>.
60. Furukawa K, Hori M, Ouchi N, et al. Adiponectin down-regulates acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase-1 in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;317(3):831-836. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.03.123>.
61. Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation. *Atherosclerosis.* 2010;211(2):361-370. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.011>.
62. Tsubakio-Yamamoto K, Matsuura F, Koseki M, et al. Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;375(3):390-394. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.08.009>.

63. Liang B, Wang X, Guo X, et al. Adiponectin upregulates ABCA1 expression through liver X receptor alpha signaling pathway in RAW 264.7 macrophages. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(1):450-457.
64. Ohashi K, Parker JL, Ouchi N, et al. Adiponectin promotes macrophage polarization toward an anti-inflammatory phenotype. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6153-6160. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.088708>.
65. Chinetti-Gbaguidi G, Baron M, Bouhrel MA, et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPARgamma and LXRalpha pathways. *Circ Res.* 2011;108(8):985-995. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.233775>.
66. Sharma N, Lu Y, Zhou G, et al. Myeloid Kruppel-like factor 4 deficiency augments atherogenesis in ApoE^{-/-} mice—brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32(12):2836-2838. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300471>.
67. Tsatsanis C, Zacharioudaki V, Androulidaki A, et al. Adiponectin induces TNF-alpha and IL-6 in macrophages and promotes tolerance to itself and other pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;335(4):1254-1263. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.07.197>.
68. Haugen F, Drevon CA. Activation of nuclear factor-kappaB by high molecular weight and globular adiponectin. *Endocrinology.* 2007;148(11):5478-5486. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0370>.
69. Folco EJ, Rocha VZ, Lopez-Ilasaca M, Libby P. Adiponectin inhibits pro-inflammatory signaling in human macrophages independent of interleukin-10. *J Biol Chem.* 2009;284(38):25569-25575. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.019786>.
70. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004;109(17):2046-2049. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127953.98131.ED>.
71. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(10):709-721. <https://doi.org/10.1038/nri3520>.
72. Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem.* 2002;277(40):37487-37491. <https://doi.org/10.1074/jbc.M206083200>.
73. Ding M, Xie Y, Wagner RJ, et al. Adiponectin induces vascular smooth muscle cell differentiation via repression of mammalian target of rapamycin complex 1 and FoxO4. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(6):1403-1410. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.216804>.
74. Motobayashi Y, Izawa-Ishizawa Y, Ishizawa K, et al. Adiponectin inhibits insulin-like growth factor-1-induced cell migration by the suppression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation, but not Akt in vascular smooth muscle cells. *Hypertens Res.* 2009;32(3):188-193. <https://doi.org/10.1038/hr.2008.19>.
75. Zhang W, Shu C, Li Q, et al. Adiponectin affects vascular smooth muscle cell proliferation and apoptosis through modulation of the mitofusin-2-mediated Ras-Raf-Erk1/2 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2015;12(3):4703-4707. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3899>.

Поступила в редакцию: 11.11.2018

Контакт: *Танянский Дмитрий Андреевич*, dmitry.athero@gmail.com

Сведения об авторах:

Дмитрий Андреевич Танянский — канд. мед. наук, заведующий лабораторией липопротеидов отдела биохимии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург. E-mail: dmitry.athero@gmail.com.

Нина Соломоновна Парфенова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории липопротеидов отдела биохимии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: nina.parf@mail.ru.

Нина Гавриловна Никульчева — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории липопротеидов отдела биохимии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: nikulcheva@mail.ru.

Александр Дорофеевич Денисенко — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом биохимии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: add@iem.sp.ru.

Dmitrii A. Tanianskii — MD, PhD, Head of the Laboratory of Lipoproteins of the Biochemistry Department, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg; Saint Petersburg State University, Saint Petersburg; Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dmitry.athero@gmail.com.

Nina S. Parfenova — MD, PhD, Senior Research Scientist of the Laboratory of Lipoproteins of the Biochemistry Department, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nina.parf@mail.ru.

Nina G. Nikulcheva — MD, PhD, Leading research associate of the Laboratory of Lipoproteins of the Biochemistry Department, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nikulcheva@mail.ru.

Alexander D. Denisenko — MD, PhD, Professor, Head of the Biochemistry Department, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: add@iem.sp.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 614.2

<https://doi.org/10.17816/MAJ18427-33>

ПРОГРАММА ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ БЕСПЛАТНОГО ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА 20 ЛЕТ?

В.И. Перхов^{1, 2}, Д.С. Янкевич²

¹ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва;

²ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва

STATE GUARANTEES OF FREE MEDICAL CARE: WHAT HAS CHANGED IN 20 YEARS?

V.I. Perkhov^{1, 2}, D.S. Yankevich²

¹Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Moscow, Russia;

²Federal Research and Clinical Center for Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

© В.И. Перхов, Д.С. Янкевич, 2018

В течение последних 20 лет государственные гарантии бесплатного оказания медицинской помощи остаются самым неопределенным видом государственных обязательств, что приводит к росту платежей населения за медицинские услуги. Авторы считают, что государственные гарантии нужны не сами по себе, а для наиболее полного претворения в реальную жизнь прав человека на медицинскую помощь и здоровье. Система обязательного медицинского страхования в России в основном имитирует страхование, фактически напоминает распределительную (бюджетную) модель финансирования, основанную на организованной покупке гарантированной медицинской помощи частными структурами, мало подверженными политическому и экономическому контролю. В том числе по этой причине в России доля частных расходов на здравоохранение в структуре суммарных расходов почти в три раза выше, чем в экономически развитых зарубежных странах, реализующих в здравоохранении страховую модель. Следует вооружить систему здравоохранения «медицинской политикой», имеющей стратегическую направленность и охватывающей все уровни и составные части системы здравоохранения, а также создать условия, когда круг лиц, принимающих стратегические решения в здравоохранении, будет обособлен от круга лиц, разрабатывающих и реализующих тактически инструменты.

Ключевые слова: государственные гарантии бесплатного оказания медицинской помощи; нормативы; частные расходы на здравоохранение; государственное финансирование медицинской помощи; обязательное медицинское страхование.

Over the past two decades, state guarantees of free medical care remain the most uncertain type of state guarantees, which leads to an increase in public payments for medical services. The authors believe that state guarantees are necessary not by themselves, but for the most complete implementation of human rights to ensure health care and health in real life. The compulsory health insurance system in Russia that primarily imitates insurance resembles a distribution (budget) financing model based on the organized purchase of guaranteed medical care by private entities, which are not subject to political and economic control. Therefore, in Russia, the share of private expenditure on health care in the structure of total expenditure is almost three times higher than that found in economically developed foreign countries that implement the insurance model in health care. The health care system must be equipped with a “medical policy” that has a strategic focus and covers all levels and components of the health care system. Moreover, this policy must create conditions where the circle of strategic decision-makers in health care will be separated from the circle of people who develop and implement tactical tools.

Keywords: the state guarantees free medical assistance; regulations; private expenditures on health; public funding of medical care; compulsory health insurance.

временно. В современных условиях Программа госгарантий, закрепившаяся в практически неизменном виде на два десятилетия, не обеспечивает право граждан на бесплатное получение медицинской помощи в полуразрушенной рынком системе здравоохранения. Гарантии медицинской помощи остаются декларативными, а нормативы — декоративными и зависят не от потребностей медицинских организаций в ресурсах для оказания бесплатной медицинской помощи, а от других, в основном общеэкономических, факторов.

Наше исследование показало, что система здравоохранения существует за счет соплатежей государства и населения — формы их совместного участия в покрытии расходов на медицинскую помощь. При этом груз расходов на медицинские нужды все больше перекладывается на физических и юридических лиц. Эта тенденция усугубляется недостаточно действенными механизмами управления финансовыми ресурсами системы здравоохранения, направляемыми прежде всего на оплату гарантируемой государством медицинской помощи, а также отсутствием адекватного потребностям

системы здравоохранения учета расходов на ее нужды из всех возможных источников.

По нашему мнению, существует два способа решения проблемы декларативности гарантий бесплатного оказания медицинской помощи. Радикальный и наиболее затратный способ — это принятие нового проекта Конституции России и закона «О здравоохранении в Российской Федерации», в которых будут системно отражены и уточнены гарантии прав человека, в том числе в сфере охраны здоровья и оказания медицинской помощи.

Менее радикальный способ заключается в разработке государственной «медицинской политики», имеющей стратегическую направленность и охватывающей все уровни и составные части системы здравоохранения, а также в создании условий, когда круг лиц, принимающих стратегические решения в здравоохранении, будет обособлен от лиц, разрабатывающих и реализующих тактические инструменты.

Авторы заявляют об отсутствии условий и фактов, способных повлиять на результаты исследования.

Литература

1. Шишкин С.В., Богатова Т.В., Потапчик Е.Г., и др. Неформальные платежи за медицинскую помощь в России // Главный врач. — 2003. — № 3. — С. 189. [Shishkin SV, Bogatova TV, Potapchik EG, et al. Neformal'nye platezhi za meditsinskuyu pomoshch' v Rossii. *Glavnyy vrach*. 2003;(3):189. (In Russ.)]
2. Постановление Правительства Российской Федерации № 41 от 23 января 1992 г. «О мерах по выполнению Закона РСФСР «О медицинском страховании граждан в РСФСР». [Resolution of the Government of the Russian Federation № 41 of 1992 Jan 23 “O merakh po vypolneniyu Zakona RSFSR “O meditsinskom strakhovanii grazhdan v RSFSR”. (In Russ.)]
3. Постановление Правительства Российской Федерации № 1096 от 11 сентября 1998 г. «Об утверждении Программы государственных гарантий оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи». [Resolution of the Government of the Russian Federation № 1096 of 1998 Sep 11 “Ob utverzhenii Programmy gosudarstvennykh garantiy okazaniya grazhdanam Rossiyskoy Federatsii besplatnoy meditsinskoy pomoshchi”. (In Russ.)]
4. Платное обслуживание населения в России. 2017: Статистический сборник. — М., 2017. — 110 с. [Platnoe obsluzhivanie naseleniya v Rossii. 2017: Statisticheskiy sbornik. Moscow; 2017. 110 p. (In Russ.)]
5. Apps.who.int [Internet]. Global Health Expenditure Database [cited 2019 Feb 20]. Available from: <http://apps.who.int/nha/database/Select/Indicators/ru>.
6. minfin.ru [Интернет]. Бюджетные ассигнования по расходам федерального бюджета на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов (по состоянию на 15.12.2017) [дата обращения: 20.02.2019]. Доступ по ссылке: https://www.minfin.ru/ru/performance/budget/federal_budget/budj_rossp/#ixzz53smZmc5q. [Minfin.ru [Internet]. Budget allocations for Federal budget expenditures for 2017 and the planning period of 2018 and 2019 (as of 15.12.2017) [cited 2019 Feb 20]. Available from: https://www.minfin.ru/ru/performance/budget/federal_budget/budj_rossp/#ixzz53smZmc5q. (In Russ.)]
7. wciom.ru [интернет]. Бедность: где грань? [дата обращения: 20.02.2019]. Доступ по ссылке: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=116154>. [Wciom.ru [Internet]. Poverty: where is the line? [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://wciom.ru/index.php?id=236&uid=116154>. (In Russ.)]
8. Stats.oecd.org [Internet]. Health Status [cited 2019 Jan 20]. Available from: http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT.
9. Постановление Правительства Российской Федерации № 1006 от 4 октября 2012 г. «Об утверждении Правил предоставления медицинскими организациями платных медицинских услуг». [Resolution

of the Government of the Russian Federation № 1006 of 2012 Oct 4 “Ob utverzhdenii Pravil predostavleniya meditsinskimi organizatsiyami platnykh meditsinskikh uslug”. (In Russ.)

10. Тихомиров А.В. Законодательные унификаты и деликт в сфере охраны здоровья // Медицинская экспертиза и право. — 2016. — № 3. — С. 10–17. [Tikhomirov AV. Legislative unifications and delict in health sphere. Medical examination and law. *Meditsinskaia ekspertiza i pravo*. 2016;(3):10-17. (In Russ.)]

Поступила в редакцию: 27.10.2018

Контакт: *Перхов Владимир Иванович*, perkhov@mednet.ru

Сведения об авторах:

Владимир Иванович Перхов — д-р мед. наук, главный научный сотрудник ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва. E-mail: perkhov@mednet.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4134-3371>.

Дмитрий Станиславович Янкевич — канд. мед. наук, заместитель руководителя НИИ реабилитологии по инновациям ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», Москва. E-mail: yanson_d@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>.

Vladimir I. Perkhov — MD, PhD, Chief Research Worker of the Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care; Federal Research and Clinical Center for Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia. E-mail: perkhov@mednet.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4134-3371>.

Dmitriy S. Yankevich — MD, PhD, Deputy Head for Innovations of the Scientific and Research Institute of Rehabilitology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia. E-mail: yanson_d@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>.

УДК 577.112.083:616-006.487

<https://doi.org/10.17816/MAJ18434-41>

ПОЛУЧЕНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА-1 И ЕГО ДЕЙСТВИЕ НА КЛЕТКИ НЕЙРОБЛАСТОМЫ *IN VITRO*

С.А. Ищук¹, Е.Г. Богомолова^{1,2}, О.А. Добровольская¹, А.О. Ахметшина², Д.С. Краснощек³,
А.А. Луковенко², Е.А. Федорова¹, А.М. Кляус⁴, Н.Н. Колмаков¹, Ю.В. Жеребцова¹,
И.В. Духовлинов¹, Н.А. Климов¹, А.С. Симбирцев¹

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

²ООО «Биохимический агент», Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург;

⁴ООО «Инффарм Консалтинг», Санкт-Петербург

PRODUCTION OF RECOMBINANT IGF1 AND ITS ACTION ON NEUROBLASTOMA CELLS *IN VITRO*

S.A. Ishuk¹, E.G. Bogomolova^{1,2}, O.A. Dobrovolskaya¹, A.O. Akhmetshina², D.S. Krasnoshchek³,
A.A. Lukovenko², E.A. Fedorova¹, A.M. Klyus⁴, N.N. Kolmakov¹, Y.V. Zherebtsova¹,
I.V. Dukhovlinov¹, N.A. Klimov¹, A.S. Simbirtsev¹

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

²Limited Liability Company “Biochemical Agent”, Saint Petersburg, Russia;

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Limited Liability Company “Infarm Consulting”, Saint Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018

Цели настоящего исследования — разработка метода получения рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста-1 человека на основе прокариотической системы экспрессии и характеристика полученного высокоочищенного белка.

Для достижения цели исследования были использованы следующие методы: автоматизированный химический синтез ДНК, конструирование экспрессионной плазмиды, получение клеток *Escherichia coli* — продуцента рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста-1 человека, культивирование полученных клеток-продуцентов с индукцией синтеза рекомбинантного белка изопропил-β-D-тиогалактопиранозидом и лактозой, очистка полученного рекомбинантного белка с применением методов аффинной и катионообменной хроматографии, а также изучение биологической активности полученного белка инсулиноподобного фактора роста-1 на культуре клеток нейробластомы Neuro 2a.

Показано, что при индукции экспрессии в клетках *Escherichia coli* BL21, содержащих плазмиду pET28-IGF-1, синтезируется рекомбинантный инсулиноподобный фактор роста-1 человека, который образует тельца включения. Был получен препарат очищенного рекомбинантного белка с чистотой 98 % с использованием методов аффинной и катионообменной хроматографии. Выход белка составил 6 мг рекомбинантного инсулиноподобного фактора роста-1 человека с 1 г сырой биомассы штамма-продуцента. Полученный белок обладает способностью к защите клеток нейробластомы Neuro 2a от гибели, вызванной депривацией сыворотки в культуральной среде, и стимулирует дифференцировку клеток в нейроны.

Таким образом, получен высокоочищенный рекомбинантный инсулиноподобный фактор роста-1 человека, обладающий биологической активностью, пригодный для проведения доклинических исследований.

Ключевые слова: инсулиноподобный фактор роста-1; рекомбинантный белок; пролиферация нейронов; хроматография.

This study aimed to develop a method for producing human recombinant insulin-like growth factor (IGF-1) based on a prokaryotic expression system and to characterize the highly purified protein.

To achieve the study's goal, the following methods were conducted: we performed automated chemical synthesis of DNA, constructed the expression plasmid, obtained *Escherichia coli* cell-producers of human recombinant IGF-1, cultivated the obtained producer cells with the induction of recombinant protein synthesis by isopropyl- β -D-1-thiogalactopyranoside and lactose, and purified human recombinant IGF-1 with affinity and cation exchange chromatography.

The recombinant protein IGF-1 forms inclusion bodies during synthesis in *Escherichia coli* BL21 cells that contain plasmid pET28-IGF-1. Purified recombinant protein was obtained with a purity of 98% using affinity and cation exchange chromatography methods. The protein yield was 6 mg of human recombinant IGF-1 from 1 g of raw biomass. The resulting protein has the ability to protect Neuro 2a neuroblastoma cells from death caused by the deprivation of serum in the culture medium and can stimulate the differentiation of cells into neurons.

Thus, a highly purified human recombinant IGF-1 was obtained. This protein has biological activity and is suitable for preclinical studies.

Keywords: IGF-1, insulin-like growth factor-1; recombinant protein; proliferation of neurons; chromatography.

Введение

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) является анаболическим гормоном, который влияет на метаболизм, пролиферацию, дифференцировку клеток [1–3]. В частности, ИФР-1 стимулирует пролиферацию нейронов [3] и защищает нейроны от гибели в условиях дефицита кислорода и питательных веществ [4, 5]. ИФР-1 также обладает антиапоптотическим действием [6]. В определенных условиях ИФР-1 способен проникать через гематоэнцефалический барьер [7, 8], кроме того, эффективность доставки ИФР-1 в головной мозг повышается при его интраназальном введении [9].

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

Вышеизложенные свойства ИФР-1 указывают на возможность его применения в терапии инсульта и травм, связанных с повреждениями паренхимы головного мозга [11–13]. Цели настоящей работы — разработка метода получения и характеристика рекомбинантного ИФР-1 человека.

Материалы и методы

Синтез гена и методы генетической инженерии

Синтез гена, кодирующего ИФР-1 человека, проводили методом удлинения частично перекрывающихся олигонуклеотидов, полученных с помощью автоматизированного химического синтеза [14]. Реакции рестрикции и лигирования, селекцию трансформантов, выращивание бактериальных клеток, выделение

и электрофорез плазмидных ДНК проводили с использованием стандартных методов генетической инженерии [15]. Синтезированный ген был вставлен в вектор pET28a(+) (Novagen, США) по сайтам NdeI и XhoI, полученной плазмидой pET28-IGF-1 трансформировали клетки *Escherichia coli*. Для первичного отбора трансформантов, проверки правильности синтеза и стыковки, а также для последующего длительного хранения плазмиды использовали клетки *E. coli* DH10 B [F- mcrA Δ (mrr-hsdRMS-mcrBC) ϕ 80lacZ Δ M15 Δ lacX74 recA1 endA1 araD139 Δ (ara, leu)7697 galU galK λ - rpsL nupG /pMON14272/pMON7124] (Thermo Fisher Scientific, США). Для наработки рекомбинантного белка плазмидой pET28-IGF-1 трансформировали клетки *E. coli* BL21 Star (DE3) (Invitrogen, США), F- ompT hsdSB (rB-mB-) gal dcm rne131 (DE3). Трансформацию клеток осуществляли методом электропорации с помощью генератора импульсов Gene Pulser Xcell™ Electroporation Systems (Bio-Rad, США) по инструкции производителя.

Культивирование клеток и анализ содержания рекомбинантного ИФР-1

Культивирование клеток штамма-продуцента производили двумя способами — с использованием изопропил- β -D-тиогактопиранозида (ИПТГ, IPTG) и лактозы в качестве индукторов синтеза рекомбинантного белка.

В первом варианте культуру клеток *E. coli* BL21 (pET28-IGF-1) выращивали в термостатированной качалке в 1 л среды LB (lysogeny broth, лизогенная среда), содержащей 100 мкг/мл ампициллина, при температуре +37 °С и скорости вращения 250 об/мин. После достижения культурой оптической плотности 0,6 при длине волны 600 нм добавляли индуктор — ИПТГ до

(без ИФР-1) культуре Neuro 2a рост дендритов выражен не так явно (рис. 4, а). На рисунке 4, в представлен положительный контроль дифференцировки.

По результатам предварительных исследований было принято решение провести более детальное изучение биологической активности рекомбинантного белка ИФР-1 человека, в том числе с использованием рекомбинантного белка ИФР-1 с отщепленной дополнительной последовательностью, содержащей полигистидиновый кластер аминокислот.

Таким образом, рекомбинантный ИФР-1 обладает протективной активностью в модели сывороточной депривации клеток нейробластомы мыши Neuro 2a, обеспечивая нейрональную дифференцировку большого количества переживающих клеток.

Ранее нами была создана плазмидная ДНК pcDNA3igf-1, которая при внутримышечном введении мышам линии Balb/c обеспечивала эффективный синтез и поступление в кровь ИФР-1 человека в течение 7 суток [23]. По нашему предположению, лекарственный препарат на основе полученной плазмидной ДНК может быть апробирован в качестве анаболика. Однако высокомолекулярная ДНК практически не проникает через гематоэнцефалический барьер, что ограничивает возможность применения плазмиды pcDNA3igf-1, введенной

парентерально и интраназально [24], для лечения нейродегенеративных заболеваний и травм мозга. В то же время установлено, что одним из наиболее эффективных способов введения белков, в частности ИФР-1, в мозг, является интраназальный [9,12,27]. Возможно, полученный нами рекомбинантный ИФР-1 можно будет применять интраназально (например, в виде капель) для лечения инсульта головного мозга и его последствий.

Вывод

Разработан метод получения рекомбинантного ИФР-1 человека. Получен препарат гомогенного ИФР-1 человека, практически не содержащий бактериального полисахарида и обладающий биологической активностью, тестируемой на модели выживаемости клеток нейробластомы с депривацией сыворотки в культуральной среде.

Финансирование

Данная работа была выполнена в инициативном порядке. Полученные результаты планируется использовать при разработке новых лекарственных препаратов для терапии нейродегенеративных заболеваний в рамках НИР ФГБНУ «ИЭМ».

Литература

1. Laviola L, Natalicchio A, Perrini S, Giorgino F. Abnormalities of IGF-I signaling in the pathogenesis of diseases of the bone, brain, and fetoplacental unit in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(5):E991-999. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90452.2008>.
2. Dyer AH, Vahdatpour C, Sanfeliu A, Tropea D. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity. *Neuroscience.* 2016;325:89-99. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.056>.
3. O'Kusky J, Ye P. Neurodevelopmental effects of insulin-like growth factor signaling. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33(3):230-251. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.06.002>.
4. Yamada M, Tanabe K, Wada K, et al. Differences in survival-promoting effects and intracellular signaling properties of BDNF and IGF-1 in cultured cerebral cortical neurons. *J Neurochem.* 2001;78(5):940-951. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00497.x>.
5. Lindholm D, Carroll P, Tzimagiorgis G, Thoenen H. Autocrine-paracrine Regulation of Hippocampal Neuron Survival by IGF-1 and the Neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. *Eur J Neurosci.* 1996;8(7):1452-1460. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.1996.tb01607.x>.
6. Fernandez M, Sanchez-Franco F, Palacios N, et al. IGF-I inhibits apoptosis through the activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway in pituitary cells. *J Mol Endocrinol.* 2004;155-163. <https://doi.org/10.1677/jme.0.0330155>.
7. Reinhardt RR. Insulin-like growth factors cross the blood-brain barrier. *Endocrinology.* 1994;135(5):1753-1761. <https://doi.org/10.1210/endo.135.5.7525251>.
8. Nishijima T, Piriz J, Dufлот S, et al. Neuronal activity drives localized blood-brain-barrier transport of serum insulin-like growth factor-I into the CNS. *Neuron.* 2010;67(5):834-846. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.08.007>.
9. Thorne RG, Pronk GJ, Padmanabhan V, Frey WH, 2nd. Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience.* 2004;127(2):481-496. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.05.029>.

10. Expasy.org [Internet]. ExPASy. Bioinformatics Resource Portal [cited 2018 Feb 17]. Available from: <https://www.expasy.org/>.
11. Bake S, Selvamani A, Cherry J, Sohrabji F. Blood brain barrier and neuroinflammation are critical targets of IGF-1-mediated neuroprotection in stroke for middle-aged female rats. *PLoS One*. 2014;9(3):e91427. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091427>.
12. Koosijman R, Sarre S, Michotte Y, De Keyser J. Insulin-like growth factor I: a potential neuroprotective compound for the treatment of acute ischemic stroke? *Stroke*. 2009;40(4):e83-88. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.528356>.
13. Liu X-F, Fawcett JR, Thorne RG, Frey Ii WH. Non-invasive intranasal insulin-like growth factor-I reduces infarct volume and improves neurologic function in rats following middle cerebral artery occlusion. *Neurosci Lett*. 2001;308(2):91-94. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01982-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01982-6).
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;110(1):89-94. [https://doi.org/10.1016/0378-1119\(92\)90448-x](https://doi.org/10.1016/0378-1119(92)90448-x).
15. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. — М.: Мир, 1984. [Maniatis T, Fritsch E, Sambrook J. Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Moscow: Mir; 1984. (In Russ.)]
16. Studier FW. Stable expression clones and auto-induction for protein production in E. coli. *Methods Mol Biol*. 2014;1091:17-32. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-691-7_2.
17. Shunyan J, Shuqin L, Chunjiang Z, Changxin W. Developing Protocols of Tricine-SDS-PAGE for Separation of Polypeptides in the Mass Range 1-30 kDa with Minigel Electrophoresis System. *Int J Electrochem Sci*. 2016;11:640-649.
18. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951;193(1):265-275.
19. Rotwein P. Two insulin-like growth factor I messenger RNAs are expressed in human liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1986;83(1):77-81. <https://doi.org/10.1073/pnas.83.1.77>.
20. Codon usage database. URL: <http://www.kazusa.or.jp/codon>.
21. Vincent AM, Mobley BC, Hiller A, Feldman EL. IGF-I prevents glutamate-induced motor neuron programmed cell death. *Neurobiol Dis*. 2004;16(2):407-416. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2004.03.001>.
22. Tang Y, Zhang W, Tang H, Li P. Protective effects of IGF-1 on neurons under condition of hypoxia and the role of PI3K signal pathway. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2011;36(1):21-26. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7347.2011.01.004>.
23. Духовлинов И.В., Богомолова Е.Г., Добровольская О.А., и др. Продукция *in vivo* инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), кодируемого плазмидной ДНК // Медицинский академический журнал. — 2017. — Т. 17. — № 3. — С. 47–52. [Dukhovlinov IV, Bogomolova EG, Dobrovolskaya OV, et al. *In vivo* production of insulin-like growth factor coded by plasmid DNA. *Med Akad Z*. 2017;17(3):47-52. (In Russ.)]
24. Han IK, Kim MY, Byun HM, et al. Enhanced brain targeting efficiency of intranasally administered plasmid DNA: an alternative route for brain gene therapy. *J Mol Med (Berl)*. 2007;85(1):75-83. <https://doi.org/10.1007/s00109-006-0114-9>.
25. Lin S, Fan LW, Rhodes PG, Cai Z. Intranasal administration of IGF-1 attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Exp Neurol*. 2009;217(2):361-370. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.021>.

Поступила в редакцию: 12.10.2018

Контакт: Добровольская Ольга Андреевна, dobrovolskaya-oly@yandex.ru

Сведения об авторах:

Сергей Александрович Ищук — аспирант отдела медицинской биотехнологии и иммунофармакологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: s.ischuk.spb@gmail.com.

Елена Григорьевна Богомолова — заместитель директора по науке ООО «Биохимический агент», Санкт-Петербург; аспирант отдела медицинской биотехнологии и иммунофармакологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: bogomolovaele@inbox.ru.

Sergey A. Ishuk — Postgraduate Student, Department of Medical Biotechnology and Immunopharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: s.ischuk.spb@gmail.com.

Elena G. Bogomolova — Deputy Director for Science, Biochemical Agent, Saint Petersburg; Postgraduate Student, Department of Medical Biotechnology and Immunopharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bogomolovaele@inbox.ru.

Ольга Андреевна Добровольская — научный сотрудник отдела медицинской биотехнологии и иммунофармакологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: dobrovolskaya-oly@yandex.ru.

Алёна Олеговна Ахметшина — научный сотрудник ООО «Биохимический агент», Санкт-Петербург. E-mail: akhmetshinaalena@gmail.com.

Дарья Сергеевна Краснощек — студент 6-го курса ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. E-mail: dkrasnoshchek@list.ru.

Анна Алексеевна Луковенко — младший научный сотрудник ООО «Биохимический агент», Санкт-Петербург. E-mail: a.lukovenko@yahoo.com.

Екатерина Алексеевна Федорова — научный сотрудник отдела медицинской биотехнологии и иммунофармакологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: science.eaf@yandex.ru.

Александр Михайлович Кляус — генеральный директор ООО «Инффарм Консалтинг», Санкт-Петербург. E-mail: Inffarmcon@gmail.com.

Николай Николаевич Колмаков — научный сотрудник отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: ashvin.nick@gmail.com.

Юлия Владиславовна Жеребцова — младший научный сотрудник отдела медицинской биотехнологии и иммунофармакологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: juliazh@yandex.ru.

Илья Владимирович Духовлинов — канд. биол. наук, заведующий лабораторией геной инженерии белков отдела медицинской биотехнологии и иммунофармакологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: dukhovlinov@gmail.com.

Николай Анатольевич Климов — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной биотехнологии и иммунофармакологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: nklimov@mail.ru.

Андрей Семенович Симбирцев — д-р биол. наук, член-корр. РАН, заведующий отделом медицинской биотехнологии и иммунофармакологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: simbas@mail.ru.

Olga A. Dobrovolskaya — Research Worker, Department of Medical Biotechnology and Immunopharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dobrovolskaya-oly@yandex.ru.

Alyona O. Akhmetshina — Research Worker, Biochemical Agent, Saint Petersburg, Russia. E-mail: akhmetshinaalena@gmail.com.

Daria S. Krasnoshchek — 6th year student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dkrasnoshchek@list.ru.

Anna A. Lukovenko — Junior research assistant, Biochemical Agent, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.lukovenko@yahoo.com.

Ekaterina A. Fedorova — Research Worker, Department of Medical Biotechnology and Immunopharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: science.eaf@yandex.ru.

Alexander M. Klyus — Director General, Inffarm Consulting, Saint Petersburg, Russia. Email: Inffarmcon@gmail.com.

Nikolay N. Kolmakov — Research Worker, Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ashvin.nick@gmail.com.

Julia V. Zherebtsova — Junior research assistant, Department of Medical Biotechnology and Immunopharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: juliazh@yandex.ru.

Ilya V. Dukhovlinov — PhD in Biology, Head of the Laboratory of Protein Genetic Engineering, Department of Medical Biotechnology and Immunopharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. Email: dukhovlinov@gmail.com.

Nikolai A. Klimov — MD, PhD, Leading research associate, Department of Molecular Biotechnology and Immunopharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: nklimov@mail.ru.

Andrey S. Simbirtsev — PhD in Biology, corresponding member Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Medical Biotechnology and Immunopharmacology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: simbas@mail.ru.

УДК 616-006.2.03:576.3:599.323.4
<https://doi.org/10.17816/MAJ18442-46>

МИТОТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЭПИТЕЛИЕВ ЭКТО- И ЭНТОДЕРМАЛЬНОГО ТИПОВ В СПОНТАННЫХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ТЕРАТОМАХ МЫШЕЙ

П.А. Дыбан

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

MITOTIC ACTIVITY OF EPITHELIA OF ECTO- AND ENTODERMAL TYPES IN SPONTANEOUS AND EXPERIMENTAL TERATOMAS OF MICE

P.A. Dyban

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

© П.А. Дыбан, 2018

Спонтанные тератомы яичников мышей (LT/Sv и LT/SvXBJ) и экспериментальные тератомы (результат трансплантации бластоцист под капсулу семенника мышам линии СВАХС57) представлены производными трех зародышевых листков. В процессе цитодифференцировки эпителии различного происхождения формируют замкнутые полости (кисты), а в случае реализации более сложных морфогенетических процессов принимают участие в редуцированном органогенезе. Аналоги кишечника выявлены в спонтанных и экспериментальных тератомах, а аналоги кожи — лишь в экспериментальных. Митотическая активность эпителиев, образующих выстилку аналогов органов, статистически достоверно превышает количество кариокинетических фигур аналогичных эпителиев кист. В статье обсуждаются возможные причины этого явления.

Ключевые слова: спонтанные (LT/Sv и LT/SvXBJ) и экспериментальные тератомы мышей; экто- и энтодермальные эпителии; митотическая активность.

Spontaneous ovarian teratomas in mice (LT/Sv and LT/SvXBJ) and experimental teratomas (the result of blastocyst transplantation underneath a testicle capsule of СВАХС57 mice) are represented with derivatives of three germ layers. During the process of cytodifferentiation, the epithelium of various origins forms closed cavities (cysts), whereas in more complex morphogenetic processes, the epithelium participates in reduced organogenesis. Intestine analogs have been reported in spontaneous and experimental teratomas, but skin analogs have been shown only in experimental teratomas. The mitotic activity of lining epithelia of organ analogs differs significantly from karyokinetic figures of similar epithelia in cysts. Possible reasons for this phenomenon are discussed in this paper.

Keywords: spontaneous (LT/Sv and LT/SvXBJ) and experimental teratomas in mice; ecto- and entodermal epithelia; mitotic activity.

Введение

История изучения тератом и тератокарцином мышевидных грызунов, в отличие от более ранних исследований тератом человека, началась в 60–70 гг. XX в. [1, 2]. Необходимо отметить, что научные исследования на этих биологических объектах проводятся в рамках двух направлений. Так, в настоящее время экспериментальные тератомы лабораторных млекопитающих и человека используются в качестве тест-системы для изучения свойств стволовых клеток не только для дальнейшего их использования в регенеративной медицине, но и в качестве модели для изучения ме-

ханизмов молекулярно-генетических процессов этих объектов [3, 4]. Второе, классическое, более раннее направление обусловлено использованием тератом как модели не только для изучения процессов цитодифференцировки и гистогенеза в патологических условиях, но и для познания закономерностей морфогенеза в пре- и постнатальном онтогенезе [1, 5]. Накоплен большой фактический материал об особенностях морфогенетических процессов в тератомах: 1) спонтанных, обусловленных партеногенетическим развитием яйцеклеток в яичниках мышей линии LT/Sv и LT/SvXBJ, а также в семенниках мышей линии 129/Sv;

рассматривать в контексте сведений о том, что при различных патологических состояниях или патологических воздействиях происходит изменение уровня пролиферативных процессов и их распределение [14, 15], обращая особое внимание на взаимоотношения эпителия и соединительной ткани.

Как было показано ранее, итогом реализации процессов цитодифференцировки и гистогенеза эпителиев различной природы, как правило, является образование эпителиальных кист, дифференцирующиеся пласты которых по мере увеличения возраста тератомы становятся дефинитивными. В тех же случаях, когда в определенных участках развивающейся тератомы в какой-то мере соблюдаются не только коррелятивные взаимоотношения (присущие нормальному развитию) между зачатками или группами дифференцирующихся клеток различной природы, но и синхронность их развития, происходит формирование редуцированных органов (кости, железы, аналоги кожи, кишечника и т. п.). Необходимо отметить, что в первых случаях пространство между эпителиальными кистами состоит из полей, представленных различными клетками, в том числе соединительнотканными, но, как правило, нейтральными производными, причем как в спонтанных тератомах — яичников мышей линии LT/Sv и LT/SvXBJ, семенниках мышей 129/Sv, так и в экспериментальных тератомах — полученных при трансплантации

бластоцист под капсулу семенника; стволовых клеток мыши [16]. Во вторых случаях, т. е. в аналогах кожи и кишечника, соблюдаются присущие механике развития нормальные взаимоотношения (взаимодействия) между эпителиальными и соединительнотканными клетками, что, вероятно, и объясняет выявленные нами отличия в уровне митотической активности эпителиев, находящихся в составе кист и редуцированных органов в тератомах. Нельзя исключить и возможность асинхронности старения эпителиальных пластов, развивающихся при нормальных (органогенез) или нарушенных (кисты) коррелятивных отношениях.

Заключение

Изучены особенности пролиферативных процессов экто- и энтодермального эпителиев в сформировавшихся после дезорганизации зародышей тератомах, которые находились в эктопических местах: спонтанных (партеногенетическое развитие зародышей до стадии бластоцисты или даже раннего эпибласта в яичниках) и экспериментальных (трансплантация бластоцисты под капсулу семенника). Установлено, что уровень митотической активности исследованных эпителиев, образующих замкнутые полости (кисты), меньше, чем в аналогичных эпителиальных выстилках, входящих в состав редуцированных органов (кожи и кишечника).

Литература

1. Stevens LC, Varnum DS. The development of teratomas from parthenogenetically activated ovarian mouse eggs. *Dev Biol.* 1974;37(2):369-380. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(74\)90155-9](https://doi.org/10.1016/0012-1606(74)90155-9).
2. Stevens LC. A new inbred subline of mice (129-terSv) with a high incidence of spontaneous congenital testicular teratomas. *J Natl Cancer Inst.* 1973;50(1):235-242.
3. Лисковых М.А., Чуйкин И.А., Ранян А., и др. Получение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток крысы: анализ условий репрограммирования и культивирования // Цитология. — 2011. — Т. 53. — № 12. — С. 939–945. [Liskovykh MA, Chuykin IA, Ranyan A, et al. Generation of rat induced pluripotent stem cells: the analysis of reprogramming and culturing media. *Cell and tissue biology.* 2011;53(12):115-121. (In Russ.)]
4. Медведев С.П., Шевченко А.И., Сухих Г.Т., Закиан С.М. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки. — Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2011. — 215 с. [Medvedev SP, Shevchenko AI, Sukhikh GT, Zakiyan SM. Indutsirovannyye plyuripotentnyye stvolovyye kletki. Novosibirsk: Izd-vo SO RAN; 2011. 215 p. (In Russ.)]
5. Дыбан П.А. Использование тератом мышевидных грызунов для исследования механизмов цитодифференцировки и гистогенеза // Опухолевый рост как проблема биологии развития / Под ред. В.И. Гельштейн. — М.: Наука, 1979. — С. 174–207. [Dyban PA. Ispol'zovaniye teratom myshevidnykh gryzunov dlya issledovaniya mekhanizmov tsitodifferentsirovki i gistogeneza. In: Opukholevy rost kak problema biologii razvitiya. Ed. by V.I. Gel'shteyn. Moscow: Nauka; 1979. P. 174-207. (In Russ.)]
6. Tao H, Chen X, Wei A, et al. Comparison of Teratoma Formation between Embryonic Stem Cells and Parthenogenetic Embryonic Stem Cells by Molecular Imaging. *Stem Cells Int.* 2018;2018:7906531. <https://doi.org/10.1155/2018/7906531>.
7. Siskos N, Lelovas P, Stasinopoulou M, Kostomitsopoulos N. Two case studies of 129/Sv testicular teratoma. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society.* 2017;68(1):98-102. <http://dx.doi.org/10.12681/jhvms.15568>.

8. Дыбан П.А. Особенности роста и дифференцировки тератокарциномы OC15S1 в сингенных и аллогенных мышах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1986. — Т. 101. — № 1. — С. 71–72. [Dyban PA. Peculiarities of growth and differentiation of teratocarcinoma OC15S1 in syngenic and allogenic mice. *Biull Eksp Biol Med.* 1986;101(1):71-72. (In Russ.)]

9. Дыбан П.А., Нониашвили Е.М. Топография пролиферирующих клеток в эмбрионидных тельцах и особенности размножения эмбрионидных телец тератокарциномы OC15S1 // Фундаментальные исследования. — 2014. — Т. 10. — № 7. — С. 1323–1325. [Dyban PA, Noniashvili EM. Topography of proliferating cells in embryoid bodies and feature of reproduction of embryoid bodies of teratocarcinoma of cba9h6. *Fundamental research.* 2014;10(7):1323-1325. (In Russ.)]

10. Katusic Bojanac A, Rogosic S, Sincic N, et al. Influence of hyperthermal regimes on experimental teratoma development in vitro. *Int J Exp Pathol.* 2018;99(3):131-144. <https://doi.org/10.1111/iep.12273>.

11. Chai Y, Woo CG, Kim JY, et al. Diagnostic Significance of Cellular Neuroglial Tissue in Ovarian Immature Teratoma. *J Pathol Transl Med.* 2017;51(1):49-55. <https://doi.org/10.4132/jptm.2016.09.19>.

12. Дыбан П.А. К вопросу о методических ошибках в некоторых медико-биологических исследованиях // Цитокины и воспаление. — 2016. — Т. 15. — № 3-4. — С. 296–298. [Dyban PA. On the issue of methodological errors in some biomedical research. *Cytokines & inflammation.* 2016;15(3-4):296-298. (In Russ.)]

13. Кетлинский С.А., Шпукова Е.Н. Динамика пролиферации и дифференцировки клеток кожи и становления реактивности эпидермоцитов в процессе гистогенеза: к проблеме кейлонов // Онтогенез. — 1983. — Т. 14. — № 5. — С. 497–502. [Ketlinskiy SA, Shpukova EN. Dinamika proliferatsii i differentsirovki kletok kozhi i stanovleniya reaktivnosti epidermotsitov v protsesse gistogeneza: k probleme keylonov. *Ontogenez.* 1983;14(5):497-502. (In Russ.)]

14. Ijiri K, Potten CS. Response of intestinal cells of differing topographical and hierarchical status to ten cytotoxic drugs and five sources of radiation. *Br J Cancer.* 1983;47(2):175-185. <https://doi.org/10.1038/bjc.1983.25>.

15. Деев Р.В., Ахмедов Т.А., Комяков Б.К. Клеточное обновление в кишечном эпителии в условиях реактивных изменений слизистой оболочки // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. — 2009. — Т. 4. — № 1. — С. 69–73. [Deyev RV, Akhmedov TA, Komyakov BK. Kletochnoye obnovleniye v kishechnom epiteliy v usloviyakh reaktivnykh izmeneniy slizistoy obolochki. *Cellular transplantology and tissue engineering.* 2009;4(1):69-73. (In Russ.)]

16. Дыбан П.А., Пучков В.Ф. Сравнительная характеристика особенностей морфогенеза полипотентных эмбриональных клеток и клеток тератокарциномы в условиях трансплантации в эктопические места. В кн.: Управление морфогенезом тканей в процессах адаптации (Тезисы докладов 1-й Республиканской научной конференции). — Иркутск: Изд-во Иркутского мединститута, 1989. — С. 30–31. [Dyban PA, Puchkov VF. Sravnitel'naya kharakteristika osobennostey morfogeneza polipotentnykh embrional'nykh kletok i kletok teratokartsinomy v usloviyakh transplantatsii v ektopicheskiye mesta. In: Upravleniye morfogenezom tkaney v protsessakh adaptatsii (Tezisy dokladov 1-y Respublikanskooy nauchnoy konferentsii). Irkutsk: Izd-vo Irkutskogo medinstituta; 1989. P. 30-31. (In Russ.)]

Поступила в редакцию: 15.11.2018

Контакт: Дыбан Павел Андреевич, pavandy@mail.ru

Сведения об авторах:

Павел Андреевич Дыбан — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной генетики ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: pavandy@mail.ru.

Pavel A. Dyban — MD, PhD, Leading research associate, Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pavandy@mail.ru.

УДК 615.281.9

<https://doi.org/10.17816/MAJ18447-57>

СИНЕРГИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ PG-1 И CHBAC3.4 С АНТИСЕПТИКАМИ В ОТНОШЕНИИ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВЫХ БАКТЕРИЙ

*М.С. Жаркова¹, Е.С. Умнякова¹, А.Г. Афиногенова^{2,3}, Г.Е. Афиногенов³,
А.А. Колобов⁴, О.В. Шамова¹*

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

²ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург;

⁴ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов»
ФМБА России, Санкт-Петербург

SYNERGY OF ACTION OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES PG-1 AND CHBAC3.4 WITH ANTISEPTICS AGAINST ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA

*M.S. Zharkova¹, E.S. Umnyakova¹, A.G. Afinogenova^{2,3}, G.E. Afinogenov³,
A.A. Kolobov⁴, O.V. Shamova¹*

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁴State Research Institute of Highly Pure Biopreparations, Saint Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018

В исследовании было изучено совместное действие антимикробных пептидов PG-1 и ChBac3.4 с антисептиками (гипохлоритом натрия, диоксидином, пронтосаном, повииарголом, этидроновой кислотой) с целью выявить сочетания, обладающие синергизмом антимикробной активности в отношении антибиотикоустойчивых бактерий. Использовался метод серийных разведений по схеме «шахматной доски» для расчета индексов фракционной ингибирующей концентрации, на основании которых определяли характер совместного действия. Был оценен совместный эффект на метаболическую активность бактерий с помощью флуоресцентного маркера резазурина и на проницаемость бактериальных мембран для хромогенных маркеров — спектрофотометрическим методом. Была изучена сочетанная гемолитическая активность комбинаций. Исследования показали, что гипохлорит натрия проявляет антагонизм антимикробного действия с обоими антимикробными пептидами. С остальными антисептиками сочетанное действие характеризуется аддитивностью или синергизмом. Синергизм наиболее выражен с препаратом высокодисперсного серебра повииарголом. Присутствие антисептиков ускоряет развитие антимикробного эффекта антимикробных пептидов, но не оказывает существенного влияния на динамику их мембранолитического действия на клетки бактерий. Синергизм гемолитической активности проявляется редко. Таким образом, совместное применение антимикробных пептидов и антисептиков перспективно для борьбы с антибиотикоустойчивыми бактериями и может быть использовано для снижения токсических эффектов этих соединений.

Ключевые слова: совместное действие; антимикробная активность; антимикробные пептиды; антисептики; антибиотикоустойчивые бактерии.

We investigated the combined effects of antimicrobial peptides PG-1 and ChBac3.4 with antiseptics (sodium hypochlorite, dioxidine, prontosan, poviargolum, and etidronic acid) to identify combinations that display synergistic antimicrobial activity against antibiotic-resistant bacteria. We used the checkerboard titration method to calculate fractional inhibitory concentration indices, and based on the indices the type of combined action was determined. The combined effect on the metabolic activity of bacteria was evaluated using the fluorescent marker resazurin, and the effect on the permeability of bacterial membranes for chromogenic markers was studied spectrophotometrically. The combined hemolytic activity of the combinations was investigated. Sodium hypochlorite was shown to be antagonistic with both antimicrobial peptides. With other antiseptics, combined action was characterized by additivity or synergy.

Synergy was most pronounced with the preparation of highly dispersed silver poviargolum. Antiseptics accelerate the development of the antimicrobial effect of antimicrobial peptides but do not significantly affect the dynamics of the membranolytic action of antimicrobial peptides on bacterial cells. Synergy of hemolytic activity is rare. Thus, the combined use of antimicrobial peptides and antiseptics is promising for combating antibiotic-resistant bacteria and can be used to reduce the toxic effects of these compounds.

Keywords: combined action; antimicrobial activity; antimicrobial peptides; antiseptics; antibiotic-resistant bacteria.

Введение

В процессе мутагенеза и естественного отбора, а также под воздействием сублетальных концентраций антимикробных препаратов микроорганизмы могут приобретать к ним устойчивость, способную затем закрепляться в популяции. Благодаря возможности горизонтального переноса генов между различными видами микроорганизмов такая устойчивость может быстро распространяться среди патогенных штаммов. Антимикробные препараты, вошедшие начиная с 40-х гг. XX в. в широкую практику, во многом определяют лицо современной медицины. Распространение устойчивости является угрозой не только для успешного лечения непосредственно инфекционных заболеваний, но и для проведения любых медицинских манипуляций, связанных с риском инфекционных осложнений, в частности для хирургического вмешательства [1, 2]. Таким образом, борьба с распространением микробной устойчивости представляет собой общемировую задачу, стоящую перед современной медицинской наукой.

Согласно утвержденному Всемирной организацией здравоохранения плану по борьбе с антимикробной резистентностью, основными стратегиями для достижения поставленной цели являются контроль за разумным применением существующих антибиотиков и разработка новых эффективных антимикробных препаратов или их комбинаций [2]. Антимикробные пептиды (АМП) — эффекторные молекулы, принимающие участие в инактивации микробных патогенов системой врожденного иммунитета, — перспективный объект для создания новых противобактериальных средств [3–5]. Основным механизмом действия АМП является неферментативное повреждение ими мембран микроорганизмов. За счет относительной неспецифичности мишени они обладают широким спектром действия, включающим штаммы со множественной лекарственной устойчивостью [6, 7]. Тем не менее АМП обладают рядом недостатков, в том числе достаточно низкой селективностью: они часто проявляют токсические эффекты в отношении не только микробных, но и эукариотических клеток [8, 9]. Также существуют проблемы, каса-

ющиеся фармакокинетики данных пептидов: способов введения, таргетной доставки и обеспечения стабильности в различных биологических жидкостях [3]. Таким образом, наиболее доступной областью для внедрения препаратов на основе АМП в настоящее время является местное применение.

В свете этого факта представляет интерес вопрос взаимодействия АМП с антисептическими препаратами. Антисептики находят широкое применение в лечении гнойно-воспалительных заболеваний — при локальной обработке очагов воспаления на поверхности кожи и слизистых. Механизм их действия, как правило, также менее специфичен, чем у антибиотиков, они активны против многих антибиотикоустойчивых штаммов, а выработка устойчивой резистентности к самим антисептикам считается маловероятной. Тем не менее антисептики часто проявляют и токсические эффекты, которые, при возможности, желательно снизить [10–12].

Цель работы

В данном исследовании было рассмотрено совместное действие АМП и ряда антисептических препаратов с целью выявить возможности их синергетического взаимодействия в отношении антибиотикоустойчивых штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий. Также проводилась оценка, усиливается ли гемолитический эффект данных веществ в таких сочетаниях. С одной стороны, синергетические комбинации могут быть использованы для более эффективного преодоления устойчивости микроорганизмов. С другой стороны, синергетическое усиление активности препаратов позволяет снизить их эффективные дозы, повысить селективность антибактериального действия и уменьшить токсичность в отношении эукариотических клеток.

Для исследования были выбраны два антимикробных пептида: протегрин-1 свиньи (PG-1) и бактенецин козы массой 3,4 кДа (ChVac3.4). PG-1 обладает выраженным мембранолитическим типом действия, но также проявляет высокую гемолитическую и цитотоксическую активность [9, 13]. ChVac3.4 относится к группе обогащенных пролином пептидов,

Таблица 3

Гемолитическая активность АМП и антисептиков

Вещество	PG-1	ChVac3.4	Этидроновая кислота	Диоксидин	Повиаргол	Пронтосан
МЭК, вызывающая гемолиз	0,5 мкМ	> 20 мкМ [принято = 40 мкМ]	5 мг/мл	> 1 мг/мл [принято = 2 мг/мл]	0,5 мг/мл	1,6 мкг/мл

Примечание: АМП — антимикробные пептиды, МЭК — минимальная эффективная концентрация, ChVac3.4 — бактенецин домашней козы (*Capra hircus*) массой 3,4 кДа, PG-1 — протегрин-1 свиньи.

Таблица 4

Гемолитический эффект сочетаний ($1/2$ МЭК А + $1/2$ МЭК В) и ($1/4$ МЭК А + $1/4$ МЭК В) АМП (А) и антисептиков (В) и соответствующие значения иФЭК

АМП (А)	Антисептик (В)											
	диоксидин			пронтосан			повиаргол			этидроновая кислота		
	$1/2$ А & $1/2$ В	$1/4$ А & $1/4$ В	иФЭК	$1/2$ А & $1/2$ В	$1/4$ А & $1/4$ В	иФЭК	$1/2$ А & $1/2$ В	$1/4$ А & $1/4$ В	иФЭК	$1/2$ А & $1/2$ В	$1/4$ А & $1/4$ В	иФЭК
PG-1	++- [+]	--- [-]	1,0	+++ [+]	+++ [+]	0,5	++- [+]	--- [-]	1,0	+++ [+]	--- [-]	1,0
ChVac3.4	--- [-]	--- [-]	> 1,0	++- [+]	--- [-]	1,0	+++ [+]	--- [-]	1,0	--- [-]	--- [-]	> 1,0

Примечание: АМП — антимикробный пептид, иФЭК — индекс фракционной эффективной концентрации, МЭК — минимальная эффективная концентрация. В скобках — результирующие значения по трем опытам.

логично иФИК), соответствующие синергетическому взаимодействию, выделены в таблице полужирным шрифтом. Среди комбинаций, которые показали синергизм противомикробной активности, синергизм гемолитического действия был выявлен только для комбинации мембранолитического пептида PG-1 с пронтосаном. Следует, однако, признать, что два этих вещества обладают наиболее выраженным индивидуальным гемолитическим эффектом среди рассмотренных соединений (см. табл. 3). С остальными антисептиками при гемолизе эритроцитов человека PG-1 показал аддитивное действие. Пролин-богатый пептид ChVac3.4 проявил аддитивность в сочетаниях с повиарголом и пронтосаном, тогда как с другими антисептическими препаратами действовал независимо.

Заключение

С большинством рассмотренных в данном исследовании антисептиков АМП демонстрируют аддитивный или синергетический противомикробный эффект. Обнаруженные синерге-

тические взаимодействия позволяют снизить концентрации компонентов, достаточные для ингибирования роста микроорганизмов, в 4–8 раз. При этом присутствие антисептиков, по данным оценки метаболической активности бактерий, ускоряет развитие бактерицидного эффекта пептидов. Среди протестированных в данном исследовании антисептиков наиболее широко синергизм антибактериального действия с АМП проявляется у препарата высокодисперсного серебра — повиаргола.

Таким образом, совместное использование АМП и антисептиков можно считать перспективной стратегией для усиления их действия против устойчивых к антибиотикам микроорганизмов. Кроме того, синергизм антибактериального действия между АМП и антисептиками редко сопровождается взаимным увеличением гемолитической активности, поэтому сочетанное применение может быть использовано также для снижения токсичности этих соединений.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-315-00333 и грантом РФФИ № 17-04-02177.

Литература

- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T*. 2015;40(4):277-283.
- Who.int [Internet]. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization, 2015 [cited 22.09.2018]. Available from: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>.

3. Gordon YJ, Romanowski EG, McDermott AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eye Res.* 2005;30(7):505-515. <https://doi.org/10.1080/02713680590968637>.
4. Guani-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Teran LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol.* 2010;135(1):1-11. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.12.004>.
5. Mahlapuu M, Hakansson J, Ringstad L, Bjorn C. Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. *Front Cell Infect Microbiol.* 2016;6:194. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00194>.
6. Guilhelmelli F, Vilela N, Albuquerque P, et al. Antibiotic development challenges: the various mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. *Front Microbiol.* 2013;4:353. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00353>.
7. Haney EF, Mansour SC, Hancock RE. Antimicrobial Peptides: An Introduction. *Methods Mol Biol.* 2017;1548:3-22. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6737-7_1.
8. Marr AK, Gooderham WJ, Hancock RE. Antibacterial peptides for therapeutic use: obstacles and realistic outlook. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(5):468-472. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.04.006>.
9. Langham AA, Khandelia H, Schuster B, et al. Correlation between simulated physicochemical properties and hemolysis of protegrin-like antimicrobial peptides: predicting experimental toxicity. *Peptides.* 2008;29(7):1085-1093. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2008.03.018>.
10. Echols K, Graves M, LeBlanc KG, et al. Role of antiseptics in the prevention of surgical site infections. *Dermatol Surg.* 2015;41(6):667-676. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000375>.
11. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1999;12(1):147-179. PMC88911. <https://doi.org/10.1128/cmr.12.1.147>.
12. McCullough M, Carlson GW. Dakin's solution: historical perspective and current practice. *Ann Plast Surg.* 2014;73(3):254-256. <https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3182a634f7>.
13. Frecer V. QSAR analysis of antimicrobial and haemolytic effects of cyclic cationic antimicrobial peptides derived from protegrin-1. *Bioorg Med Chem.* 2006;14(17):6065-6074. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.05.005>.
14. Shamova O, Orlov D, Stegemann C, et al. ChBac3.4: A Novel Proline-Rich Antimicrobial Peptide from Goat Leukocytes. *Int J Pept Res Therap.* 2009;15(1):31-42. <https://doi.org/10.1007/s10989-009-9170-7>.
15. Krizsan A, Prahl C, Goldbach T, et al. Short Proline-Rich Antimicrobial Peptides Inhibit Either the Bacterial 70S Ribosome or the Assembly of its Large 50S Subunit. *Chembiochem.* 2015;16(16):2304-2308. <https://doi.org/10.1002/cbic.201500375>.
16. Zahn M, Berthold N, Kieslich B, et al. Structural studies on the forward and reverse binding modes of peptides to the chaperone DnaK. *J Mol Biol.* 2013;425(14):2463-2479. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.03.041>.
17. Лукоянова Т.В., Булгаков В.С., Кравцов Э.Г., и др. Эффективность применения этидроновой кислоты как средства профилактики воспалительных заболеваний полости рта // Российская стоматология. – 2011. – Т. 4. – № 2. – С. 26–28. [Lukoynova TV, Bulgakov VS, Kravtsov EG, et al. Efficiency of etidronic acid for the prevention of inflammatory processes in the oral cavity. *Russian journal of stomatology.* 2011;4(2):26-28. (In Russ.)]
18. Афиногенова А.Г., Ворошилова Т.М., Афиногенов Г.Е., Мадай Д.Ю. Оценка эффективности нового ингибитора металло-бета-лактамазы в условиях модельной системы *in vitro* // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т. 6. – № 4. – С. 335–344. [Afinogenova AG, Voroshilova TM, Afinogenov GE, Maday DY. The new metall-beta-lactamase's inhibitor efficacy in a model system *in vitro*. *Infektsiia Immun.* 2016;6(4):335-344. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2016-4-335-344>.
19. Methods in Molecular Biology. Volume 78. Antibacterial Peptide Protocols. Ed. by WS Shafer. Totowa, NJ: The Humana Press; 1997. 259 p. <https://doi.org/10.1385/0896034089>.
20. Orhan G, Bayram A, Zer Y, Balci I. Synergy tests by E test and checkerboard methods of antimicrobial combinations against *Brucella melitensis*. *J Clin Microbiol.* 2005;43(1):140-143. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.1.140-143.2005>.
21. Fassi Fehri L, Wroblewski H, Blanchard A. Activities of antimicrobial peptides and synergy with enrofloxacin against *Mycoplasma pulmonis*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(2):468-474. <https://doi.org/10.1128/AAC.01030-06>.
22. Lehrer RI, Barton A, Ganz T. Concurrent assessment of inner and outer membrane permeabilization and bacteriolysis in *E. coli* by multiple-wavelength spectrophotometry. *J Immunol Methods.* 1988;108(1-2):153-158. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(88\)90414-0](https://doi.org/10.1016/0022-1759(88)90414-0).
23. Артамонов А.Ю., Шамова О.В., Кокряков В.Н., Орлов Д.С. Фото- и флуориметрические методы оценки проницаемости мембран *E. coli* ML-35P // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 3. Биология. – 2008. – № 2. – С. 139–142. [Artamonov AY, Shamova OV, Kokryakov VN, Orlov DS. Colorimetric and fluorometric microplate based assays for evaluation microbial membranes permeability. *Vestnik SPbGU. Ser. 3.* 2008;(2):139-142. (In Russ.)]

24. Mariscal A, Lopez-Gigosos RM, Carnero-Varo M, Fernandez-Crehuet J. Fluorescent assay based on resazurin for detection of activity of disinfectants against bacterial biofilm. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2009;82(4):773-783. <https://doi.org/10.1007/s00253-009-1879-x>.

25. Жаркова М.С., Шамова О.В., Орлов Д.С., Голубева О.Ю. Антибактериальное и цитотоксическое действие биоконъюгатов природных антимикробных полипептидов с наночастицами серебра // Российский иммунологический журнал. — 2015. — Т. 9. — № 2-1. — С. 779–781. [Zharkova MS, Shamova OV, Orlov DS, Golubeva OY. Antibacterial and cytotoxic effects of natural antimicrobial polypeptides and silver nanoparticles bioconjugates. *Ross Immunol Zhurnal*. 2015;9(2-1):779-781. (In Russ.)]

26. Жаркова М.С. Синергизм антибактериального действия антимикробных пептидов и конвенциональных антибиотиков // Российский иммунологический журнал. — 2014. — Т. 8. — № 3. — С. 792–795. [Zharkova MS. Synergy in antibacterial action of antimicrobial peptides and conventional antibiotics. *Ross Immunol Zhurnal*. 2014;8(3):792-795. (In Russ.)]

27. Giacometti A, Cirioni O, Del Prete MS, et al. Combination studies between polycationic peptides and clinically used antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Peptides*. 2000;21(8):1155-1160. [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(00\)00254-0](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(00)00254-0).

28. Sanchez-Gomez S, Japelj B, Jerala R, et al. Structural features governing the activity of lactoferricin-derived peptides that act in synergy with antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(1):218-228. <https://doi.org/10.1128/AAC.00904-10>.

29. Feng Q, Huang Y, Chen M, et al. Functional synergy of alpha-helical antimicrobial peptides and traditional antibiotics against Gram-negative and Gram-positive bacteria in vitro and in vivo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(1):197-204. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2219-3>.

Поступила в редакцию: 17.11.2018

Контакт: Жаркова Мария Сергеевна, zharkova.ms@yandex.ru

Сведения об авторах:

Мария Сергеевна Жаркова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: zharkova.ms@yandex.ru.

Екатерина Сергеевна Умнякова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: umka-biolog@mail.ru.

Анна Геннадьевна Афиногенова — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель Испытательного лабораторного центра ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. E-mail: pasteur.afinogenova@mail.ru.

Геннадий Евгеньевич Афиногенов — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург.

Александр Александрович Колобов — д-р биол. наук, заведующий лабораторией химии пептидов ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России, Санкт-Петербург.

Ольга Валерьевна Шамова — д-р биол. наук, доцент, заведующий отделом общей патологии и патологической физиологии, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: oshamova@yandex.ru.

Maria Sergeyevna Zharkova — PhD in Biology, Senior Research Scientist, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zharkova.ms@yandex.ru.

Ekaterina S. Umnyakova — PhD in Biology, Senior Research Scientist, Department of General Pathology and Pathological Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: umka-biolog@mail.ru.

Anna G. Afinogenova — PhD in Biology, Leading research associate, Head of the Testing Laboratory Centre, Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg; Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: pasteur.afinogenova@mail.ru.

Gennady E. Afinogenov — MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia.

Aleksandr A. Kolobov — PhD in Biology, Head of the Peptide Chemistry Laboratory, Institute of Highly Pure Biopreparations, Russian Federal Medical-Biological Agency, Saint Petersburg, Russia.

Olga V. Shamova — PhD in Biology, Associate Professor, Head of the Department of General Pathology and Pathological Physiology, Deputy Director for Science, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: oshamova@yandex.ru.

УДК 577.112;612.111.7

<https://doi.org/10.17816/MAJ18458-63>

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЛАКТОФЕРРИНА, ВЫДЕЛЕННОГО ИЗ МОЛОКА ТРАНСГЕННЫХ КОЗ, НА АГРЕГАЦИОННУЮ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ

*Е.В. Шамова¹, Д.В. Григорьева¹, И.В. Горудко¹, А.Н. Сवेशникова^{2,3}*¹ Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь;² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва;³ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

MODULATING EFFECT OF RECOMBINANT LACTOFERRIN ISOLATED FROM THE MILK OF TRANSGENIC GOATS ON PLATELET AGGREGATION ACTIVITY

*E. V. Shamova¹, D. V. Grigorieva¹, I. V. Gorudko¹, A. N. Sveshnikova^{2,3}*¹ Belarusian State University, Minsk, Belarus;² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;³ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2018

В работе впервые показано, что рекомбинантный лактоферрин, выделенный из молока трансгенных коз, связывается с плазматической мембраной тромбоцитов. Обнаружено, что взаимодействие рекомбинантного лактоферрина с тромбоцитами приводит к потенцированию либо ингибированию агонист-индуцированной агрегации тромбоцитов в зависимости от типа агониста (аденозиндифосфат, тромбин, растительные лектины зародышей пшеницы, канавалии, бузины черной). Методом проточной цитометрии с помощью флуоресцентно меченного антитела CD42b показано, что рекомбинантный лактоферрин связывается с гликопротеином Ib на тромбоцитах.

Ключевые слова: рекомбинантный лактоферрин; тромбоциты; GPIb; углеводы; лектины.

This work showed for the first time that recombinant lactoferrin isolated from the milk of transgenic goats binds to the plasma membrane of platelets. The interaction of recombinant lactoferrin with platelets leads to the potentiation or inhibition of agonist-induced platelet aggregation depending on the type of agonist (adenosine diphosphate, thrombin, plant lectins WGA, Con A, and SNA). Using fluorescently labeled antibody CD42b it was shown by flow cytometry that recombinant lactoferrin binds to GPIb on platelets.

Keywords: recombinant lactoferrin; platelets; GPIb; carbohydrates; lectins.

Введение

Лактоферрин (ЛФ) — негемовый железосвязывающий гликопротеин, относящийся к семейству трансферринов, который широко представлен в секретах практически всех экзокринных желез, в большом количестве содержится в молоке и молозиве, а также найден во вторичных гранулах нейтрофилов млекопитающих [1, 2, 3]. ЛФ также обнаружен в плазме крови в концентрации 1 мкг/мл, однако при воспалении его концентрация может возрастать до 200 мкг/мл [4]. В настоящее время известно антибактериальное, противовирусное, фунгицидное, иммуномодулирующее и антиоксидантное действие ЛФ [5]. Показано, что

различные клетки млекопитающих, в том числе и клетки крови (моноциты, лимфоциты, тромбоциты), содержат специфический рецептор для ЛФ, что свидетельствует о его важной регуляторной роли [5]. Разнообразие физиологических свойств ЛФ стало предпосылкой для разработки лекарственных препаратов на основе рекомбинантного ЛФ (рЛФ) трансгенных животных. Однако функциональные свойства рекомбинантного и нативного ЛФ человека (чЛФ), выделенного из грудного молока, могут различаться, что следует учитывать при проведении терапии рЛФ-содержащими препаратами. В данной работе проведено исследование влияния рЛФ, выделенного из молока

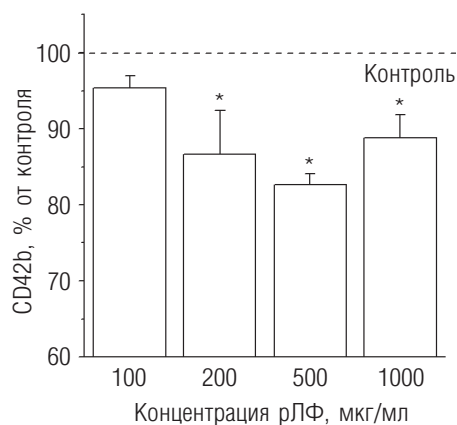


Рис. 3. Уменьшение количества мест связывания CD42b с GPIb в присутствии рекомбинантного лактоферрина (рЛФ). Тромбоциты инкубировали с рЛФ (100–1000 мкг/мл) в течение 10 минут при +23 °С, затем добавляли CD42b R-PE (1 % по объему) и инкубировали еще 5 минут при +23 °С. Полученные образцы разбавляли и использовали для последующего анализа на проточном цитометре. Для каждого образца проанализировали не менее 10 000 тромбоцитов. Об экспонировании GPIb на поверхности тромбоцитов судили по интенсивности флуоресценции антител CD42b R-PE. * $p < 0,05$ по сравнению с образцами в отсутствие рЛФ (контроль)

рецептором праймирует тромбоциты, вероятно через PLC γ 2-зависимый путь и активацию рецептора α IIb β 3, что проявляется в потенцировании агрегации в ответ на АДФ и Con A. С другой стороны, происходит конкурентное ингибирование агрегации тромбоцитов в ответ на агонисты, рецептором для которых является GPIb (тромбин, WGA, SNA).

Заключение

Рекомбинантный ЛФ трансгенных коз-продуцентов может проявлять как ингибирующий, так и потенцирующий эффект на агонист-индуцированную агрегацию тромбоцитов, в зависимости от типа агониста, что, вероятно, связано с взаимодействием рЛФ с GPIb. Данные эффекты следует учитывать при проведении иммуномодулирующей, антибактериальной и других видах терапии препаратами, в основу которых входит рЛФ.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 17-54-04009) и БРФФИ (грант Б17РМ-006).

Литература

- Gonzalez-Chavez SA, Arevalo-Gallegos S, Rascon-Cruz Q. Lactoferrin: structure, function and applications. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(4):301–308. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.07.020>.
- Suzuki YA, Lopez V, Lonnerdal B. Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(22):2560–2575. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5371-1>.
- Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(22):2540–2548. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5369-8>.
- Farnaud S, Evans RW. Lactoferrin — a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol Immunol*. 2003;40(7):395–405. [https://doi.org/10.1016/S0161-5890\(03\)00152-4](https://doi.org/10.1016/S0161-5890(03)00152-4).
- Борзенкова Н.В., Балабушевич Н.Г., Ларионова Н.И. Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки, лекарственные препараты и биологически активные добавки (обзор) // Биофармацевтический журнал. — 2010. — Т. 2. — № 3. — С. 3–19. [Borzenkova NV, Balabushevich NG, Larionova NI. Lactoferrin: physical and chemical properties, biological functions, delivery systems, pharmaceutical and nutraceutical preparations (review). *Biofarmatsevticheskii zhurnal*. 2010;2(3):3–19. (In Russ.)]
- Maneva A, Taleva B, Manev V, Sirakov L. Lactoferrin binding to human platelets. *Int J Biochem*. 1993;25(5):707–712. [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(93\)90357-k](https://doi.org/10.1016/0020-711x(93)90357-k).
- Leveugle B, Mazurier J, Legrand D, et al. Lactotransferrin binding to its platelet receptor inhibits platelet aggregation. *Eur J Biochem*. 1993;213(3):1205–1211. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1993.tb17871.x>.
- Podoplelova NA, Sveshnikova AN, Kotova YN, et al. Coagulation factors bound to procoagulant platelets concentrate in cap structures to promote clotting. *Blood*. 2016;128(13):1745–1755. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-696898>.
- Shamova EV, Gorudko IV, Drozd ES, et al. Redox regulation of morphology, cell stiffness, and lectin-induced aggregation of human platelets. *Eur Biophys J*. 2011;40(2):195–208. <https://doi.org/10.1007/s00249-010-0639-2>.
- Смирнова И.В., Хаспекова С.Г., Игнатов В.В., Мазуров А.В. Взаимодействие агглютинаина зародышей пшеницы и конканавалина А с тромбоцитами. Стимуляция функциональных реакций тромбоцитов и связывание с мембранными гликопротеинами // Биохимия. — 1998. — Т. 63. — № 6. — С. 842–851. [Smirnova IV, Khaspekova SG, Ignatov VV, Mazurov AV. Interaction of wheat germ agglutinin and concanavalin A with platelets. Stimulation of platelet functional reactions and binding with membrane glycoproteins. *Biokhimiia*. 1998;63(6):710–718. (In Russ.)]

11. Ohmori T, Yatomi Y, Wu Y, et al. Wheat germ agglutinin-induced platelet activation via platelet endothelial cell adhesion molecule-1: involvement of rapid phospholipase C gamma 2 activation by Src family kinases. *Biochemistry*. 2001;40(43):12992-13001. <https://doi.org/10.1021/bi0109459>.
12. Shibuya N, Goldstein IJ, Broekaert WF, et al. The elderberry (*Sambucus nigra L.*) bark lectin recognizes the Neu5Ac(alpha 2-6)Gal/GalNAc sequence. *J Biol Chem*. 1987;262(4):1596-1601.
13. Dörmann D, Clemetson KJ, Kehrel BE. The GPIb thrombin-binding site is essential for thrombin-induced platelet procoagulant activity. *Blood*. 2000;96(7):2469-2478.
14. Torti M, Festetics ET, Bertoni A, et al. Clustering of integrin alphaIIb-beta3 differently regulates tyrosine phosphorylation of pp72syk, PLCgamma2 and pp125FAK in concanavalin A-stimulated platelets. *Thromb Haemost*. 1999;81(1):124-130. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1614429>.
15. Varga-Szabo D, Pleines I, Nieswandt B. Cell adhesion mechanisms in platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):403-412. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.150474>.

Поступила в редакцию: 17.10.2018

Контакт: Шамова Екатерина Вячеславовна, shamova@tut.by

Сведения об авторах:

Екатерина Вячеславовна Шамова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИЛ биофизики и биотехнологии кафедры биофизики физического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. E-mail: shamova@tut.by

Дарья Владимировна Григорьева — канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИЛ биофизики и биотехнологии кафедры биофизики физического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. E-mail: dargr@tut.by

Ирина Владимировна Горудко — канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры биофизики физического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. E-mail: irinagorudko@gmail.com

Анастасия Никитична Свешникова — канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник кафедры биофизики физического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова; заведующая лабораторией внутриклеточной сигнализации и системной биологии Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва. E-mail: agolomy@gmail.com

Ekaterina V. Shamova — PhD in Biology, Senior Research Scientist, Research Laboratory of Biophysics and Biotechnology, Department of Biophysics, Faculty of Physics, Belarusian State University, Minsk, Belarus. E-mail: shamova@tut.by

Daria V. Grigorieva — PhD in Biology, Senior Research Scientist, Research Laboratory of Biophysics and Biotechnology, Department of Biophysics, Faculty of Physics, Belarusian State University, Minsk, Belarus. E-mail: dargr@tut.by

Irina V. Gorudko — PhD in Biology, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biophysics, Faculty of Physics, Belarusian State University, Minsk, Belarus. E-mail: irinagorudko@gmail.com

Anastasia N. Sveshnikova — PhD of Physics and Mathematics, Senior research scientist, Department of Biophysics, Faculty of Physics, Lomonosov Moscow State University; Head of the Laboratory of Intracellular Signaling and Systems Biology, Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia. Email: agolomy@gmail.com

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

УДК 616-009.3

<https://doi.org/10.17816/MAJ18464-72>

КЛИНИКО-ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

*З.М. Муружева¹, А.А. Ежов², М.Н. Карпенко^{1,2}, М.А. Фоминцева¹,
В.М. Клименко¹, И.Д. Столяров³*

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

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург;

³ФГБУН «Институт мозга человека им. Н. П. Бехтеревой» РАН, Санкт-Петербург

CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL HETEROGENEITY OF ESSENTIAL TREMOR

*Z.M. Muruzheva¹, A.A. Ezhov², M.N. Karpenko^{1,2}, M.A. Fominceva¹,
V.M. Klimenko¹, I.D. Stolyarov³*

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

²Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia;

³N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2018

Цель исследования — посредством кластерного анализа выявить клинико-электрофизиологические признаки, определяющие фенотипическую гетерогенность эссенциального тремора. Было обследовано 75 пациентов с эссенциальным тремором. Для выявления неоднородности заболевания применен кластерный анализ (метод *k*-средних). Кластеризация проводилась по клиническим и электромиографическим показателям. Обоснована неоднородность эссенциального тремора по амплитудным характеристикам треморной активности, топографии тремора, длительности заболевания и выраженности нарушений повседневной активности. Выявление неоднородности заболевания позволяет расширить понимание патогенеза эссенциального тремора и обосновать неоднородность фармакологического ответа пациентов с эссенциальным тремором.

Ключевые слова: эссенциальный тремор; клиническая гетерогенность; поверхностная электромиография; кластерный анализ.

This study aimed to identify clinical and electrophysiological signs that determine the phenotypic heterogeneity of essential tremor using a cluster analysis. Seventy-five patients with essential tremor were examined. To identify the heterogeneity of the disease, a cluster analysis was applied (*k*-means method). Clustering was performed according to clinical and electromyographic parameters. The heterogeneity of essential tremor is justified by amplitude characteristics, topography of tremor, duration disease, and severity of impaired of daily activity. Detecting heterogeneity in essential tremor can broaden understanding of pathogenesis disease and justify heterogeneity of the pharmacological response in patients with essential tremor.

Keywords: essential tremor; clinical heterogeneity; surface electromyography; cluster analysis.

Введение

Эссенциальный тремор (ЭТ) — наиболее часто встречающееся из заболеваний нервной системы, в клиническую картину которых входит дрожательный гиперкинез. Его распространенность составляет около 1 % в общей популяции [1]. С возрастом этот показатель повышается и достигает, по разным данным, от 4,6 до 6,3 % среди лиц старше 65 лет [1–4]. Лечение заболевания симптоматическое, а применяе-

мые препараты недостаточно эффективны, в том числе из-за гетерогенности фармакологического ответа [5].

В последние годы накапливается все больше доказательств о гетерогенности ЭТ, а с развитием инструментальных методов регистрации тремора, таких как акселерометрия, поверхностная электромиография (ЭМГ), позволяющих оценить клинические характеристики тремора с учетом параметров треморограмм [6],

Однако в приведенной работе параметры тремора регистрировались в одном положении (постуральном) и соотносились только с возрастом и длительностью заболевания, но не оценивалась степень выраженности тремора и нарушение повседневной активности и не учитывалась топография тремора. В работе Y. Koguchi et al. [29] выделили два подтипа ЭТ, исходя из локализации тремора, и определили, что пациенты с тремором рук и головы имеют более высокую частоту тремора и синхронный паттерн треморной активности, в отличие от пациентов, в клинической картине которых наблюдался дополнительный тремор голосовых связок и тремор покоя. В этой работе также не учитывалась клиническая выраженность тремора, и в исследование были включены только пациенты, соотносимые по возрасту, возрасту начала и длительности заболевания. Работа Ю.В. Ярыгиной и др. [30] также была посвящена изучению частотно-амплитудной неоднородности дрожательного гиперкинеза при ЭТ. Было выделено три подгруппы ЭТ: 1) пациенты с преобладающим кинетическим тремором над постуральным, представленным преимущественно асимметрично; 2) пациенты

с высокоамплитудным симметричным постурально-кинетическим тремором; 3) пациенты с низкоамплитудным постурально-кинетическим тремором. Однако в этом исследовании учитывалось только нарушение качества жизни пациентов в подгруппах. Таким образом, имеющиеся в данной области исследования не в полной мере охватывают клиническое течение заболевания, при выделении подтипов ЭТ необходимо учитывать не только частотно-амплитудные параметры тремора, но и клинические особенности заболевания.

Заключение

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют обосновать неоднородность ЭТ по амплитудным характеристикам треморной активности, топографии тремора, длительности заболевания, выраженности нарушений повседневной активности и когнитивных функций. Выявление неоднородности заболевания позволяет расширить понимание патогенеза эссенциального тремора и обосновать неоднородность фармакологического ответа пациентов с ЭТ.

Литература

1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord.* 2010;25(5):534-541. <https://doi.org/10.1002/mds.22838>.
2. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, et al. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord.* 2003;18(4):389-394. <https://doi.org/10.1002/mds.10376>.
3. Louis ED, Ottman R. How familial is familial tremor? The genetic epidemiology of essential tremor. *Neurology.* 1996;46(5):1200-1205. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.5.1200>.
4. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED, Neurological Disorders in Central Spain Study G. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology.* 2005;64(10):1721-1725. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000161852.70374.01>.
5. Муружева З.М., Карпенко М.Н., Клименко В.М. Гетерогенность фармакологического ответа как основа выделения подтипов эссенциального тремора // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2018. — Т. 16. — № 1. — С. 54–59. [Muruzheva ZM, Karpenko MN, Klimenko VM. The heterogeneity of drug response as the basis of identification of essential tremor subtypes. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii.* 2018;16(1):54-59. (In Russ.)]
6. Захаров Д.В., Ярыгина Ю.В., Михайлов В.А., и др. Исследование эффективности лечения эссенциального тремора с использованием треморографии // Альманах клинической медицины. — 2016. — Т. 44. — № 3. — С. 336–344. [Zakharov DV, Yarygina YV, Mikhaylov VA, et al. A study of efficacy of treatment for essential tremor using tremorography. *Almanac of clinical medicine.* 2016;44(3):336-344. (In Russ.)]
7. Deuschl G, Lucking CH, Schenck E. Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987;50(11):1435-1441. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.50.11.1435>.
8. Akbostanci MC, Ulkatan S, Yigit A, et al. Difference of disability between electrophysiologic subgroups of essential tremor. *Can J Neurol Sci.* 2000;27(1):60-64. <https://doi.org/10.1017/S0317167100051994>.
9. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:2-23. <https://doi.org/10.1002/mds.870131303>.
10. Fahn S, Tolosa E, Marin C. Clinical rating Scale for Tremor. In: Parkinson's Disease and Movement Disorders. Ed. by J. Jankovik, E. Tolosa. Munich: Urban & Schwarzenberg; 1988. P. 225-234.
11. Stacy MA, Elble RJ, Ondo WG, et al. Assessment of interrater and intrarater reliability of the Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale in essential tremor. *Mov Disord.* 2007;22(6):833-838. <https://doi.org/10.1002/mds.21412>.

12. Bain PG, Findley LJ, Atchison P, et al. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993;56(8):868-873. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.56.8.868>.
13. Koster B, Deuschl G, Lauk M, et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(4):400-405. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.73.4.400>.
14. Louis ED, Hernandez N, Michalec M. Prevalence and correlates of rest tremor in essential tremor: cross-sectional survey of 831 patients across four distinct cohorts. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):927-932. <https://doi.org/10.1111/ene.12683>.
15. Filip P, Lungu OV, Manto MU, Bares M. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Physiological Evidence. *Cerebellum*. 2016;15(6):774-780. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0740-2>.
16. Benito-Leon J, Labiano-Fontcuberta A. Linking Essential Tremor to the Cerebellum: Clinical Evidence. *Cerebellum*. 2016;15(3):253-262. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0741-1>.
17. Avanzino L, Bove M, Tacchino A, et al. Cerebellar involvement in timing accuracy of rhythmic finger movements in essential tremor. *Eur J Neurosci*. 2009;30(10):1971-1979. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.06984.x>.
18. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, et al. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol*. 2003;60(3):405-410. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.3.405>.
19. Bermejo-Pareja F, Puertas-Martin V. Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2012;2. <https://doi.org/10.7916/D89W0D7W>.
20. Frisina PG, Tse W, Halbig TD, Libow LS. The pattern of cognitive-functional decline in elderly essential tremor patients: an exploratory-comparative study with Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *J Am Med Dir Assoc*. 2009;10(4):238-242. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2008.10.013>.
21. Bermejo-Pareja F. Essential tremor - a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? *Nat Rev Neurol*. 2011;7(5):273-282. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.44>.
22. Louis ED, Huey ED, Gerbin M, Viner AS. Depressive traits in essential tremor: impact on disability, quality of life, and medication adherence. *Eur J Neurol*. 2012;19(10):1349-1354. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03774.x>.
23. Sengul Y, Sengul HS, Yucekaya SK, et al. Cognitive functions, fatigue, depression, anxiety, and sleep disturbances: assessment of nonmotor features in young patients with essential tremor. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(3):281-287. <https://doi.org/10.1007/s13760-014-0396-6>.
24. Lee SM, Kim M, Lee HM, et al. Nonmotor symptoms in essential tremor: Comparison with Parkinson's disease and normal control. *J Neurol Sci*. 2015;349(1-2):168-173. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.01.012>.
25. Louis ED. The Roles of Age and Aging in Essential Tremor: An Epidemiological Perspective. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):111-118. <https://doi.org/10.1159/000492831>.
26. Louis ED. "Essential tremor" or "the essential tremors": Is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology*. 2014;42(2):81-89.
27. Huey ED, Cosentino S, Chapman S, et al. Self-report depressive symptoms are dissociated from tremor severity in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;50:87-93. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.031>.
28. Calzetti S, Baratti M, Gresty M, Findley L. Frequency/amplitude characteristics of postural tremor of the hands in a population of patients with bilateral essential tremor: implications for the classification and mechanism of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(5):561-567. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.50.5.561>.
29. Koguchi Y, Nakajima M, Kawamura M, Hirayama K. Clinical subtypes of essential tremor and their electrophysiological and pharmacological differences. *Rinsho Shinkeigaku*. 1995;35(2):132-136.
30. Ярыгина Ю.В., Захаров Д.В., Михайлов В.А., и др. Исследование клинического полиморфизма и качества жизни больных эссенциальным тремором // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2017. — Т. 2. — С. 71–78. [Yarygina YV, Zakharov DV, Mikhaylov VA, et al. Study of clinical polymorphism and the quality of life of patients with essential tremor. *Obozreniye psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni VM Bekhtereva*. 2017;(2):71-78. (In Russ.)]

Поступила в редакцию: 21.10.2018

Контакт: Муружеева Замира Магомедовна, zamira.muruzheva@mail.ru

Сведения об авторах:

Замира Магомедовна Муружеева — научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru.

Zamira M. Muruzheva — Research Worker, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: zamira.muruzheva@mail.ru.

Алексей Алексеевич Ежов — студент кафедры «Биофизика» Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург. E-mail: a.a.ezhow@gmail.com.

Марина Анатольевна Фоминцева — врач функциональной диагностики клиники ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: marina.fominceva@inbox.ru.

Марина Николаевна Карпенко — канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург; доцент кафедры «Биофизика» Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого, Санкт-Петербург. E-mail: mnkarpenko@mail.ru.

Виктор Матвеевич Клименко — доктор медицинских наук, профессор, заведующий физиологическим отделом им. И.П. Павлова, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: klimenko_victor@mail.ru.

Игорь Дмитриевич Столяров — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией нейроиммунологии ФГБУН «Институт мозга человека» РАН, Санкт-Петербург. E-mail: sid@ihb.spb.ru.

Aleksey A. Ezhow — student of the Department of Biophysics, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: a.a.ezhow@gmail.com.

Marina A. Fominceva — Functional diagnostics specialist, Clinic of the Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marina.fominceva@inbox.ru.

Marina N. Karpenko — PhD in Biology, Associate Professor, Senior research scientist, Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg; Associate Professor of the Department of Biophysics, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: mnkarpenko@mail.ru.

Victor M. Klimenko — MD, PhD, Professor, Head of the Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: klimenko_victor@mail.ru.

Igor D. Stolyarov — MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sid@ihb.spb.ru.

ХРОНИКА

УДК 61(091):94(47)

<https://doi.org/10.17816/MAJ18473-91>

ОТКРЫТИЕ МЕМОРИАЛЬНОЙ ДОСКИ В ПАМЯТЬ О РЕПРЕССИРОВАННЫХ СОТРУДНИКАХ ИНСТИТУТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Е.Т. Захарова, Н.Н. Колмаков, А.В. Соколов

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

MEMORIAL PLATE UNVEILED IN MEMORY OF STAFF OF THE INSTITUTE OF EXPERIMENTAL MEDICINE WHO WERE VICTIMS OF POLITICAL REPRESSION

E.T. Zakharova, N.N. Kolmakov, A.V. Sokolov

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Для чего нужно вспоминать и анализировать события прежних лет? Не зная прошлого, невозможно понять происходящее в настоящее время. Ведь настоящее — производное прошлого.

В.Я. Александров. «Трудные годы в советской биологии» (1993)

«Любовь и сострадание должны быть воспитуемы, культивируемы... иначе они гложут с паразитической быстротой и исчезают с ужасающей бесследностью».

Л.Я. Гинзбург. «Человек за письменным столом»

День памяти жертв политических репрессий, 30 октября, был установлен Постановлением Верховного Совета РСФСР № 1763/1-I от 18 октября 1991 г. и официально отмечался в Российской Федерации уже 28 раз. В 2015 г. правительство России утвердило концепцию государственной политики по увековечиванию памяти жертв политических репрессий. Реализация этого документа предусматривает, в частности, создание музеев и тематических экспозиций по истории политических репрессий, а также предоставление свободного доступа к связанным с этой темой архивным документам. Одним из экспертов, участвовавших в подготовке этого документа, был Анатолий Яковлевич Разумов, руководитель центра «Возвращенные имена» при Российской национальной (ранее Публичной) библиотеке (РНБ), составитель и главный редактор 13 томов книги памяти «Ленинградский мартиролог 1937–1938».

30 октября 2018 г. в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» состоялось открытие мемориальной доски сотрудникам Всесоюзного института экспериментальной медицины (ВИЭМ), расстрелянным, умершим и выжившим — в ссылках, тюрьмах и лагерях в годы сталинского террора.

В 12:00 были возложены цветы к памятнику репрессированным и погибшим в лагерях сотрудникам ВИЭМ. Открытие памятника, установленного на средства сотрудников института, состоялось 9 июля 2018 г. на мемориальном кладбище «Левашовская пустошь» (Левашово, Горское шоссе, 143). Это территория бывшей «Парголовова дачи», принадлежавшей Ленинградскому военному округу, участок в 11 га, спецобъект НКВД-МГБ-КГБ, куда тайно свозили тела расстрелянных в Ленинграде жертв сталинских репрессий в 1937–1953 гг. В этот период в Ленинграде было расстреляно около 50 тыс. человек. Каждый из них мог быть погребен в Левашово, но ни об одном из них нет точных сведений. В 1989 г. секретный спецобъект КГБ стал мемориальным кладбищем, единственным признанным официально местом массового погребения расстрелянных в Ленинграде. 15 мая 1996 г. перед его входом был открыт памятник «Молох тоталитаризма», созданный по распоряжению мэра Санкт-Петербурга А.А. Собчака авторским коллективом скульпторов Н. Галицкой и В. Гамбаровым и архитектором А. Леяковым. В День памяти жертв политических репрессий власти Санкт-Петербурга и представители иностранных кон-



Мемориальная доска

сульств проводят здесь церемонии возложения венков.

30 октября в 15:00 в институте состоялось торжественное открытие мемориальной доски Александром Валентиновичем Дмитриевым, директором ИЭМ, профессором РАН. С речью выступил председатель профсоюзного комитета доктор биологических наук Юрий Андреевич Мазинг. Памятник и доска были созданы по эскизам Марины Александровны Захаровой при участии ст. науч. сотр. Отдела молекулярной генетики Елены Тихоновны Захаровой. Установление имен репрессированных сотрудников осуществлялось науч. сотр. отдела Колмаковым Николаем Николаевичем на основе данных ЦГАНТД СПб.

В фойе актового зала института была организована выставка «Репрессированный ВИЭМ». Представлены научные труды репрессированных ученых ИЭМ (составители —

Елена Сергеевна Петрова, ст. науч. сотр. отдела морфологии, и Зоя Юрьевна Мазинг, ведущий библиограф научной библиотеки), мемуары, художественная и публицистическая литература о репрессиях и 13 томов «Ленинградского мартиролога 1937–1938», подаренные библиотеке ИЭМ Анатолием Яковлевичем Разумовым, составителем и главным редактором мартиролога. На выставке были представлены уникальные издания: «Теоретическая биология» Э.С. Бауэра (1935), уничтоженная в 1937-м и переизданная в 2002 г. составителем книги Ю.П. Голиковым, канд. биол. наук, бывшим заведующим музея ИЭМ; и, подаренная библиотеке института М.П. Светловой «Физиология (механика) развития» П.Г. Светлова (1978), набор которой был рассыпан в 1947 г., а дополненный двухтомник переиздан уже после смерти автора. Был открыт стенд с биографическими материалами репрессированных сотрудников (составитель — д-р биол. наук Алексей Викторович Соколов), полученными из личных дел архива ИЭМ (архивариус М.А. Кузнецова) и из следственных дел архива ФСБ на Шпалерной, 25 (Дом предварительного заключения), где с делами знакомилась сотрудники ИЭМ: Н.В. Берзина, Е.Т. Захарова, Л.А. Иванова, Н.Н. Ключева, Т.А. Крамская, Г.Ф. Леонтьева, П.Г. Назаров, Е.С. Петрова и И.О. Сучкова. Позднее, при активном участии З.Ю. Мазинг, выставка переехала в научную библиотеку ИЭМ, где каждый желающий мог приобрести книгу Э.С. Бауэра «Теоретическая биология». О ней академик А.А. Ухтомский сказал автору: «Вы — Эйнштейн в биологии».

Ниже приведены краткие биографии в том порядке, в котором репрессированные сотрудники упомянуты на мемориальной доске.

Бадмаев Николай Николаевич (20.05.1879–26.02.1939) — создатель и зав. отделом восточной медицины при ВИЭМ (1933–1936). Директор Ленинградской клиники восточной медицины (1936–1937). Арестован 20.04.1938 г., обвинен по ст. 58-1а-8-11 УК РСФСР в шпионаже в пользу Японии и участии в панмонголистской буржуазно-националистической организации. Долго не признавал своей вины. Приговорен к высшей мере наказания (ВМН) 26.02.1939 г. Военной коллегией Верховного суда (Вк Вс) СССР. Ему было 60 лет. Впоследствии все ламы, знатоки тибетской медицины были репрессированы.

Барченко Александр Васильевич (1881–25.04.1938) — зав. лабораторией восточной медицины московского филиала ВИЭМ. Писатель, оккультист. Арестован 21.05.1937 г. за «шпионаж» и участие в контрреволюционной (к-р) масонской организации «Единое



Н.Н. Бадмаев



А.В. Барченко



Э.С. Байэр



С.С. Байэр

трудовое братство». Приговорен к ВМН 25.04.1938 г. Вк Вс СССР. Расстрелян в тот же день в Москве, на спецобъекте НКВД «Коммунарка». Ему было 57 лет.

Байэр Эрвин Симонович (14.10.1890—11.01.1938) — зав. отделом общей биологии ВИЭМ (1934—1937), выдающийся ученый. Расстрелян вместе с женой, С.С. Байэр, 11 января 1938 г. в Ленинграде. Ученому было 48 лет.

Байэр Стефания Стефановна (06.02.1898—11.01.1938) — математик, науч. сотр. 2 разряда отдела общей биологии ВИЭМ (1934—1937). Байэров, этнических немцев, арестовали 03.08.1937 г. по приказу НКВД № 439 от 25.07.1937 г. по репрессированию немецких подданных. Расстреляна по приказу НКВД № 485 от 09.08.1937 г. о репрессировании польских подданных. С.С. Байэр было 40 лет. В списке из 91 осужденного к расстрелу их фамилии стоят под № 86 и 87. Детей Байэров, Мишу 12 лет и Карла 2,5 лет, направили в разные детдома. Младшему дали другое имя и фамилию. После длительных поисков братья встретились через много лет. Из книги М.Э. Байэра (1924—2010) «Воспоминания обыкновенного человека» (2003): «Мама смеется. Улыбка открытая, как на снимке 1925 года, на котором у мамы на руках годовалый младенец (Миша). В памяти навсегда нежная улыбка мамы. Детство до 1937 года было счастливым».

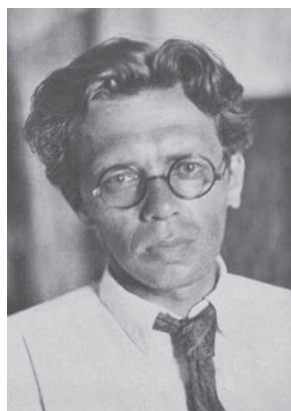
Браиловский Александр Артурович (27.10.1899—12.11.1937) — зав. научно-техническим отделом ВИЭМ (Московский филиал). Арестован 26.04.1937 г. Приговорен в числе 11 участников процесса 04.11.1937 г. к ВМН «особой тройкой» при УНКВД по ЛО по ст. 58-7-10-11 УК РСФСР как участник контрреволюционной (к-р) вредительско-диверсионной (КРВД) организации на торфопредприятии «Синявино». Ему было 38 лет. Все приговоренные расстреляны 12.11.1937 г. в Ленинграде.

Буржуа Иван Иванович (20.09.1880—12.11.1937) — науч. сотр. отдела общей морфологии ВИЭМ. Сын потомственного почетного гражданина, работавшего кондитером при царском дворе до 1900 г. Арестован 30.04.1937 г. Приговорен 04.11.1937 г. к ВМН «особой тройкой» УНКВД ЛО по ст. 58-10-11 УК РСФСР в составе группы из шести человек (из привилегированных в прошлом сословий) как участник к-р фашистской организации. Все осужденные расстреляны 12.11.1937 г. в Ленинграде. И.И. Буржуа было 57 лет.

Висленёв Владимир Николаевич (16.03.1897—27.10.1937) — бухгалтер и зав. научной библиотекой ВИЭМ, знал девять языков. Арестован 12.03.1935 г. Осужден 14.03.1935 г. как социально опасный элемент (СОЭ) — сын дворянина на 5 лет ссылки с пятью членами семьи в Оренбург («Кировский поток»). Приговорен к ВМН 25.10.1937 г. Расстрелян 27.10.1937 г. под № 934 в Оренбурге, где репрессиям было подвергнуто более 12 тыс. человек. Реабилитирован 27.07.1957 г.

Выржиковский Станислав Николаевич (23.05.1896—06.10.1937) — первый директор Биостанции им. Павлова в Колтушах (ВИЭМ), ст. науч. сотр. Физиологического института АН СССР. Арестован 04.09.1937 г. как дворянин и поляк по приказу НКВД № 485 на арест поляков. Приговорен к ВМН 01.10.1937 г. по ст. 58-6-11 УК РСФСР. Расстрелян 06.10.1937 г. в Ленинграде, в 41 год. Обвинительное заключение составлено после расстрела, 29.10.1937 г., и утверждено 24.11.1937 г. **Выржиковская Гедда Оттовна (14.02.1907—?)** арестована 02.10.1937 г. как жена «врага народа» и выслана в исправительно-трудовые лагеря (ИТЛ) в Казахстан на 5 лет.

Гартох Оскар Оскарович (12(25).12.1881—30.01.1942) — зав. отделом микробиологии (1930—1941), проф., д-р мед. наук, педиатр, иммунолог. Учитель академика В.И. Иоффе и академика А.А. Смородинцева. Немец по на-



В.Н. Висленёв



С.Н. Выржиковский



О.О. Гартох



Л.С. Григорович

циональности. Арестовывался трижды: в 1930 и 1937 г. — по «Делу вредителей-микробиологов», было арестовано около 50 ученых (освобожден по ходатайству Ромен Роллана, друга семьи Гартохов) и 31.05.1941 г. — депортирован в Саратовскую тюрьму № 1. 28.11.1941 г. приговорен к ВМН. Расстрелян 30.01.1942 г., в 61 год. Месяц провел в одной камере с **Вавиловым Н.И. (25.11.1887—26.01.1943)**, умершим от истощения.

Гаршнек Константин Августович (1888—19.01.1938) — зав. плано-экономической группой ВИЭМ. Арестован 07.12.1937 г. по национальному признаку как латыш. Содержался в Новгородской тюрьме. Приговорен к ВМН 10.01.1938 г. по ст. 58-6-11 УК РСФСР Комиссией НКВД и Прокуратуры СССР. Расстрелян в 50 лет 19.01.1938 г. одновременно с женой, домохозяйкой **Гаршнек Эммой Яковлевной (1880—19.01.1938)**, в Новгороде.

Григорович Лидия Семёновна (14.02.1877—24.11.1937) — науч. сотр. 1-го разряда отдела медицинской физиологии ВИЭМ (1923—1936), канд. биол. наук. Арестована 04.09.1937 г. Приговорена к ВМН Комиссией НКВД и Прокуратуры СССР 19.11.1937 г. по ст. 58-6 УК РСФСР (шпионаж). Расстреляна в Ленинграде 24.11.1937 г. в 60 лет. Реабилитирована 31.05.1989 г.

Гринберг Герберт Юрьевич (08.05.1903—22.01.1938) — зав. физико-физиологической лабораторией в отделе Э.С. Бауэра, канд. биол. наук. Арестован 18.12.1937 г. по приказу НКВД № 485 на арест поляков. Приговорен к ВМН 17.12.1938 г. Комиссией НКВД и Прокуратуры СССР по ст. 17-58-8-11 УК РСФСР как участник к-р латышской националистической организации в ВИЭМ. Расстрелян 22.01.1938 г. в Ленинграде, в возрасте 35 лет.

Денисов Пётр Константинович (09.12.1899—01.12.1937) — старший научный сотрудник Биологической станции им. Павлова

в Колтушах, главный научный сотрудник Института физиологии им. И.П. Павлова, д-р биол. наук. Изучал высшую нервную деятельность шимпанзе. Арестован 14.06.1937 г., обвинен по ст. 58-8-11 УК. Приговорен 01.12.1937 г. к ВМН, расстрелян в тот же день. Ему было 38 лет.

Елагин Пётр Михайлович (10.06.1879—20.12.1937) — науч. сотр. 2 разряда, заведующий питомником собак на Биостанции им. Павлова в Колтушах (1928—1935). Арестован 11.03.1935 г. УНКВД по ЛО («Кировский поток»). Сослан как СОЭ (дворянин и капитан царской армии) вместе с семьей в Саратов на 5 лет. Освобожден 19 августа 1935 г. по ходатайству академика И.П. Павлова председателю Совнаркома В.М. Молотову. Вновь арестован 05.11.1937 г. по доносу. Приговорен к ВМН 11.12.1937 г. комиссией НКВД и прокуратуры СССР по ст. 58-6-8-11 УК РСФСР по приказу НКВД № 485 как участник белогвардейской офицерской организации РОВС (Русский общевоинский союз) и за шпионаж в пользу польской разведки. Расстрелян 20.12.1937 г. в Ленинграде в 58 лет.

Капост Мильда Петровна (31.01.1899—27.01.1938) — врач-терапевт, аспирант-ассистент Кардиологической клиники ВИЭМ. Латышка, арестована 05.01.1938 г. по приказу НКВД № 485 на арест поляков. Приговорена 17.01.1938 г. к ВМН Комиссией НКВД и Прокуратуры СССР по ст. 58-8-11 УК РСФСР как участница «к-р националистической латышской организации» в ВИЭМ, в которую входили латыши **Гринберг Г.Ю. (1903—22.01.1938)** и «руководитель организации» **Яксон Р.Э. (1887—04.01.1938)**. Следственное дело длилось всего 12 дней. Расстреляна 27.01.1938 г. в Ленинграде в 39 лет.

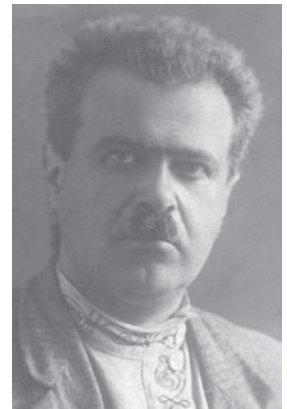
Клейман Леонид Борисович (20.10.1888—18.02.1938) — инженер-конструктор ВИЭМ. Арестован 26.08.1937 г. Приговорен к ВМН выездной сессией Вк Вс СССР 18.02.1938 г. по ст. 58-8-11 УК РСФСР как участник



Г.Ю. Гринберг



П.К. Денисов с женой А.П. Гуль и сыном Феликсом



И.А. Обергард

фашистской террористической организации, в рамках так называемого «Пулковского дела» (1936–1937), по которому было репрессировано более ста представителей научно-технической интеллигенции Ленинграда, в том числе 30 астрономов, жены и родственники осужденных также арестованы и приговорены как члены семьи изменника Родины (ЧСИР) к различным срокам заключения в ИТЛ. Расстрелян 18.02.1938 г. в Ленинграде в 50 лет. В списке осужденных к ВМН в феврале 1938 г. имя Клеймана Л.Б. стоит под № 100, а под № 22 — **Бехтерев Пётр Владимирович (1886–23.02.1938)**, главный конструктор Остехбюро, отец академика Натальи Петровны Бехтеревой (1924–2008), директора ИЭМ (1970–1990). Жена Клеймана, библиотекарь 26-й школы **Клейман Цецилия Фиселевна**, осуждена на 8 лет ИТЛ. Отбыла наказание в Сегежлаге и Карлаге.

Кузнецов Архип Игнатьевич (06.09.1898–09.01.1938) — зав. производственным отделом сывороточно-вакцинного отделения ВИЭМ. Врач-терапевт, инфекционист. Арестован 04.02.1935 г. Осужден 05.02.1935 г. на 5 лет ссылки особым совещанием при НКВД СССР «за содействие к-р зинovieвской группе». Отбывал наказание в Запсибкрае. В 1937 г. осужден еще на 5 лет ИТЛ особым совещанием НКВД СССР. Отбывал наказание в Севвостлаге (Кольма). Приговорен к ВМН 01.12.1937 г. «тройкой» УНКВД СССР по Дальстрою «за проведение среди заключенных к-р агитации, отказ от работы и организацию к-р троцкистской группы». Расстрелян 09.01.1938 г., в 40 лет. Реабилитирован в 1957 г.

Маляцкая Мирра Израилевна (1896–19.01.1938) — врач-аспирант отдела патологической анатомии, науч. сотр. 1 разряда, врач-патологоанатом ВИЭМ. Арестована 04.02.1935 г. Приговорена особым совещанием при НКВД СССР за «содействие к-р зинovieвской группе» к 3 годам ссылки в Омскую область. Осуждена 06.05.1937 г. в Тюмени по

ст. 58-8-11 УК РСФСР на 10 лет лишения свободы в Ярославской тюрьме. Приговорена к ВМН 04.01.1938 г. «тройкой» УНКВД Ярославской обл. Расстреляна 19.01.1938 г. в Ярославле в 42 года. Реабилитирована 31.06.1989 г.

Манулаки Владимир Дмитриевич (1888–15.01.1938) — прораб электриков ВИЭМ. Техник-автоматчик радиовещательного узла Ленинградской радиодирекции. Арестован 04.11.1937 г. Приговорен к ВМН 10.01.1938 г. Комиссией НКВД и Прокуратуры СССР по ст. 58-7-9-11 УК РСФСР. Расстрелян 15.01.1938 г. в Ленинграде в 50 лет.

Михайлович Адам Станиславович (1893–21.10.1938) — физиолог, науч. сотр. ВИЭМ. Арестован 29.09.1937 г. как поляк и дворянин по приказу НКВД № 485 на арест поляков. Приговорен к ВМН 14.10.1938 г. по ст. 58-10 УК РСФСР за подрывную работу в пользу Польши против СССР. Расстрелян 21.10.1938 г. в Ленинграде. Ему было 45 лет. Реабилитирован в 1957 г. Судьба жены, **Резниковой Лии Иосифовны**, науч. работника ВИЭМ, и сына 11 лет неизвестна.

Обергард Исидор Александрович (22.11.1888–15.03.1938) — зав. химической лабораторией отдела патофизиологии (1929), действительный член ВИЭМ (1936), проф., д-р мед. наук (1935), фармацевт. Арестован в 1931 г. за переписку с иностранными специалистами. Освобожден по ходатайству И.П. Павлова, А.Д. Сперанского и других ученых. Вновь арестован 28.09.1937 г. после того, как публично усомнился в виновности одного из лучших министров и наркома здравоохранения **Каминского Г.Н. (1895–10.02.1938)**, у которого работал консультантом. Приговорен к ВМН 17.02.1938 г. Военным трибуналом Московского округа. Расстрелян 15.03.1938 г. на Бутовском полигоне в Московской области. Ему было 50 лет. Реабилитирован в 1959 г.

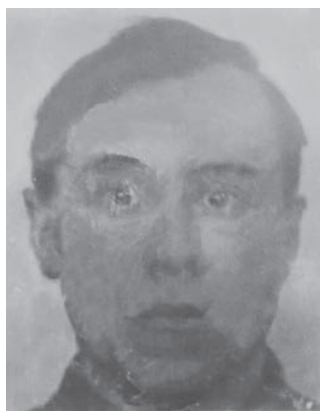
Пикульский Люциан Антонович (01.01.1887–08.12.1937) — техник-конструк-



И.А. Ремезов



Р.Э. Яксон



В.Н. Баюин



К.С. Семёнов

тор ВИЭМ. Арестован 07.09.1937 г. как поляк за участие в шпионско-диверсионной организации в Ленинградском военно-морском порту — «Дело топографов», по которому было расстреляно восемь руководителей Военно-топографического управления. Приговорен 02.12.1937 г. к ВМН Комиссией НКВД и Прокуратуры СССР по ст. 58-10-11 УК РСФСР по приказу НКВД № 485 на арест поляков. Расстрелян 08.12.1937 г. в Ленинграде. Ему было 50 лет.

Ремезов Игорь Александрович (18.02.1902—30.07.1941) — профессор, зав. отделом физической химии и электрохимии ВИЭМ. Выдающийся ученый, биохимик. В 1934 г. номинировался на Нобелевскую премию по медицине и химии. Арестовывался в 1935 г. как СОЭ, дворянин и сын полковника царской армии, с высылкой в Саратов, и 28.03.1938 г. по обвинению в передаче Германии своих научных изобретений, а также сведений о научных открытиях, сделанных в СССР. Три года проработал в Бутырской тюрьме в научной «шарашке» спецотдела НКВД, где разрабатывались боевые отравляющие вещества. Приговорен 07.07.1941 г. к ВМН за шпионаж и диверсионную работу с подрывом здоровья трудящихся СССР и уничтожение скота. Расстрелян 30.07.1941 г. в Ленинграде. Реабилитирован в 1956 г.

Яксон Рудольф Эннович (22.09.1987—04.01.1938) — директор ВИЭМ (1935—1937). Арестован 29.11.1937 г. как латыш по приказу НКВД № 485 на арест поляков. Приговорен к ВМН 29.12.1937 г. Комиссией НКВД и Прокуратуры СССР по ст. 58-8-6-11 УК РСФСР. Расстрелян 04.01.1938 г. в Ленинграде в 51 год. Обвинительное заключение составлено 18.02.1938 г. — работники НКВД не поспежали за расстрелами. Так, 18.01.1938 г. в Ленинграде было расстреляно за один день по приказу за подписью Ежова и Сталина 216 человек, членов «к-р латышской националистической организации».

Баюин Владимир Николаевич (04.05.1911—18.09.1938) — науч. сотр. 1 разряда лаборатории спец. психологии ВИЭМ. Арестован 02.06.1937 г. по ст. 58-10-11 УК РСФСР как член к-р троцкистско-зиновьевской террористической организации в ВИЭМ. Виновным себя не признал. Осужден на 5 лет ИТЛ в Севвостлаг (Колыма). Умер в лагере 18.09.1938 г. Ему было всего 27 лет. Реабилитирован в 1956 г.

Семёнов Константин Семёнович (25.01.1912—20.01.1946) — науч. сотр. 2 разряда лаборатории спец. психологии ВИЭМ. Арестован 04.11.1936 г. Виновным себя не признал. Приговорен 10.05.1937 г. к 10 годам ИТЛ по ст. 58-10-11 УК РСФСР как член к-р троцкистско-зиновьевской террористической организации ВИЭМ. Умер в лагере 20.01.1946 г. — ему было 32. Брат **Карева Н.А. (1901—1936)**, зав. секцией диалектического материализма Института философии, выдающегося философа дебординской школы, автора огромного количества публикаций, в 1930 г. исполнявшего обязанности директора института. Арестован в марте 1933 г. Приговорен 10.10.1936 г. Вк Вс СССР к ВМН. Расстрелян 11.10.1936 г., в 35 лет.

Тартаковский Михаил Гаврилович (02.05.1867—11.12.1935) — советский эпизоотолог, микробиолог и патологоанатом, магистр ветеринарных наук, основатель чумного форта ВИЭМ. Арестован 08.05.1933 г. как участник к-р «Заговора ветеринаров» в сельском хозяйстве. Приговорен по ст. 58-7-11 УК РСФСР к 10 годам ИТЛ. Умер в 1935 г., на поселении в Мордовии, через несколько месяцев после условно-досрочного освобождения (УДО), в 68 лет. Реабилитирован в 1957 г.

Щербова-Нефедович Ирина Ивановна (22.11.1902—25.07.1946) — референт-переводчик и библиограф физико-биологического отдела и научной библиотеки ВИЭМ. Арестована 30.07.1941 г. на работе по обвинению в «распространении панических слу-



М.Г. Тартаковский



И.И. Шербова-Нефедович с мужем Д.П. Шербовым-Нефедовичем и дочерью Лизой



С.В. Аничков

хов о взятии немцами Минска и Смоленска». Приговорена военным трибуналом войск НКВД СССР ЛО 11.08.1941 г. по ст. 58-10-2 УК РСФСР к 7 годам ИТЛ Хабаровского края с поражением в правах на 3 года. Умерла в ИТЛ 25.07.1946 г., после пяти лет заключения, в 44 года. Дочь Лиза, 5 лет, после смерти бабушки в блокаду была определена в ленинградский детдом.

Аничков Сергей Викторович (08.(20).09.1892—10.07.1981) — проф., начальник кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с 1924 г. Был арестован по доносу и осужден военным трибуналом ЛВО 21.11.1937 г. по ст. 58-10-1, приговорен к заключению на 10 лет без права переписки. На момент ареста ему было 45 лет. Кассационный суд заменил 10 лет тюрьмы на 10 лет лагерей. В Ташлагере (Ташкент) работал санитаром. В 1942 г. был этапирован в Москву в числе других осужденных ученых и инженеров. В заключении занимался секретными разработками в области военной токсикологии и химического оружия. В связи с выполненной в заключении научной работой оборонного характера его дело было пересмотрено: в 1944 г. постановлением Особого совещания при НКВД он был освобожден по УДО с разрешением проживать в Москве. Зав. отделом фармакологии ИЭМ (1948—1981), проф, член-корр. (1946), академик Академии медицинских наук (АМН) СССР, действительный член АМН СССР (1950), был реабилитирован только в 1956 г. Герой социалистического труда (1967). Лауреат Сталинской премии 3-й степени за создание курареподобного препарата (1951), лауреат Ленинской премии (1976).

Брагин Юрий-Георгий Филаретович (31.01.1909—?) — техник-строитель на Биостанции им. Павлова в Колтушах, ВИЭМ. Арестован 24.10.1937 г. Осужден на 10 лет ИТЛ

как СОЭ, сын помещика, и по доносу за анти-советские анекдоты. Освобожден 24.10.1947 г. Проживал в Боровичах Новгородской области. Реабилитирован в 1989 г.

Вальдман Алиса Александровна (1896—1991) — врач-патологоанатом, ст. науч. сотр. отдела патологической анатомии (1941), аспирант ИЭМ, канд. мед. наук (1927—1930), д-р мед. наук (1940), зав. лабораторией инфекционной патологии. В середине 30-х гг. выслана из Ленинграда, жила и работала в Свердловске. В 1938 г. вернулась в Ленинград и продолжила работу в ИЭМ. Занималась паратифозной инфекцией. Автор двух монографий и многочисленных научных статей.

Гессе Маргарита Ивановна (07.10.1886—26.09.1953) — науч. сотр. 1 разряда отдела патоморфологии ВИЭМ, врач-патологоанатом, д-р мед. наук. Арестована 18.10.1937 г. Виновной себя не признала. Сослана 27.11.1938 г как СОЭ по ст. 58-10 УК РСФСР в Казахстанский ИТЛ на 5 лет. Муж, **Гессе Эрик Романович (1883—26.11.1938)**, выдающийся хирург, организатор здравоохранения и донорства в Ленинграде, создатель и директор Института переливания крови (1934—1937). Арестован 14.08.1937 г. по делу о «вредительско-диверсионной и шпионской организации микробиологов»: якобы по заданию фашистов умышленно заражал кровь для переливания. Приговорен 15.07.1938 г. по ст. 58-6-7-9-11 к ВМН. Расстрелян в 55 лет, 26.11.1938 г. в Ленинграде. Также расстреляны три племянника Гессе.

Горшков Сергей Ильич (1903—?) — науч. сотр. 2 разряда лаборатории специальной психофизиологии ВИЭМ, ученик академика А.А. Ухтомского. Арестован 12.02.1937 г. Виновным себя не признал. Приговорен 10.05.1937 г. как член к-р троцкистской террористической организации в ВИЭМ к 10 годам ИТЛ (Норильлаг) и 5 годам поражения в правах. Освобожден в 1947 г.



Ю.-Г.Ф. Брагин



А.А. Вальдман



М.И. Гессе



С.И. Горшков

Гуль Анна Поликарповна (1900–?) — жена П.К. Денисова, ученица Н.И. Вавилова, занималась генетическими исследованиями на Биостанции им. Павлова в Колтушах. Арестована 14.10.1937 г. как жена «врага народа». Осуждена на 5 лет ИТЛ. После ГУЛАГа выслана на поселение в Воркуту, где продолжала селекционную работу по выведению крупного рогатого скота, адаптированного к условиям крайнего Севера. Реабилитирована в 1956 г.

Гариг Аннемария Эрвиновна (10.12.1905–?) — науч. сотр. 2 категории отдела экспериментальной биологии Э.С. Бауэра, д-р биол. наук, немка. Приказ № 129 (том 145) по Ленинградскому филиалу ВИЭМ от 17 сентября 1937 г.: «Исключить из состава сотрудников Института 1) Заведующего Отделом общей биологии Э.С. БАУЭРА; 2) Заведующего Отделом медицинской микробиологии О.О. ГАРТОХА; 3) Научного сотрудника Отдела общей биологии С.С. БАУЭРА; 4) Научного сотрудника Отдела экспериментальной биологии А. ГАРИГ. Всех как арестованных органами НКВД». Вероятно, как и Бауэры, арестована по приказу НКВД № 439 на арест немцев. В расстрельных списках НКВД не обнаружена. Следственное дело в архивах ФСБ и МВД отсутствует. Возможно, как немецкая подданная была выслана в Германию. Дальнейшая судьба неизвестна.

Елькина Эмилия Яковлевна (1898–1983) — врач-хирург, ст. науч. сотр. ВИЭМ, канд. мед. наук. Арестована 20.10.1938 г. по ст. 58-12 УК РСФСР за «недоносительство на мужа-врага народа» А.И. Угарова. Осуждена на 8 лет лагерей. Елькина: «У меня за спиной два университета — один Московский, второй лагерный». Умерла от жестокой депрессии в заведении закрытого типа, каждый день ожидая, что за ней придут. Муж, **Угаров Александр Иванович (1900–25.02.1939)**, работал в Ленинграде до марта 1938 г., затем переведен в Москву секретарем Московского комитета ВКП(б), член ВКП(б) с 1918 г., вто-

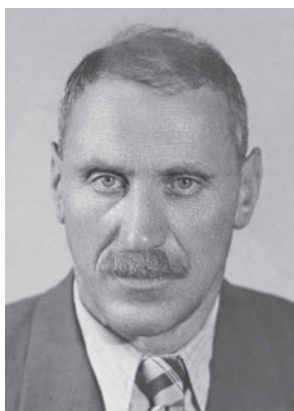
рой секретарь Ленинградского горкома партии, второе лицо после Кирова, ближайший его сподвижник, член Президиума Верховного Совета СССР. Приговорен по ст. 58-1-7-8-9-11 УК РСФСР к ВМН (Москва, Донское кладбище, могила № 1). Сын, **Угаров Владимир Александрович (1922–1977)**, канд. физ.-мат. наук, талантливый физик-теоретик, в 26 лет, как сын репрессированных родителей был арестован 13.08.1948 г. и провел 5 лет на Колыме.

Здоровский Павел Феликсович (16.05.1890–24.07.1976) — зав. отделом эпидемиологии ВИЭМ (1930–1934). Академик АМН (1945), микробиолог, иммунолог. Арестован ночью 30.10.1938 г. и заключен в Бутырскую тюрьму. Осужден 15.05.1939 г. Вк Вс СССР по ст. 58 УК РСФСР на 15 лет заключения с поражением в правах на 5 лет. Направлен по этапу в Коми АССР, где работал на лесоповале. Затем переведен в Карагандинский ИТЛ. В начале 1939 г. находился в Бутырской тюрьме на допросах. Вновь осужден 07.07.1941 г. и отправлен в лагерь Коми АССР. В начале 1942 г. доставлен спецконвоем в Москву во внутреннюю тюрьму, где работал в спецлаборатории НКВД по изучению возбудителя сыпного тифа. В 1944 г. освобожден с правом проживания в Москве. Лауреат Сталинской премии (1949). Реабилитирован в 1956 г.

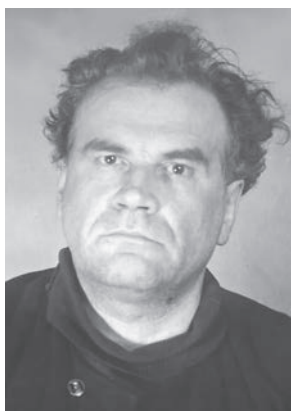
Лызлова Антонина Васильевна (1903–1991) — аспирант-биохимик из Отдела общей биологии Э.С. Бауэра, ВИЭМ. После ареста мужа, **Гринберга Г.Ю. (1903–1938)**, выслана с 9-летней дочерью Зоей в г. Бугуруслан (Самарская область). Как стало известно из следственного дела Г.Ю. Гринберга, в 1939 и 1956 гг. А.В. Лызлова посылала из Бугуруслана запросы в Комитет партийного контроля о судьбе мужа, то есть еще не имела сведений о его расстреле. На наш запрос от 21.12.2017 г. о предоставлении архивной информации был получен ответ, что дело А.В. Лызловой в архиве ФСБ отсутствует.



П.Ф. Здрововский



Е.М. Крепс



В.Л. Меркулов



А.К. Наконечная

Крепс Евгений Михайлович (18 (30).04.1899—04.10.1985) — зав. лабораторией сравнительной физиологии ВИЭМ (1933—1937). Арестован 26.04.1937 г. за к-р деятельность, по доносу. Приговорен по ст. 58-10-11 УК РСФСР к 5 годам ИТЛ, Севвостлаг, бухта Нагаево (Колыма). Будущий член-корр. АН СССР (1946), академик АН СССР (1966) и директор Института эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова (1959—1985). Был спасен от смерти на Колыме благодаря многочисленным ходатайствам академика Л.А. Орбели, что было редкостью во времена Большого террора. Освобожден в 1940 г. с поражением в правах на 5 лет. Реабилитирован в 1989 г.

Меньшиков Григорий Иванович (10.10.1887—?) — инженер-электрик на Биостанции в Колтушах. Арестован 15.03.1935 г. как сын купца, имеющий родственников за границей. Выслан 31.03.1935 г. по «Кировскому потоку» как СОЭ вместе с женой в Воронеж. 28.10.1935 г. высылка отменена по ходатайству академика И.П. Павлова. Реабилитирован вместе с женой, **Меньшиковой Натальей Фёдоровной**, в 2004 г.

Меркулов Василий Лаврентьевич (03.02.1908—06.11.1980) — ст. науч. сотр. 1 разряда лаборатории психиатрии ВИЭМ. Физиолог, ученик академика А.А. Ухтомского. Уволен 27.09.1936 г. вследствие ликвидации лаборатории после самоубийства директора ВИЭМ **Никитина Н.Н. (1899—1936)**. Арестован 03.07.1937 г. за участие в «к-р террористической организации» ВИЭМ и осужден на 5 лет ИТЛ. На Колыме отбыл 9 лет. Вернулся на костылях. Восстановлен на работе в ИЭМ в 1958 г. как мл. науч. сотр. музея им. И.П. Павлова. За монографию «А.А. Ухтомский, очерк жизни и научной деятельности, 1875—1942» в 1967 г. Меркулову была присвоена ученая степень д-ра биол. наук.

Наконечная Агриппина Калистратовна (1876—?) — врач-ассистент прививочного

отделения ИЭМ, помощник зав. отделением. Арестована 04.06.1919 г. в Петрограде на квартире доктора Пироне, больного аппендицитом, которого посещала как врач. Работала вместе с Пироне в лечебнице ИЭМ. Заключена в Новоспасский концлагерь 19.06.1919 г. за «шпионаж»: 2 года принудительных работ по «делу итальянского консульства». Работала санитаркой и врачом. Освобождена 05.11.1919 г. по телефонограмме № 27 в Комиссию по делам заложников ВЧК. Реабилитирована в 1991 г.

Несонов Георгий Иванович (23.04.1900—?) — научный работник Лаборатории спец. психофизиологии. Арестован 03.03.1937 г. по групповому делу как участник к-р троцкистско-зиновьевской молодежной группы ВИЭМ совместно с В.Н. Баюиным, С.И. Горшковым, В.Л. Меркуловым и К.С. Семёновым — все они работали в лаборатории директора ВИЭМ Н.Н. Никитина. Осужден по ст. 58-10-11 УК РСФСР на 5 лет ИТЛ. Отправлен в пересыльный пункт Севвостлага НКВД для направления на Колыму. Отбывал наказание в ИТЛ Хабаровского края. Из-за Великой Отечественной войны провел в лагере девять лет вместо пяти. Освободился 03.10.1946 г., уехал Краснодарский край. В 1956 г. проживал в Горловке. Реабилитирован в 1956 г.

Резникова Лия Иосифовна (1910—?) — научный сотрудник ВИЭМ. Жена Михайловича Адама Станиславовича, расстрелянного 21.10.1938 г. Судьба Лии Иосифовны и сына 11 лет неизвестна.

Светлов Павел Григорьевич (09.09.1892—07.07.1974) — выдающийся ученый, советский эмбриолог, член-корр. АМН СССР (1946), лауреат Государственной премии СССР (1968). В 1941—1950 и 1956—1966 гг. — зав. лабораторией эмбриологии ВИЭМ. Арестовывался 4 раза: в 1930 г., в 1933—1934 гг. — по групповому делу Пражского центра в АН СССР, в 1935 г. выслан на 5 лет в Казань как СОЭ, сын дворя-



П.Г. Светлов



О.П. Ярославцева



Н.Н. Никитин

нина («Кировский поток»), в 1938–1940 гг. находился в Бутырской тюрьме.

Ярославцева Ольга Павловна (27.02.1899–?) — внештатный науч. сотр. физиологического отдела им. И.П. Павлова (1927–1942), физиолог, канд. мед. наук (1935). В 1930-е гг. была репрессирована и находилась в лагере.

Следует также упомянуть о трагической судьбе **Никитина Николая Николаевича (30.04.1899–23.08.1936)**, директора ВИЭМ (1934–1936), зав. лабораторией спецпсихопсихологии, канд. мед. наук. Учился в аспирантуре философского факультета красной профессуры при Коммунистической академии, работал в отделе агитации и пропаганды Ленинградского обкома партии. После массовых арестов в Институте философии выбросился из окна 23.08.1936 г. Лабораторию расформировали, вскоре НКВД арестовало почти всех работавших в ней физиологов: В.Л. Меркулова, В.Н. Баюина, К.С. Семёнова, С.И. Горшкова и Г.И. Несонова, обвинив их в создании «к-р троцкистско-зиновьевской вредительской группы», орудовавшей в ВИЭМ.

На вечере памяти в актовом зале выступили гости, родственники и ученики репрессированных сотрудников, а также сотрудники института, занимавшиеся поиском биографических материалов в архивах ФСБ и ИЭМ, работавшие с документами, связанными с жизнью и гибелью сотрудников ИЭМ и их родственников.

1. Разумов Анатолий Яковлевич, сотрудник РНБ, руководитель центра «Возвращенные имена», главный редактор 13 томов «Ленинградского мартиролога 1937–1938». «Большой террор в Ленинграде».
2. Вербловская Ирина Савельевна, писатель, автор экскурсии «Репрессированный Ленинград», сотрудник экскурсионного бюро «Эклектика», член правления Мемориала. «Сегодняшний вечер памяти — исторически важное событие».

3. Розенгарт Евгений Викторович, профессор, д-р. биол. наук, ИЭФ им. Сеченова, ученик Е.М. Крепса. «Неизвестное о Евгении Михайловиче Крепсе».
4. Захарова Елена Тихоновна, ст. науч. сотр. отдела молекулярной генетики ФГБНУ «ИЭМ». «Письма академика. Л.А. Орбели в защиту Е.М. Крепса».
5. Крепс Евгений Роальдович, внучатый племянник академика Е.М. Крепса. «Как деда могли расстрелять в 1919 году».
6. Перепеченко Елизавета Дмитриевна, журналист, дочь репрессированной И.И. Щербовой-Нефедович. «История семьи».
7. Светлова Мария Павловна, вед. науч. сотр. Института цитологии РАН. «Член-корреспондент АМН СССР профессор Светлов Павел Григорьевич. Рассказ об отце».
8. Кузнецова Тамара Георгиевна, д-р биол. наук, гл. науч. сотр. Института физиологии им. И.П. Павлова (Колтуши). «Трагическая судьба Денисова П.К. и Гуль А.П.».
9. Назаров Пётр Григорьевич, профессор, д-р мед. наук, заведующий отделом иммунологии ФГБНУ «ИЭМ». «Разгром отдела общей биологии Бауэра. 1937 год».
10. Бауэр Светлана Михайловна, профессор математико-механического факультета СПбГУ, д-р физ.-мат. наук, почетный работник высшего образования. «Об отце, Михаиле Эрвиновиче Бауэре».
11. Крамская Татьяна Анатольевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ». «Гессе Маргарита Ивановна, врач-патологоанатом».
12. Леонтьева Галина Фёдоровна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ». «Директор ВИЭМ Яксон Рудольф Эннович».
13. Клюева Наталья Николаевна, канд. биол. наук, науч. сотр. отдела биохимии ФГБНУ «ИЭМ». «Физиолог Григорович Лидия Семёновна».

14. Мазинг Юрий Андреевич, д-р биол. наук, ведущий методист Музея истории медицины ФГБНУ «ИЭМ». «Тартаковский Михаил Гаврилович, магистр ветеринарных наук, основатель чумного форта ВИЭМ».
15. Ариэль Борис Михайлович, профессор, патоморфолог, д-р биол. наук, заслуженный врач РСФСР. «Врач-патологоанатом Вальдман Алиса Александровна».
16. Парфенова Нина Соломоновна канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отдела биохимии ФГБНУ «ИЭМ». «Физиолог Ярославцева Ольга Павловна».
17. Аничкова Мария Сергеевна. «Об отце, Сергее Викторовиче Аничкове».
18. Софронов Генрих Александрович, профессор, академик РАН, научный руководитель ИЭМ. «Заключительное слово».

А.Я. Разумов: «История тайного могильника НКВД, расположенного неподалеку от пос. Левашово, началась в 1937 г. — в год 20-летнего юбилея Октябрьской революции и органов ВЧК-ОГПУ-НКВД. Вторая пятилетка развития народного хозяйства (1933–1937) должна была завершиться „окончательной ликвидацией капиталистических элементов“ и провозглашением победы социализма. Предстояло избавиться от всех „неблагонадежных“. В стране развернулась массовая операция „по национальным линиям“ против шпионов и диверсантов. Так называемые „немецкий“ № 00439 и „польский“ № 00485 секретные оперативные приказы НКВД предписывали составление расстрельных списков „шпионов“ на местах. Был введен в действие приказ НКВД № 00486 о репрессировании „жен изменников родины“ и их детей. Отдельный приказ на расстрелы по Соловецкой тюрьме поступил в виде директивы НКВД № 59190. Арестовывали состоящих на учете НКВД, по анкетным данным — за предыдущие преследования, за политическое прошлое, за социальное происхождение, за связь с родственниками за границей, по национальному признаку. Власть преследовала всех, кого считала своим врагом. Всего, согласно исследованиям, в 1937 г. в Ленинграде было расстреляно 19 370, а в 1938 г. — 21 536 граждан. Более 40 тыс. человек за полтора года! Среди них — известные ученые, рабочие, крестьяне, учителя, студенты, поэты, врачи, военные, директора заводов, священники. Все были зачислены «врагами народа». 1111 заключенных Соловецкой тюрьмы расстреляли в октябре–ноябре 1937 г. в урочище Сандармох близ Медвежьегорска. Арестованные являлись просто единицами выполнения плана. Мы по-прежнему мало знаем о местах расстрелов и массовых погребений.

В Петрограде-Ленинграде это Петропавловская крепость (1917), Ржевский полигон (1918–1921), а с 1937 г. — новый могильник НКВД, обнесенный глухим забором и строго охранявшийся участок близ пос. Левашово. Многих умерших в тюрьмах хоронили в тайных могилах на городских кладбищах — Памяти жертв 9-го января и Богословском. В нашем городе единственное официально признанное место массовых захоронений жертв репрессий — Левашовская пустошь. По официальным данным с августа 1937 г. по 1954 г в Ленинграде расстреляны 46 771 человек, из них 40 485 — по политическим обвинениям. Одними из последних стали жертвы „Ленинградского дела“ (1950). Родственники погибших не знали полной правды о расстрелах до 1989 г. С 1995 г. в РНБ издается многотомная книга памяти „Ленинградский мартиролог 1937–1938“ с упоминанием о каждом расстрелянном жителе Ленинграда и области. Двенадцатый том завершает перечисление имен расстрелянных, а также тех, кто был приговорен, но избежал расстрела в 1937–1938 гг. Тринадцатый том — указатель имен репрессированных ко всем 12 томам. В нем более 51 тысячи имен и все подтверждены документально (!) по сведениям, полученным в архиве ФСБ России. В 14-й том, который еще в процессе подготовки, вошли имена жертв первого этапа Большого террора 1934–1936 гг., в том числе и тех, кто был выслан по „Кировскому потоку“. В 1935 г. власти Ленинграда провели операцию «Бывшие люди», в рамках которой с 27 февраля по 27 марта было выслано с родственниками более 11 тысяч „бывших“, большинство глав семейств которых расстреляли спустя два года в местах ссылки — Оренбурге, Саратове, Уфе, Казахстане. Ни в одном архиве до сих пор не найдены документы о том, где именно были расстреляны и погребены люди. Причем по всей стране! В Центре „Возвращенные имена“ при РНБ создана электронная книга памяти о репрессированных (www.visz.nlr.ru), там соединены три ветви народной памяти о тяжелых событиях XX века — войне, блокаде и репрессиях. Уверен, что для нынешней России достойная память о тех событиях и их жертвах является делом национальной чести».

И.С. Вербловская: «Человеческому сознанию свойственно выбрасывать из памяти накопленный негатив — это его естественная реакция. Такое не должно происходить с общественным сознанием, ибо не усвоенные уроки могут повторяться. За 30 лет, которые прошли с эпохи, провозгласившей гласность и открывшей для современников многочисленные мемуары и книги Солженицина, Гинзбург,

Шаламова, Петкевич и других, мы как будто исчерпали лимит сочувствия и живого интереса к теме сталинского террора. Остались ужасающие цифры. Однако оценка идола нашей страны и кровавого палача, уничтожавшего цвет нации, изменилась, и теперь его стали считать талантливым менеджером. На этом фоне то, что сделал ИЭМ и организаторы этой акции, я рассматриваю как событие исторической важности. Каждый, кто входит в актовЫй зал института, увидит на доске памяти имена тех, кто был расстрелян и чья судьба была искалечена репрессиями. Ощущение, что этот немногочисленный коллектив осуществил акт покаяния, который так и не осуществил народ, допустивший эти бесчеловечные репрессии. Склоняю голову перед этой доской памяти и коллективом ИЭМ».

Е.Р. Крепс: «Своих детей у Евгения Михайловича Крепса не было, возможно, как следствие Колымы. Мы с братом, Геннадием Роальдовичем Крепсом, внучатые племянники Евгения Михайловича, называли его „дедом“. Настоящий наш дед, Герман Михайлович Крепс (1896–1944), родной брат Евгения Михайловича, известный геоботаник, путешественник и создатель знаменитого Лапландского заповедника на Кольском полуострове в районе Мончегорска, знавший саамский язык, умер рано, и наше воспитание проходило под сильным влиянием Евгения Михайловича. Из рассказа деда я знаю, что, в 1919 г. он был мобилизован в Челябинске в белую армию Колчака и добровольно перешел на сторону красных в г. Бирске. У деда была феноменальная память, и когда он рассказал на допросе, как пробирался к красным, перечислив правильно и последовательно все названия деревень, его арестовали и обвинили в шпионаже. Красные решили, что Евгений Михайлович — диверсант, колчаковец, и хотели его расстрелять, но отправили на дознание в другой отряд, затем в третий. И тут удивительная память деда спасла ему жизнь: во время допроса в кабинет вошел человек, и Евгений Михайлович вспомнил, что тот, будучи студентом, приходил к его брату домой и оставил свой диплом, название которого Е.М. тут же озвучил, после чего был взят на поруки и освобожден. Вновь арестованный в годы Большого террора и отправленный на Колыму в 1939 г., Евгений Михайлович, по его собственным словам, находился под негласной защитой уголовников, так как рассказывал им в бараке по ночам наизусть „Графа Монте-Кристо“».

Е.В. Розенгарт: «Я расскажу о неизвестном из жизни Евгения Михайловича Крепса. Его арестовали весной 1937 г. „за вредительскую деятельность в пользу ряда западных госу-

дарств“, так как в 1930–1931 гг., командированный от ЛГУ, он работал в Англии, Германии и Норвегии. Его этапировали во Владивосток, на пересыльный пункт „Вторая речка“. Там в это время находился О.Э. Мандельштам, с которым Евгений Михайлович учился в одной гимназии и которого, будучи на раздаче каши, Евгений Михайлович подкармливал. В декабре 1939 г. трудоспособных заключенных отправили из Владивостока в бухту Нагаево, морские ворота Колымы, на большом судне, в трюмах которого разместили несколько тысяч заключенных. В Охотском море разыгрался шторм. Всех укачало. Сколоченные гвоздями трехэтажные нары стали рушиться, придавив лежащих снизу. Единственный из врачей знакомый с морем, на ногах оставался один Евгений Михайлович. Удерживая нары, чтобы вытащили погибших, он повредил себе спину. Все, кто знал Евгения Михайловича, помнят его сгорбленную походку».

Е.Т. Захарова: «От профессора Н.Н. Наливаевой, ученицы Е.М. Крепса, которая занималась его похоронами в 1985 г., я узнала, что рассказал на поминках Крепса личный шофер академика Л.А. Орбели: „Шофер отвез Орбели домой и увидел у парадной типичного зэка в бушлате, который спросил у него номер квартиры Орбели. На всякий случай тот пошел следом. Дверь открылась — на пороге стоял Орбели. Зек упал перед ним на колени — это был Евгений Михайлович Крепс“. Будущего академика, который на Колыме два раза был, по его собственным словам, на пороге смерти, освободили по многочисленным ходатайствам его учителя Л.А. Орбели. В годы Большого террора ходатайства в защиту заключенных были большой редкостью — люди боялись последующего ареста. Так, летом 1937 г., был расстрелян директор Пулковской обсерватории Б.П. Герасимович, который пытался защищать своих сотрудников (знаменитое „Пулковское дело“). Нам очень повезло: в следственном деле Е.М. Крепса в архиве ФСБ оказались почти все письма-ходатайства Орбели в защиту своего ученика, до сих пор не известные. Леон Абгарович писал Заковскому, Вышинскому, Ворошилову (он лично знал Крепса, приезжал с комиссией в Экспедицию подводных работ особого назначения, ЭПРОН), Берии, Чернышову, Молотову, Меркулову. Нельзя не восхищаться гражданским мужеством Л.А. Орбели, его бесстрашием в деле защиты Крепса, все это происходило в обстановке тотального страха перед органами НКВД. Возможно, думая об Орбели, Евгений Михайлович эпитафией к своей книге „О прожитом и пережитом“ (1989), опубликованной уже после его смерти, взял слова

Альберта Эйнштейна: „Моральные качества замечательного человека имеют большее значение для его поколения и для исторического процесса, чем чисто интеллектуальные достижения“».

Е.Д. Перепеченко, с которой мы познакомились благодаря сотрудникам «Мемориала», несмотря на пожилой возраст, приехала на наш вечер памяти из Дзержинска, потому что, по ее словам, «не могла не приехать». Лизе было 6 лет, когда в июле 1941 года внезапно исчезла ее мать, Ирина Ивановна Щербова-Нефедович (1902–1946), она работала библиографом научной библиотеки ИЭМ, а также, зная пять языков, исполняла обязанности референта-переводчика. Лиза помнила, как помогала маме в библиотеке — расставляла книги на полках, помнила институтскую новогоднюю елку и подарки — настольные игры в ярких коробках. Девочка, названная в честь бабушки, осталась вдвоем с Елизаветой Дмитриевной Рейман, которая отдавала внучке последний кусок и во время блокады умерла от голода. Лиза попала в детский дом на Песочной набережной, 14. Она помнила, как летом их водили купаться в Лопухинский сад, рядом с ним находилась проходная ИЭМ и библиотека, где работала мать. Разумеется, девочка не могла этого знать: все (пляж, сад, проходная, библиотека) встало на свои места, когда уже в студенческие годы, Лиза пришла к проходной института с надеждой узнать что-либо о матери. Увы... Отца Лизы, Дмитрия Павловича Щербова-Нефедовича (1906–1981), заведующего физико-химической лабораторией Ленфильма, арестовали в год ее рождения — 1935-й («Кировский поток»), как дворянина (СОЭ) и за контрреволюционные разговоры. По ст. 58-10 он получил 5 лет лагерей и был отправлен в Медвежьегорск (Карелия), где работал сначала на лесоповале, а затем фотографом. После войны он нашел Лизу в детском доме, а о судьбе жены так и не узнал до самой смерти. Думали, что она погибла во время бомбежки в блокаду. В 1993 г., через 52 (!) года после исчезновения матери, Елизавета Дмитриевна совершенно случайно узнала о ее судьбе. После запроса в архив ФСБ о деле отца, она получила следственные дела обоих родителей. Для нее это был шок! Оказалось, что маму арестовали по доносу в июле 1941 г. прямо на работе, «за упаднические настроения в военное время», и по ст. 58-10 приговорили к 7 годам ИТЛ. На запрос о ее дальнейшей судьбе был получен ответ: «Умерла в июле 1946 г. в ИТЛ Хабаровского края. Причина смерти — отравление».

Про смерть деда и прадеда с сыновьями в 1918 г. во время «красного террора» по-

сле убийства председателя Петроградской ЧК Урицкого, Елизавета Дмитриевна узнала уже после смерти отца от его друга. Все четверо были расстреляны большевиками в Петрограде: дед, Щербов-Нефедович Павел Павлович (1882–1918), юрист, с 1915 г. член комиссии по рассмотрению нарушений законов и обычаев войны немецкими и австро-венгерскими войсками, был расстрелян в качестве заложника с отцом и двумя братьями: прадед, Щербов-Нефедович Павел Осипович (1847–1918), генерал от инфантерии Русской императорской армии, профессор Академии Генерального штаба, почетный казак множества станиц; Щербов-Нефедович Георгий Павлович (1886–1918), полковник лейб-гвардии 1-й артиллерийской бригады Русской императорской армии; Щербов-Нефедович Владимир Павлович (1896–1918), капитан лейб-гвардии 1-й артиллерийской бригады Русской императорской армии. Так уничтожали лучший генофонд страны!

В заключение Елизавета Дмитриевна выразила бесконечную благодарность инициативной группе, руководству и всему коллективу института за сохранение памяти о репрессированных сотрудниках: «Дорогие друзья! Я думаю, что вы и сами еще не осознали все значение, всю глубину того, что вы сделали! Когда людей уничтожали, то старались стирать всякую память о них. Как будто их никогда и не было. А вы извлекли память о них из небытия! Спасибо вам всем! Еще хочу сказать о памятнике. Большое число моих родных погибло от репрессий (около 20), но мне ничего не известно о местах их погребений. Вернулся живым только папа, но он похоронен в Алма-Ате, где вынужден был проживать как пораженный в правах. И это теперь — за граница. Благодаря вам у меня теперь есть место, куда я могу принести цветы, поставить свечки и помянуть всех погибших. Спасибо!»

Т.А. Крамская: «Гессе Маргарита Ивановна (1886–1953), в девичестве Хелена Кох, врач-прозектор, работала в отделе патоморфологии ИЭМ, у профессора Н.Н. Аничкова. Степень доктора медицинских наук была ей присвоена по совокупности работ в 1935 г. В отзыве на диссертацию Н.Н. Аничков писал: „Анализ этого материала дает возможность поставить атеросклероз на один уровень с болезнями, наичаще ведущими к смерти... Сравнительный анатомический материал на очень выразительных примерах подтверждает взгляд на атеросклероз как на болезнь обмена. Гессе отчетливо показала значение нарушений обмена для обызвествления артерий. Эти данные являются новыми, получены на основании исследования

большого материала и представляют собою законченное учение об обызвествлении сосудистой стенки“. Несомненно, работа Гессе внесла свой вклад в знаменитую теорию патогенеза атеросклероза, созданную впоследствии профессором Н.Н. Аничковым (1885–1964), будущим академиком АН (1939) и АМН СССР (1944), генерал-лейтенантом медицинской службы (1943) и президентом АМН СССР (1946–1953).

В августе 1937 г., по делу о контрреволюционной шпионско-диверсионной деятельности организации микробиологов, был арестован муж Маргариты Ивановны, Гессе Эрик Романович (28.07.1883–26.11.1938), выдающийся хирург (известна операция Гессе), создатель и директор Института переливания крови (1934), основатель донорства в Ленинграде, которое спасло много жизней во время блокады. В октябре 1937 г. арестовали и Маргариту Ивановну. Особым совещанием при НКВД СССР она была приговорена к ссылке в Казахстан на 5 лет. Обвинялась в том, что на протяжении ряда лет была тесно связана с активными участниками контрреволюционной фашистской организации, в которую входили ее муж, Э.Р. Гессе, Э.И. Кениг, А.С. Южелевский и А.О. Верещинский, предоставляя им свою квартиру для контрреволюционных сборищ. Э.Р. Гессе был обвинен как организатор и руководитель к-р организации микробиологов и осужден военным трибуналом ЛВО по ст. 58-6-7-9-11 к ВМН. Ему было 45 лет.

Были приговорены к ВМН и расстреляны в Ленинграде проходившие по делу как участники контрреволюционной организации микробиологов Верещинский Александр Оскарович (1894–24.11.1937), 43 года, поляк, зав. хирургическим отделением больницы в г. Пушкин; Кениг Эдита Иосифовна (1882–29.01.1938), 46 лет, немка, врач и библиограф Института переливания крови; Южелевский Абрам Соломонович (1893–27.01.1938), 45 лет, врач психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. По приказу НКВД на арест немцев были казнены по расстрельным спискам (до 100 человек в день), племянники Э.Р. Гессе, родившиеся в Санкт-Петербурге и получившие там высшее образование: Гессе Фридрих Карлович (1894–06.09.1938), 44 года, филолог-германист; Гессе Герберт Карлович (1888–28.06.1938), 50 лет, работавший в НИИ связи; Гессе Леонгард Карлович (1890–20.11.1937), 47 лет, гуманист, расстрелян в Казахстане, куда был выслан в ссылку с женой и дочерью. Все Гессе реабилитированы в 1957–1958 гг.

Маргарита Ивановна Гессе виновной себя не признала. В Казахстане работала прозектором.

В 1946 г. выехала на поселение в г. Березовск Свердловской области, где жила до конца жизни вместе с дочерью, Маргаритой Эриковной, которая в 1958 г. занималась реабилитацией своих родителей».

Т.Г. Кузнецова рассказала о трагической судьбе Петра Константиновича Денисова — талантливого последователя И.П. Павлова, стоявшего у истоков исследования когнитивной деятельности антропоидов и создания уникального научного центра по изучению высшей нервной деятельности человекообразных обезьян в Колтушах. Именно П.К. Денисов в 1933 г. привез двух шимпанзе, Розу и Рафаэля, из командировки во Францию в подарок И.П. Павлову от профессора С.А. Воронова. Т.Г. Кузнецова показала научно-популярный фильм «Рафаэль и Роза», снятый Денисовым и отмеченный премией на фестивале в Париже. Во время репрессий 1936 г. Денисов, член ВКП(б) с 1920 г., был исключен из партии «за связь с к-р бандитами в Академии наук». 5 мая 1937 г. Денисов защитил докторскую диссертацию «Анализаторная и синтетическая функция больших полушарий шимпанзе», а через месяц был арестован и расстрелян 1 декабря 1937 г. Все материалы исследований и печатные работы П.К. Денисова, касающиеся когнитивной деятельности шимпанзе, бесследно исчезли. А в 1946 г. Э.Г. Вацуро, ставший зав. лабораторией приматов после ареста Денисова, всего через год после защиты своей кандидатской на совершенно другую тему защитил докторскую диссертацию «Исследование высшей нервной деятельности антропоидов (шимпанзе)» без ссылки на приоритет П.К. Денисова. Жена Денисова, **Анна Поликарповна Гуль**, занимавшаяся генетическими исследованиями в Колтушах, была репрессирована как жена «врага народа», выслана на поселение в Воркуту и там продолжала селекционную работу по выведению крупного рогатого скота, адаптированного к условиям Крайнего Севера. Через 20 лет после гибели А.К. Денисов был реабилитирован посмертно.

Г. Ф. Леонтьева, изучавшая в архивах ФСБ следственное дело директора ИЭМ (1935–1937) Рудольфа Энновича Яксона, рассказала о его трагической судьбе: «Яксон Рудольф Эннович, 40 лет, из крестьян, был арестован 29 ноября 1937 г. по приказу НКВД № 485 на арест поляков. По этому приказу арестовывали и латышей. Ордер на арест был подписан Л.М. Заковским, начальником управления НКВД по ЛО, комиссаром Госбезопасности 1-го ранга, знаменитым своей жестокостью и лично участвовавшим в допросах, пытках и расстрелах. Известно, что допрос он начинал с удара в лицо. Яксон

был осужден как руководитель контрреволюционной латышской националистической организации в ВИЭМ, в состав которой якобы входили латыши Г.Ю. Гринберг, зав. физико-физиологической лаборатории в отделе Э.С. Бауэра, и М.П. Капост, врач-терапевт Кардиологической клиники ВИЭМ. На иждивении Яксона находились сестра, жена и три дочери — 4, 8 и 11 лет. На допросе он отрицал свою „подрывную деятельность против советской власти“. Затем, видимо, под пытками, признался, что „пытался завербовать (безуспешно) в организацию националистически настроенных латышей, сотрудников ВИЭМ Гринберга и Капост“. Потом попросил остановить допрос. Страшно представить, какие истязания стоят за словами: „Прошу допрос прервать“! В обвинительном заключении, составленном задним числом (!), 18 февраля 1938 г., уже после январских расстрелов проходивших по делу Яксона участников, сказано, что он „вовлек в к-р националистическую организацию арестованных работников ВИЭМ Гринберга (Герберт Юрьевич расстрелян 22.01.1938) и Капост (Мильда Петровна расстреляна 27.01.1938)“. Сам Яксон был расстрелян 4 января 1938 г. Акт о его расстреле был составлен, как и все акты о расстрелах, под грифом „Совершенно секретно“. Приговор был приведен в исполнение палачом НКВД, комендантом УНКВД ЛО лейтенантом ГБ А.Р. Поликарповым, на основании предписания Заковского от 3 января 1938 г. за № 218035 и отношения наркома НКВД Ежова от 31 декабря 1937 г. за № 419153. Реабилитирован в 1958 г. Судьба семьи неизвестна.

Л.М. Заковский, руководивший операцией «Бывшие люди» по выселению из Ленинграда «социально опасных элементов» («Кировский поток», 1935), палач Сандармоха (1936), был арестован в апреле 1938 г. как латыш, обвинен в «создании латышской к-р организации в НКВД и шпионаже» и расстрелян 29.08.1938 г. Н.И. Ежов, нарком внутренних дел, один из организаторов массовых репрессий, арестован в 1939 г., расстрелян в 1940 г.

Н.Н. Клюева: «Невозможно описать чувство, когда берешь в руки следственные дела репрессированных сотрудников с актами расстрела. Личного дела Лидии Семёновны Григорович, физиолога, научного сотрудника ИЭМ (1923–1936), работавшей у академика Павлова, в архиве ИЭМ не оказалось, как и многих дел репрессированных сотрудников, которые изъяли сотрудники НКВД после их ареста. Мы мало знали о Григорович: в библиотеке нашлась только одна ее научная статья, мы не знали, как она выглядит, — все фотографии,

изъятые при арестах, сжигались. Так стиралась память о репрессированных! При аресте у нее были изъяты керосинка, книги разные, очки, ватная шуба и 15 шпилек (следовательно, у нее были длинные волосы — даже это было для нас важно!). Комната была опечатана. После ареста и расстрела „врагов народа“ опечатанные комнаты доставались сотрудникам НКВД в виде премии за успешную работу. Лидия Семёновна была одинока, ей было 60 лет. Методы дознания были жестокие, и Лидия Семёновна, сначала отрицавшая свою вину, после ряда допросов „виновной себя признала полностью“. В обвинительном заключении была „признана агентом польской разведки“ из-за двоюродного брата, Сулима-Самойло, бывшего белого офицера, бежавшего в Польшу после революции. Под грифом „совершенно секретно“ 24 ноября 1937 г. был составлен акт о приведенном в исполнение расстреле Григорович Л.С., комендантом УНКВД ЛО, ст. лейтенантом госбезопасности Поликарповым А.Р. на основании предписания УНКВД ЛО Заковского, комиссара госбезопасности 1 ранга за № 192872, по заключению наркома внутренних дел (Ежова) от 21 ноября 1937 г. за № 413522.

Реабилитировали Лидию Семёновну в 1989 г. Позднее мы прочитали ее биографию, сохранившуюся в Архиве АН СССР. Благодаря сотруднику Института физиологии им. И.П. Павлова Евгению Павловичу Вовенко, зав. отдела прогнозирования физиологических исследований и истории физиологии, любезно предоставившему нам три фотографии сотрудников института, мы смогли узнать, как выглядела Лидия Семёновна Григорович».

Ю.А. Мазинг: «Тартаковский Михаил Гаврилович (1867–1935) — биолог, ветеринар, специалист по патологии животных. Родился 2 мая в Полтавской губернии, гимназию окончил в Полтаве. Выпускник Юрьевского ветеринарного института. Помощник заведующего эпизоотологическим отделом Императорского ИЭМ (1893). Активный участник создания противочумных станций Инкеви и Зурнабат. Магистр ветеринарных наук (1898). Первый заведующий Особой лабораторией ИИЭМ на форте Александр I („чумной форт“). Участник ликвидации вспышки чумы в селе Колобовка (1899). Заведующий ветеринарно-бактериологической лабораторией МВД (1902–1907), председатель Ветеринарного комитета МВД (1904–1917). Автор Всероссийского ветеринарного устава (1923). Организовал (1923) и руководил Институтом сравнительной патологии (ИНСПАТ), при котором создал музей сравнительной патологии. Один из ведущих специалистов России по болезням пчел.

Основные работы посвящены изучению чумы рогатого скота, чумы и тифа птиц, спирохетоза кур, сапа, эпизоотического лимфангита, а также вопросам бактериологической техники. Разработка и внедрение М.Г. Тартаковским серологического метода диагностики перипневмонии в немалой степени способствовали ликвидации этого заболевания в СССР. 31 декабря 1932 г. Тартаковский был арестован по обвинению в организации контрреволюционного заговора ветеринаров в сельском хозяйстве. Осужден к лишению свободы сроком на 10 лет ИТЛ. 4 июня 1935 г. условно-досрочно освобожден на поселение в Мордовии. Так очень редко, но бывало, когда заключенный превращался в „доходягу“, который не сегодня-завтра умрет, чтобы не портить смертной лагерной статистики. Скончался в том же 1935 г. Точная дата смерти неизвестна. Реабилитирован 17.08.1958».

М.П. Светлова: «Светлов Павел Григорьевич (10.09.1892–07.07.1974), выдающийся эмбриолог, член-корреспондент АМН СССР, лауреат Государственной премии 1968 г. за „критические периоды в развитии“. В ВИЭМ заведовал лабораторией эмбриологии в отделе общей морфологии (1943–1950), позднее возглавлял отдел эмбриологии (1956–1966). Будучи сотрудником Особой зоологической лаборатории (ЛЭЗМ) АН СССР в 1934–1935 гг. был трижды арестован, ложно обвинялся в принадлежности к партии правых эсеров. После последнего ареста в 1935 г. был сослан в Туруханский край как СОЭ. Родственники жены, отец которой находился в царской ссылке вместе с Н.К. Крупской и Ф.Э. Дзержинским, обратились к М.И. Ульяновой. Благодаря ее заступничеству первоначальная ссылка в Казахстан была заменена ссылкой в Казань. Там он работал в НИИ теоретической и клинической медицины и в Казанском университете на кафедре зоологии. В 1938 г. был арестован в Казани в четвертый раз по обвинению „в клевете на

Советскую власть и в пораженческих настроениях“. Два года в тюрьме сильно подорвали его здоровье. В 1940 г. был освобожден за недоказанностью обвинения. Реабилитирован в 1989 г.

В 1947 г. отец подготовил к печати курс лекций, прочитанных в 1937 г. в Казанском университете. Рукопись была принята к печати в 1948 г., но набор рассыпали после того, как он оказался среди авторов „Письма 13-ти“ с критикой О.Б. Лепешинской. После смерти Сталина, в 1955 г. имя отца оказалось среди подписавшихся под „Письмом трехсот“ — массовом протесте советских ученых против лысенковщины.

Переработанная книга „Физиология (механика) развития“ (1978), над которой он работал последние 30 лет жизни, вышла уже после его смерти».

В предисловии к двухтомнику «Физиология развития», А.Г. Кнорре, член-корр. АМН СССР, назвал Светлова «одним из крупнейших биологов столетия». Кнорре писал: «Он обладал особым даром широких и быстрых ассоциаций, несравненной энциклопедической эрудицией, и из фактов, полученных в экспериментах, приходил к широким теоретическим обобщениям».

С.М. Бауэр рассказала о своем отце, Михаиле Эрвиновиче Бауэре: «В день ареста родителей Мише Бауэру было почти 13 лет. Он запомнил этот день, 4 августа 1937 г., во всех деталях. Арест родителей, а затем помещение обманным путем в детприемник НКВД для него было самым страшным потрясением в жизни. Все трудности и боль жизни без родителей мой отец, Михаил Бауэр, описал в своей книге „Воспоминания обыкновенного человека“, она была издана тиражом в 100 экземпляров в 2003 г. в Петергофе. О дне ареста родителей в этой книге он писал: „Теперь на закате, даже после того, как я побывал пару раз на грани жизни и смерти, считаю, что первый день в спецприемнике был самым тяжелым в моей жизни, конечно, в отношении переживаний, а не по физическому состоянию... Никогда за всю жизнь меня не покидало постоянное возвращение к памяти о родителях“. После детского дома и „трудовой армии“, по сути концлагеря, где Миша находился на грани смерти, он был актирован по состоянию здоровья и отправлен на спецпоселение в Барнаул Алтайского края. Там он работал на заводе и закончил Алтайский политехнический институт. Отец хотел вернуться в Ленинград, где он жил с родителями, где остались друзья родителей, он хотел восстановить их доброе имя и найти брата — Карла, следы которого были потеряны. В 1956 г. отец переехал в Ленинград. И через полгода перевез семью — жену, Лебедеву



М.Э. Бауэр и В.А. Мужеев

Надежду Николаевну, и меня — дочь Светлану. Я родилась в Барнауле, но в два года оказалась с папой в Ленинграде. И всю жизнь я слышала его рассказы о родителях, которые были для него примером во всем. Иногда у него на глазах появлялись слезы, перехватывало дыхание. Книга „Воспоминания...“ написана отцом с болью, это дань памяти родителям. Ощущая боль несправедливости, отец всю жизнь старался помогать всем, кто нуждался в помощи. Михаил Эрвинович Бауэр был удивительным человеком. Его любили друзья и коллеги. На 60-летний юбилей отца коллеги по работе подарили ему статуэтку Дон Кихота кашлинского литья, символизирующую благородство его натуры, и медаль с выгравированными чертами его характера „Мудрость. Честность. Справедливость“».

Михаил Бауэр был очень скромным человеком, и эту медаль дочь увидела уже после его смерти.

П.Г. Назаров. «Разгром отдела общей биологии Бауэра. 1937 год»

Эрвин Симонович Бауэр родился в 1890 г. третьим ребенком в семье учителя гимназии, филолога, в г. Левоча (Австро-Венгрия, ныне Словакия). Э.С. Бауэр окончил медицинский факультет университета Геттингена (Германия). В годы учебы занимался гистологией и патологической анатомией. Перед началом Первой мировой войны получил диплом врача и женился. Был призван в австро-венгерскую армию и в 1915–1918 гг. работал в гарнизонной больнице. Первой женой была знаменитая венгерская писательница Маргит Каффка. В 1918 г. Эрвина Бауэра постигла страшная трагедия — жена и их маленький сын умерли от гриппа (испанки).

В послевоенной Австро-Венгрии наступил экономический кризис, неурожай, начался распад империи. Осенью 1918 г. отделились Венгрия, Чехословакия и Государство словенцев, хорватов и сербов. В 1919 г. в Венгрии вспыхнула революция. Бауэра волнуют социалистические идеи, он становится коммунистом, участвует в революции. Женится второй раз на математике Стефании Сцилард, позже она отправится с ним в Советский Союз.

1919 г. — революция в Венгрии подавлена. Бауэры эмигрируют в Вену, а оттуда в Германию, в Геттинген, где Бауэр находит работу в университете.

1921–1924 гг. — Бауэры переезжают в Прагу, Эрвин становится ассистентом профессора Ружички в отделе общей биологии и экспериментальной морфологии Карлова университета.

1925–1931 гг. — по приглашению наркома здравоохранения РСФСР Н.А. Семашко

Э.С. Бауэр переезжает в Москву, в Институт профессиональных болезней им. В.А. Обуха, где возглавляет лабораторию патологической физиологии.

1931–1933 гг. — Бауэр организует лабораторию общей биологии в созданном Биологическом институте им. К.А. Тимирязева. Здесь, как и в институте Обуха, он работает с И.П. Разенковым, к нему в лабораторию переходят три талантливых сотрудника — Г.Ю. Гринберг, В.С. Брандгендлер и В.А. Мужеев, которые последуют за ним в Ленинград.

1934 г. — Бауэр приглашен в Ленинград в ВИЭМ для организации большого отдела общей биологии с лабораториями: общей, раковой, обмена веществ, биологической и физической химии, электробиологической, биофизической.

Ленинградский период был самым плодотворным в научной биографии Э.С. Бауэра. Здесь он создал и опубликовал свой главный труд «Теоретическая биология» (Л.: Изд. ВИЭМ, 1935. 206 с.).

Жена Стефания работает в его отделе в должности научного сотрудника 2 разряда, занимается математическим анализом экспериментальных данных. Ей принадлежит большой вклад в обоснование концепций, сформулированных Бауэром в «Теоретической биологии». В Ленинграде они живут на территории ВИЭМ, Кировский проспект 69/71, кв. 8 (1-й подъезд флигеля).

В мае 1935 г. книга Бауэра прошла обсуждение на специальной научной сессии ВИЭМ в Москве, где был заслушан доклад Бауэра с изложением основных принципов его теории и доклад оппонента, проф. Д.Л. Рубинштейна. Доклады сопровождались бурной двухдневной дискуссией, в которой приняли участие ведущие ученые ВИЭМ: И.П. Разенков, Л.С. Штерн, Д.Н. Насонов, Н.Д. Зелинский, В.А. Белицер, А.Е. Браунштейн, Г.М. Франк, Л.Н. Фёдоров и др. Стенограмма обсуждений опубликована в Пушкино в 1998 г. в материалах конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Э. Бауэра, ее объем составляет 50 страниц.

Работа Э.С. Бауэра шла успешно. К 1937 г. в его отделе в ВИЭМ работало 38 сотрудников в трех лабораториях: общей — зав. В.А. Мужеев, физико-физиологической — зав. Г.Ю. Гринберг, и раковой — зав. Л.М. Шабад.

25 июля 1937 г. вышел оперативный приказ НКВД СССР № 00439 «Об операции по репрессированию германских подданных, подозреваемых в шпионаже против СССР».

Супруги Бауэры были арестованы 3 августа 1937 г. Их обвинили в контрреволюцион-

ной деятельности, клевете на советский строй и агитации в пользу фашистской Германии.

В следственном деле содержатся протоколы всего двух допросов. На первом арестованные отрицают все предъявляемые им обвинения, на втором — во всем признаются.

Приговор — ВМН. 11 января 1938 г. их расстреляли по так называемому списку немецких шпионов № 6, под порядковыми номерами 86 и 87.

Их дети, сыновья Михаил (1924 г. р.) и Карл (1934 г. р.), были помещены в разные детские дома. М.Э. Бауэр впоследствии написал книгу о своей жизни, которую стоит прочитать каждому: «Воспоминания обыкновенного человека» (2003).

Отдел Бауэра в ВИЭМ был расформирован. Г.Ю. Гринберг был вскоре арестован и расстрелян по делу латышской антисоветской группы в ВИЭМ. В.С. Брандгендлер в июле 1941 г. был призван в Петроградскую дивизию народного ополчения и пропал без вести. В.А. Мужеев, близкий друг семьи Бауэров, прошел войну и после демобилизации вернулся к научной деятельности в Ленинградский центральный рентгено-радиологический институт.

В 1956 г. Эрвин и Стефания Бауэры по-смертно реабилитированы. Реабилитацией занимался их сын, Михаил Эрвинович Бауэр (29.11.1924—09.10.2010).

М.С. Аничкова, дочь знаменитого фармаколога и действительного члена АМН Сергея Викторовича Аничкова: «В 1937 г. отец занимал должность начальника кафедры фармакологии Военно-медицинской академии. Вокруг было беспокойно. Шли массовые аресты. И когда отца вызвали к начальнику ВМА, он сказал жене, что его могут забрать, и научил ее, как себя вести, если это произойдет. Мама была беременна третьим ребенком, Наташей. Безусловно, он очень переживал. Было известно, что если кого-то в семье объявляли врагом народа, то затем увозили всю семью. Детей отдавали в детские дома или отправляли в лагеря для заключенных вместе с матерями. Поэтому отец убедил маму никуда не обращаться за помощью, а, напротив, уехать за город, снять веранду с комнатой в Павловске, и на какое-то время исчезнуть. Это спасло семью. Приговоренный к 10 годам лишения свободы, в заключении он занимался секретными разработками в области военной токсикологии. За научные достижения в области обороны был досрочно освобожден. После этого поехал на Урал в г. Бакал, куда во время войны по „дороге жизни“ была эвакуи-

рована семья. Во время эвакуации умер от голода мой дед, мамин отец. Семья, обесчеченная репрессией, обескровленная войной, воссоединилась, выстояла! С этого момента начинается новая жизнь. В 1945 г. в Ленинграде Сергей Викторович устроился на работу заведующим кафедрой 2-го Ленинградского медицинского института. В близкий круг отца входили такие выдающиеся ученые, как А.Д. Сперанский, Л.А. Орбели, Н.Н. Аничков, А.А. Лихачев, Б.И. Лаврентьев и многие другие. В 1981 г. отца не стало, он не дожил до 90 чуть больше года. До сих пор ежегодно, в день именин на кладбище приходят его ученики и сотрудники отдела фармакологии. Затем все собираются в отделе и вспоминают о совместной работе с Сергеем Викторовичем. Отец был назван в честь святого Сергия Радонежского, и этим гордился. Поэтому мы продолжаем собираться 8 октября, в день памяти святого».

Мария Сергеевна рассказала, как после войны два добрых друга, С.В. Аничков и Е.М. Крепс, уцелевшие в годы репрессий, построили дачи в дер. Грязно, недалеко от набокковского Рождествено, которую прозвали, по Гоголю, Вытребеньки, что по-украински означает «причуда» или «прихоть». Она росла в большой дружбе с внуками Крепса Женей и Геней, приезжавшими на дачу к деду по выходным. И до сих пор это ее любимое место отдыха.

Г.А. Софронов: «То, что происходит здесь и сейчас, имеет глубокий нравственный смысл. Мы с огромным уважением, теплотой и состраданием вспоминаем и возвращаем память о невинно убиенных и осужденных сотрудниках Института экспериментальной медицины, жизни и судьбы которых были безжалостно сломаны в годы политических репрессий.

Не так много времени отделяет нас от тех страшных событий. Но пришли и приходят все новые поколения людей, для которых прошедшее либо неизвестно, либо непонятно. И сегодня мы восполняем серьезный пробел в мировоззрении нашей молодежи. Мемориальная доска и настоящее собрание затронули сердца и служат утешением родным и близким замечательных людей, которых мы сегодня вспоминаем.

Мне остается еще раз обратиться со словами сердечной признательности ко многим нашим коллегам, собиравшим архивные материалы, готовившим выставку, всем, кто пожертвовал средства на мемориальный памятник в Левашово и памятную доску в институте, всем неравнодушным и благородным людям, осуществившим эту светлую и добрую миссию».

Поступила в редакцию: 01.11.2018

Контакт: Соколов Алексей Викторович, biochemsokolov@gmail.com

Сведения об авторах:

Елена Тихоновна Захарова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник Отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: et_zakharova@mail.ru.

Николай Николаевич Колмаков — канд. биол. наук, научный сотрудник Отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: ashvin.nick@gmail.com.

Алексей Викторович Соколов — д-р биол. наук, заведующий лабораторией биохимической генетики Отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: biochemsokolov@gmail.com.

Elena T. Zakharova — PhD in Biology, Senior research scientist, Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: et_zakharova@mail.ru.

Nikolay N. Kolmakov — PhD in Biology, Research Worker, Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: ashvin.nick@gmail.com.

Alexey V. Sokolov — PhD in Biology, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics, Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: biochemsokolov@gmail.com.

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 УДК, 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. Список сокращений;
 - 4.3.6. 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 подрисуночные 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. Если у публикации более четырех авторов, то после третьего автора необходимо поставить сокращение «..., и др.».
 - 6.4. Ссылки на цитируемые работы в тексте дают в виде порядковых номеров, заключенных в квадратные скобки. Не рекомендуется 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. академ. 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 Алексею Викторовичу Соколову. Адрес: 197376, Санкт-Петербург, улица академика Павлова, 12, электронная почта: medicalacademicjournal@gmail.com, biochemsokolov@gmail.com.

**Мы рады всем Вашим статьям, представленным в наш журнал!
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов
опубликованных материалов.**

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

Медицинский академический журнал

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

Редакция:
Корректор *Т.А. Дич*
Верстка *А.Г. Хуторовской*

Оригинал-макет изготовлен ООО «Эко-Вектор».
<https://journals.eco-vector.com>

Формат 60×90¹/₈. Усл. печ. л. 11,75. Тираж 1000 экз. Цена свободная.
Подписано в печать 00.00.2018. Заказ 000

Отпечатано ООО «Лесник-Принт».
192007, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., 201, лит. А, пом. 3Н