



# МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 19  
Выпуск 1  
**2019**

ISSN 1608-4101 (Print)

Научно-практический рецензируемый журнал

<https://journals.eco-vector.com/MAJ>

## Учредитель:

ФГБНУ «Институт  
экспериментальной медицины»

Журнал зарегистрирован  
в Министерстве Российской  
Федерации по делам печати,  
телерадиовещания и средств  
массовых коммуникаций.  
Свидетельство о регистрации  
ПИ № 77-74760 от 29.12.2018

## Рекомендован ВАК:

включен в «Перечень ведущих  
рецензируемых научных журналов  
и изданий, в которых должны быть  
опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соис-  
кание ученой степени доктора  
и кандидата наук»

## Индексируется:

Science Index (РИНЦ)  
Google Scholar  
Ulrich's Periodicals Directory

## Адрес редакции:

197376, Санкт-Петербург,  
ул. Академика Павлова, 12.  
Тел. +7(812)234-68-68.  
E-mail: [medicalacademicjournal@  
gmail.com](mailto:medicalacademicjournal@gmail.com)  
WEB: [https://journals.eco-vector.  
com/MAJ](https://journals.eco-vector.com/MAJ)

Архив журнала «Медицинский  
академический журнал» размещен  
в сети Интернет ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)),  
<https://journals.eco-vector.com/MAJ>)

Индекс издания по каталогу  
«Роспечать» — 57999,  
«Пресса России» — 42190

Формат 60 × 90<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Усл.-печ. л. 12,75.  
Тираж 500 экз. Цена свободная.  
Оригинал-макет изготовлен  
ООО «Эко-Вектор»

Отпечатано ООО «Лесник-Принт».  
192007, Санкт-Петербург,  
Лиговский пр., 201, лит. А, пом. 3Н.  
Подписано в печать 28.03.2019.  
Заказ 00

Полное или частичное воспроиз-  
ведение материалов, содержащихся  
в настоящем издании, допускается  
только с письменного разреше-  
ния редакции, ссылка на журнал  
обязательна

© ФГБНУ «Институт  
экспериментальной медицины»

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

*Генрих Александрович Софронов*, академик РАН (Санкт-Петербург,  
Россия)

## ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

*Николай Алексеевич Беляков*, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*Александр Валентинович Дмитриев*, профессор РАН (Санкт-Петербург,  
Россия)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

*Алексей Викторович Соколов*, д-р биол. наук (Санкт-Петербург, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*Э.К. Айламазян*, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*С.Ф. Багненко*, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*В.Б. Васильев*, профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
*В.Р. Вебер*, академик РАН (Великий Новгород, Россия)  
*Ю.В. Лобзин*, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*В.И. Мазуров*, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*Н.А. Майстренко*, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*А.О. Марьяндышев*, член-корреспондент РАН (Архангельск, Россия)  
*А.С. Симбирцев*, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*В.В. Рассохин*, д-р мед. наук (Санкт-Петербург, Россия)  
*А.Г. Софронов*, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*А.Н. Суворов*, член-корреспондент РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*А.А. Тотолян*, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*Т.Н. Трофимова*, профессор (Санкт-Петербург, Россия)  
*Ю.А. Щербук*, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*Ю.К. Янов*, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)  
*Янг Йонгхонг*, иностранный член РАН (Китай)  
*М.-П. Кини*, PhD по микробиологии (Франция)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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



# MEDICAL ACADEMIC JOURNAL

Volume 19  
Issue 1  
**2019**

ISSN 1608-4101 (Print)

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

<https://journals.eco-vector.com/MAJ>

## Founder:

FSBSI "Institute of Experimental  
Medicine"

Federal Supervisory Service on  
Mass Media, Information  
Technologies and Mass  
Communication (Roskomnadzor)  
PI No. 77-74760 dated 29.12.2018

The Journal is recommended  
by the High Attestation Commission  
as one of the leading scientific  
journals for publications

## Indexing:

Russian Science Citation Index  
Google Scholar  
Ulrich's Periodicals Directory  
WorldCat

## Editorial Office:

12, Academic Pavlov's street,  
Saint Petersburg, 197376, Russia.  
Tel. +7(812)234-68-68.  
E-mail: [medicalacademicjournal@  
gmail.com](mailto:medicalacademicjournal@gmail.com)  
WEB: [https://journals.eco-vector.  
com/MAJ](https://journals.eco-vector.com/MAJ)

Archive "Medical Academic  
Journal" on web-site  
[www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [https://journals.  
eco-vector.com/MAJ](https://journals.eco-vector.com/MAJ)

## Subscription:

Open Access for all users  
on website.  
Print version is available via  
"Russian Post" service  
with index 57999;  
"Press of Russia" service  
with index 42190

No part of this publication may be  
reproduced or transmitted in any form  
or by any mean without permission  
from the publisher

© FSBSI "Institute of Experimental  
Medicine"

## EDITOR IN CHIEF

*Genrikh A. Sofronov*, Full Member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

## DEPUTY EDITOR IN CHIEF

*Nikolay A. Belyakov*, Full Member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*Aleksandr V. Dmitriev*, Professor of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

## EXECUTIVE SECRETARY

*Aleksey V. Sokolov*, Doctor of Biological Sciences (Saint Petersburg, Russia)

## EDITORIAL BOARD

*E.K. Ailamazian*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*S.F. Bagnenko*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*V.B. Vasiliev*, professor (Saint Petersburg, Russia)

*V.R. Veber*, full member of the RAS (Velikiy Novgorod, Russia)

*Yu.V. Lobzin*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*V.I. Mazurov*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*N.A. Maistrenko*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*A.O. Maryandyshev*, corresponding member of the RAS (Arkhangelsk, Russia)

*A.S. Simbirtsev*, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*Vadim V. Rassokhin*, Doctor of Medical Sciences (Saint Petersburg, Russia)

*A.G. Sofronov*, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*A.N. Suvorov*, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*A.A. Totolyan*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*T.N. Trofimova*, professor (Saint Petersburg, Russia)

*Yu.A. Scherbuk*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*Yu.K. Yanov*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*Yang Yonghong*, foreign member of the RAS (China)

*M.-P. Kieny*, PhD (France)

## EDITORIAL COUNCIL

*A.G. Baindurashvili*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*V.S. Baranov*, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*I.P. Dudanov*, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*S.A. Ketlinskiy*, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*Ye.A. Korneva*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*S.V. Lobzin*, professor (Saint Petersburg, Russia)

*M.M. Odinak*, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*A.A. Skoromets*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*N.S. Sapronov*, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*P.I. Sidorov*, full member of the RAS (Arkhangelsk, Russia)

*R.M. Tikhilov*, professor (Saint Petersburg, Russia)

*P.D. Shabanov*, professor (Saint Petersburg, Russia)

*A.V. Shabrov*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*Ye.V. Shlyakhto*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*V.H. Khavinson*, corresponding member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

*N.A. Yaitsky*, full member of the RAS (Saint Petersburg, Russia)

# СОДЕРЖАНИЕ

## ○ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

*В.В. Рассохин, О.Н. Леонова, Е.В. Боева, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков, Р.Д. ДиКлементе*  
ВИЧ-инфекция, вторичные и коморбидные заболевания. Часть 2. Сопутствующие заболевания . . . . . 5

*Г.А. Софронов, В.Р. Рембовский, А.С. Радиков, Л.А. Могиленкова*  
Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов  
и их санитарно-гигиеническое нормирование . . . . . 17

*А.А. Нагайцева, Ю.О. Жариков*  
Мини-инвазивные методики лечения компрессионных переломов позвоночника  
при миеломной болезни (Обзор) . . . . . 29

*Г.М. Алешина*  
Лактоферрин — эндогенный регулятор защитных функций организма . . . . . 35

*А.Ю. Елизарова, В.А. Костевич, И.В. Войнова, А.В. Соколов*  
Лактоферрин как перспективное средство в терапии метаболического синдрома:  
от молекулярных механизмов до клинических испытаний . . . . . 45

## ○ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*А.Г. Александров, Т.Н. Саватеева-Любимова, А.А. Мужикян*  
Влияние метилглиоксаля на течение острого повреждения легких у мышей при экспериментальном  
инфицировании вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 . . . . . 65

*В.И. Евлахов, И.З. Поясов, В.И. Овсянников*  
Характер изменений легочной и венозной гемодинамики при экспериментальной тромбоэмболии  
легочной артерии и ишемии миокарда . . . . . 73

*М.А. Сырцова, Д.Э. Коржевский*  
Выявление иммунопозитивных бета-адренергических структур при помощи поликлональных  
антител к ADRB2 (Gln247-Ser262) в легких крыс линии Вистар . . . . . 81

*И.А. Янкелевич, Т.А. Филатенкова, М.В. Шустов*  
Влияние хронического эмоционально-физического стресса на показатели нейроэндокринной  
и иммунной систем. . . . . 85

## ○ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

*Е.В. Пономарева, О.Г. Полушин, Д.П. Ковтун, А.П. Карлов*  
Метастазы рака молочной железы в опухоль почки: описание наблюдения . . . . . 91

## ○ НЕКРОЛОГ

Александр Яковлевич Гриненко . . . . . 95

## ○ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов . . . . . 97

# CONTENTS

## ○ ANALYTICAL REVIEWS

---

- V.V. Rassokhin, O.N. Leonova, E.V. Boeva, E.V. Stepanova, N.A. Belyakov, R.J. DiClemente*  
HIV infection, secondary conditions and comorbidities.  
Part 2. Concomitant diseases ..... 5
- G.A. Sofronov, V.R. Rembovskiy, A.S. Radilov, L.A. Mogilenkova*  
Modern views on the mechanism of the toxic action of dioxins and their hygienic rationing ..... 17
- A.A. Nagajtseva, Yu.O. Zharikov*  
Minimally invasive treatment of spinal compression fractures in multiple myeloma (Review) ..... 29
- G.M. Aleshina*  
Lactoferrin — an endogenous regulator of the protective functions of the organism ..... 35
- A.Yu. Elizarova, V.A. Kostevich, I.V. Voynova, A.V. Sokolov*  
Lactoferrin as a promising remedy for metabolic syndrome therapy:  
from molecular mechanisms to clinical trials ..... 45

## ○ ORIGINAL RESEARCHES

---

- A.G. Aleksandrov, T.N. Savateeva-Lubimova, A.A. Mujikyan*  
The effect methylglyoxal on acute lung injury induced by influenza A(H1N1)pdm09 in mice ..... 65
- V.I. Evlakhov, I.Z. Poyassov, V.I. Ovsyannikov*  
The character of pulmonary and venous hemodynamics changes in the experimental pulmonary  
thromboembolism and myocardial ischemia models ..... 73
- M.A. Syrczova, D.E. Korzhevskii*  
Revealing of immunopositive beta-adrenergic structures, using polyclonal antibodies to ADRB2  
(Gln247-Ser262) in the lungs of rats. .... 81
- I.A. Yankelevich, T.A. Filatenkova, M.V. Shustov*  
The effect of chronic emotional and physical stress on the neuroendocrine and immune systems ..... 85

## ○ CLINICAL RESEARCH AND PRACTICE

---

- E.V. Ponomareva, O.G. Polushin, D.P. Kovtun, A.P. Karlov*  
Metastatic breast cancer to kidney tumor: Case report ..... 91

## ○ OBITUARY

---

- Aleksandr Yakovlevich Grinenko ..... 95

## ○ INFORMATION

---

- Rules for authors ..... 97

УДК 619.98+616-06

<https://doi.org/10.17816/MAJ1915-16>

### HIV INFECTION, SECONDARY CONDITIONS AND COMORBIDITIES. PART 2. CONCOMITANT DISEASES

V.V. Rassokhin<sup>1,2,3</sup>, O.N. Leonova<sup>1,4</sup>, E.V. Boeva<sup>1,2</sup>, E.V. Stepanova<sup>1,4</sup>, N.A. Belyakov<sup>1,2,3</sup>, R.J. DiClemente<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> Saint Petersburg Centre for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia;

<sup>5</sup> Department of Epidemiology College of Global Public Health New York University, New York, USA

For citation: Rassokhin VV, Leonova ON, Boeva EV, et al. HIV infection, secondary conditions and comorbidities. Part 2: Concomitant diseases. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):5-16. <https://doi.org/10.17816/MAJ1915-16>

Received: October 10, 2018

Revised: January 25, 2019

Accepted: February 28, 2019

Comorbid conditions are typical for many chronic pathological processes, especially at a mature and old age. For several reasons, a special place in the formation of these conditions takes HIV infection in combination with non-communicable diseases. The general characteristics of the secondary pathologies, which remain one of the leading causes of severe complications and mortality, are presented. Particular attention is focused on possible concomitant somatic pathology, which may affect the quality of life and the prognosis. Among pathological processes are lesions of the gastrointestinal and urinary tracts, cardiovascular diseases and malignant neoplasms. A method for the integrated assessment of the severity of a patient's condition with a combination of comorbidity and HIV infection is presented. This method allows to improve the prediction of the course and outcome of the main and associated diseases, as well as to influence the nature of the diagnostic and therapeutic processes.

**Keywords:** HIV infection; comorbidities; concomitant diseases; integral assessment of severity.

### ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ВТОРИЧНЫЕ И КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ЧАСТЬ 2. СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

V.V. Рассохин<sup>1,2,3</sup>, О.Н. Леонова<sup>1,4</sup>, Е.В. Боева<sup>1,2</sup>, Е.В. Степанова<sup>1,4</sup>, Н.А. Беляков<sup>1,2,3</sup>, Р.Дж. Диклеме<sup>5</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

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

<sup>3</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

<sup>4</sup> СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», Санкт-Петербург;

<sup>5</sup> Колледж глобального общественного здравоохранения Нью-Йоркского университета, Нью-Йорк, США

Для цитирования: Рассохин В.В., Леонова О.Н., Боева Е.В., и др. ВИЧ-инфекция, вторичные и коморбидные заболевания. Часть 2. Сопутствующие заболевания // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 5–16. <https://doi.org/10.17816/MAJ1915-16>

Поступила: 10.10.2018

Одобрена: 25.01.2019

Принята: 28.02.2019

Коморбидные состояния характерны для пациентов, у которых присутствует несколько хронических патологических процессов, особенно для пациентов зрелого и пожилого возраста. По ряду причин особое место в формировании коморбидных состояний занимает ВИЧ-инфекция в сочетании с неинфекционными заболеваниями. Дана общая характеристика вторичных патологий, которые остаются одной из ведущих причин тяжелых осложнений и смертности пациентов с ВИЧ. Особое внимание уделено возможным сопутствующим соматическим заболеваниям, которые могут повлиять на качество жизни и прогноз, в том числе поражениям желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, сердечно-сосудистой системы и злокачественным новооб-

#### List of abbreviations

AIDS — acquired immunodeficiency syndrome; ART — antiretroviral therapy; ARVs — antiretrovirals (drug); CHCV — chronic viral hepatitis C; CMV — Cytomegalovirus; CNS — central nervous system; CT — computed tomography; CV — cardiovascular; CVH — Chronic viral hepatitis; EBV — Epstein-Barr virus; ELISA — enzyme-linked immunosorbent assay; HCV — hepatitis C virus; HIV — human immunodeficiency virus; ICD — International Statistical Classification of Diseases; IDU — injecting drug usage; ISI — integral severity index; MNs — malignant neoplasms; MRI — magnetic-resonance imaging; NCDs — neurocognitive disorders; PCP — pneumocystis pneumonia; PCR — polymerase chain reaction; PLHIV — people living with HIV; RF — Russian Federation; RNA — ribonucleic acid; PWID — people who inject drugs.

разованиям. Представлен метод интегральной оценки тяжести состояния пациентов на фоне коморбидности при ВИЧ-инфекции, позволяющий улучшить прогнозирование течения и исходы основного и сопутствующих заболеваний, а также повлиять на характер диагностического и лечебного процессов.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; коморбидность; сопутствующие заболевания; интегральная оценка тяжести.

### Central nervous system impairment

Touching upon somatic diseases that have the most significant impact on human health implies discussing in more details the central nervous system (CNS) impairments and cardiovascular (CV) and liver problems as well as cancers.

Thus, impairments of the central nervous system were diagnosed in 14.3% of patients admitted to the inpatient setting of the AIDS Center during the past decade. Besides, human immunodeficiency virus (HIV) encephalitis, brain lesions due to disseminated toxoplasmosis and/or candidiasis as well as a combination of Cytomegalovirus (CMV) and Epstein-Barr virus (EBV) were encountered most frequently (Table 1).

Also, lesions have been found in the setting of disseminated tuberculosis, neurosyphilis and disseminated herpesvirus infection. The number of patients who survived cerebrovascular accidents caused by a variety of etiologic factors abundantly present in HIV infection goes up every year [1].

A separate subject for fundamental and applied research and developing the unified optimal clinical diagnostic algorithms is an issue of HIV-associated neurocognitive disorders (NCDs) that, according to the literature data, may be found in  $\frac{2}{3}$  of patients without CNS organic lesions [2].

Our long-term interdisciplinary study that included the assessment of over 200 patients allows us to conclude that 60–80% of patients have impaired cognitive abilities such as memory, attention and intelligence already at the early stages of the infectious process despite the immunological and virological stability.

In patients with severe HIV infection recrudescence is reported as immunosuppression and viral activity become more profound. Collating clinical

and laboratory as well as electrophysiology and neuroimaging studies allowed to reveal the leading role in NCDs of the altered energy structural and functional network of the brain comprising the brainstem reticular formation, nonspecific structures of the midbrain, diencephalic compartments, limbic system, mediobasal parts of the frontal and temporal lobes of the cerebral cortex. As a result the regulation of brain activation gets disrupted ('cortical tone' needed to perform any mental activity, the level of consciousness); the local selective activation processes required for implementing higher mental functions become compromised [2–4].

In the setting of HIV infection, an early involvement of such structures as the cingulate gyrus, medial temporal lobe including the hippocampal region, and putamen may be explained by the proximity of giant circumventricular organs that have the region of permeable capillaries in the lateral ventricles most susceptible to the penetration of HIV viral particles and HIV-infected CD4 lymphocytes.

The results provided by the fundamental research make us hopeful for further improvement of diagnostics, early detection of CNS lesions in HIV infection by virtue of using efficient algorithms and methodological approaches [2–5].

### Impairment of the gastrointestinal tract organs

The abnormalities are most frequently (85.5%) represented by chronic gastritis, cholecystitis and cholelithiasis, pancreatitis as well as peptic ulcer disease in the stomach and duodenum. No doubt that a vast majority of patients are diagnosed with

Table 1

Brain impairments as a cause of death in patients with HIV infection

Leading causes of death	Abs	%
Impairment of the brain of various etiologies	45	17.0
Disseminated tuberculosis	24	9.0
Cerebral toxoplasmosis	18	6.8
Cryptococcal meningoencephalitis	18	6.8
Herpetic meningoencephalitis	1	0.4
In total	106	40.0

interpretation and is subject to analyzing and formalizing;

- the subjective evaluation of comorbidities with consideration of immune status and viral activity connected by a mathematical relation allows the integral assessment of a patient's condition with consideration the concurrent and secondary diseases (comorbidities) providing the proofs of the efficacy of given therapy.

## Conclusion

After one-and-a-half decades since the first wave of the HIV epidemic, the clinical manifestations of HIV disease in PLHIV have changed significantly. Initial comorbidity — HIV/drug abuse got complemented by new categories; a large group of patients with multiple morbidity (tuberculosis, viral hepatitis, secondary and concurrent infections, somatic and psychiatric and neurological disorders) has been revealed. During this period, the epidemic has embarked on a new stage to become the epidemic of comorbid and severe forms of HIV infection accompanied by the sustained high mortality despite ART.

Identification of a high proportion of patients with comorbidities requires the new approaches to elaboration of health and social care for patients with HIV infection as well as expanding pharmaceutical coverage of outpatients to treat their comorbid conditions. It also requires a qualitatively new type of training and involvement in the service delivery of allied professionals in addition to infectionists.

The suggested method of integral assessment of the severity of patients suffering from HIV infection and various concurrent illnesses and pathologic conditions that is available and easy to use in real clinical practice will improve forecasting of both the course and outcome of the disease. It will significantly affect the nature of diagnostic and therapeutic procedures.

The reserch was supported by the Russian Foundation for Basic Research in the framework of scientific project No. 17-54-30014.

## Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to their colleagues and staff who contributed to this multiyear research.

## References

1. Belyakov NA, Trofimova TN, Rassokhin VV. Diagnostics and mechanisms of the damage of the central nervous system in HIV-infection. *Med Acad J*. 2012;12(2):56-67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/MAJ12256-67>.
2. Trofimova TN, Belyakov NA, Rassokhin VV. Radiology and HIV infection. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2017. 352 p. (In Russ.)
3. Gajsina AF, Magonov EP, Gromova EA, et al. Pathological Mechanisms of Hiv-Associated Neurocognitive Frustration. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2016;(2):6-21. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2016-2-6-21>.
4. Belyakov NA. Golovnoy mozg kak mishen' dlya VICH. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2011. 48 p. (In Russ.)
5. Khalezova NB, Neznanov NG, Belyakov NA. HIV infection and mental disorders: modern view of the problem. *Med Acad J*. 2014;14(3):14-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/MAJ14314-32>.
6. Belyakov NA. HIV infection — Medicine. Saint Petersburg; 2011. 656 p. (In Russ.)
7. HIV 2015/16. Ed. by C. Hoffman, J.K. Rockstroh. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2015.
8. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S33-42. <https://doi.org/10.1093/cid/cis367>.
9. Belyakov NA, Rassokhin VV. Comorbid conditions in HIV infection. Part 3. Diseases of organs and systems. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2019. 220 p. (In Russ.)
10. Belyakov NA, Rassokhin VV, Trofimova TN, et al. Advanced and comorbid HIV cases in Russia. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorder*. 2016;8(3):9-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-3-9-25>.
11. Rassokhin VV, Belyakov NA, Rozental VV, et al. Secondary and somatic diseases in HIV patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorder*. 2014;6(1):7-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2014-6-1-7-18>.
12. Dandachi D, Hassan M, Kaseb A, et al. Hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma as a second primary malignancy: exposing an overlooked presentation of liver cancer. *J Hepatocell Carcinoma*. 2018;5:81-86. <https://doi.org/10.2147/JHC.S164568>.
13. Belyakov NA, Rassokhin VV. Comorbid conditions in HIV infection. Part 1 Basis of the problem. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2018. 184 p. (In Russ.)
14. Rihana N, Nanjappa S, Sullivan C, et al. Malignancy trends in HIV-infected patients over the past 10 years in a single-center retrospective observational study in the United States. *Cancer Control*. 2018;25(1):1073274818797955. <https://doi.org/10.1177/1073274818797955>.
15. Nekrasova AV, Leonova ON, Stepanova YV, Rassokhin VV. Characteristics of tumor development in HIV patients in Saint Petersburg. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2016;8(1):31-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2016-8-1-31-41>.
16. Goehringer F, Bonnet F, Salmon D, et al. Causes of death in HIV-infected individuals with immunovirologic success in a national prospective survey. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2017;33(2):187-193. <https://doi.org/10.1089/AID.2016.0222>.

17. 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>.
18. Belyakov NA, Rassokhin VV. Comorbid conditions in HIV infection. Part 2. Secondary and concomitant infections. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2019. 252 p. (In Russ.)
19. Borodulina EA, Tsygankov IL, Borodulin BE, et al. Drug addiction, HIV infection, tuberculosis. Features of multicomorbidity in modern conditions. *Bulletin of contemporary clinical medicine*. 2014;7(4):18-22.
20. Onischenko GG. HIV infection: a challenge to humanity. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2009;1(1):5-9. (In Russ.)
21. Rassokhin VV, Buzunova SA, Vrackikh TV, et al. The problem of senescence and debilitation of HIV patients. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2015;7(1):7-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2015-7-1-7-15>.
22. Bobkova MR. Lekarstvennaya ustoychivost' VICH. Moscow: Chelovek; 2014. 288 p. (In Russ.)
23. Bulekov IS, Samarina AV. Specificities of care provision to HIV infected pregnant drug-abusing women. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2012;4(1):31-41. (In Russ.)
24. VICH-infektsiya i tsentral'naya nervnaya sistema. Meditsinskiy tematicheskiy arkhiv. Ed. by N.A. Belyakov, T.N. Trofimova, V.V. Rassokhin. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center; 2013. 122 p. (In Russ.)
25. Tursunov RA. Coinfection with HIV and parenteral viral hepatitis in drug addicts. *Vestnik Avitsenny*. 2012;(2):182-189. (In Russ.)
26. Patent RUS No. 2454941/10.07.2012. Simovanyan EM, Denisenko VB. Sposob prognozirovaniya varianta techeniya VICH-infektsii u detey. (In Russ.)
27. Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risk adjustment in critical care research. *J Crit Care*. 2005;20(1):12-19.
28. Belyakov NA, Rassokhin VV, Leonova ON, et al. An Integral Estimate of the Severity of Hiv Infection in Patients with Comorbidities. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017;9(3):47-53. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-3-47-53>.

#### Information about the authors / Сведения об авторах

**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.

**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 ФГБОУ 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.

**Ольга Николаевна Леонова** — канд. мед. наук, доцент кафедры социально значимых инфекций ФГБОУ 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 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: kathrine.boeva@gmail.com.



*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.

*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.

*Ralph J. DiClemente* — MD, PhD, Professor, Chair of the Department of Social and Behavioral Sciences; Professor, Department of Epidemiology College of Global Public Health New York University, New York, USA

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

*Николай Алексеевич Беляков* — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой социально значимых инфекций ФГБОУ 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.

*Ральф Джозеф ДиКлементе* — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой социальных и поведенческих наук; профессор кафедры эпидемиологии Колледжа глобального общественного здравоохранения Нью-Йоркского университета, Нью-Йорк, США

✉ **Corresponding author / Контактное лицо**

*Ekaterina V. Boeva / Екатерина Валериевна Боева*  
E-mail: kathrine.boeva@gmail.com

УДК [615.9 : 547.56 : 614.3.083.75]  
<https://doi.org/10.17816/MAJ19117-28>

## СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДИОКСИНОВ И ИХ САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ

Г.А. Софронов<sup>1,2</sup>, В.Р. Рембовский<sup>3</sup>, А.С. Радилов<sup>3</sup>, Л.А. Могилenkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГУП НИИ «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область

Для цитирования: Софронов Г.А., Рембовский В.Р., Радилов А.С., Могилenkova Л.А. Современные взгляды на механизм токсического действия диоксинов и их санитарно-гигиеническое нормирование // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 17–28. <https://doi.org/10.17816/MAJ19117-28>

Поступила: 06.12.2018

Одобрена: 15.01.2019

Принята: 28.02.2019

**Цель исследования** — оценка генетических и эпигенетических факторов предрасположенности к диоксиновой болезни для обоснования механизма ее развития и проведения биомониторинга.

**Материал и методы.** Проведен поиск полиморфизмов генов и эпигеномных модификаций ДНК человека, обуславливающих снижение защитных механизмов при контакте с диоксинами.

**Результаты.** На чувствительность к диоксинам могут влиять полиморфизмы генов-мишеней, эпигенетические модификации, особенности негеномного трансгенерационного наследования. Изменение экспрессии генов может происходить вследствие прямого взаимодействия диоксинов с рецептором AhR и по механизму каскадной регуляции через цепочку взаимодействующих генов. Лиц, контактирующих с диоксинами, помимо общепринятых методов, следует обследовать с использованием генетических показателей индивидуальной предрасположенности к их действию (полиморфизмы генов *AhR*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *GST*, *UGT*, хромосомные аберрации). Необходимы апробация методов обнаружения мутаций генов *MTHFR*, цитокинов, онкогенов, показателей эпигенетических нарушений, продолжение поиска новых маркеров экспозиции (метаболитов, аддуктов диоксинов в биосубстратах), чувствительности (гено- и фенотипа), а также тестов на обнаружение труднодиагностируемых донозологических изменений и ранних проявлений отдаленных последствий влияния диоксинов на организм человека, особенно низкоуровневого воздействия.

**Заключение.** Диоксины оказывают модифицирующее влияние на фено- и генотип пораженных ими людей и потомство. Целесообразен поиск, разработка и внедрение методов молекулярной диагностики (в том числе генетических, эпигенетических) для выявления их действия на здоровье людей, гигиенического нормирования.

**Ключевые слова:** диоксины; окружающая среда; здоровье; индивидуальная чувствительность; гены полиморфизма; эпигенетические факторы.

## MODERN VIEWS ON THE MECHANISM OF THE TOXIC ACTION OF DIOXINS AND THEIR HYGIENIC RATIONING

G.A. Sofronov<sup>1,2</sup>, V.R. Rembovskiy<sup>3</sup>, A.S. Radilov<sup>3</sup>, L.A. Mogilenkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

<sup>3</sup> Scientific Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology FMBA Russia, Leningrad Region, Russia

For citation: Sofronov GA, Rembovskiy VR, Radilov AS, Mogilenkova LA. Modern views on the mechanism of the toxic action of dioxins and their hygienic rationing. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):17-28. <https://doi.org/10.17816/MAJ19117-28>

Received: December 6, 2018

Revised: January 15, 2019

Accepted: February 28, 2019

**Objective:** to assess the genetic and epigenetic predisposing factors for dioxin disease in order to substantiate the mechanism of its development and biomonitoring.

**Material and methods.** Search was made for polymorphisms of human genes and human epigenome causing reduction of human defense mechanisms in contact with dioxins.

**Results.** The sensitivity to dioxins may be influenced by target gene polymorphisms, epigenetic modifications, features of non-genomic transgenerational inheritance. Changes in gene expression can occur due to the direct interaction of dioxins with the AhR receptor and the mechanism of cascade regulation through the chain of interacting

### Список сокращений

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ТХДД — тетрахлордibenзодииоксин; ДСД — допустимая суточная доза; ДСП — допустимое суточное потребление.

genes. Along with conventional methods, examination of persons in contact with them, it is advisable to use genetic indicators of individual predisposition to their action (polymorphisms of *AhR*, *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *GST*, and *UGT* genes, chromosomal aberrations).

Testing methods for detecting mutations in *MTHFR* genes, cytokines, oncogenes, epigenetic markers of damage, proceeding with search for new markers of exposure (metabolites, dioxins adducts in biological substrates) and sensitivity (geno- and phenotype), as well as detecting difficultly diagnosed prenosological changes and early manifestations of long-term effects of dioxins on the human body, especially low-level exposure, are required.

**Conclusion.** Dioxins have a modifying effect on the pheno- and genotype of affected people and future generations. It is advisable to search for, develop, and implement molecular diagnostic methods (including genetic and epigenetic) to identify their effects on human health.

**Keywords:** dioxins; environment; health; individual sensitivity; gene polymorphisms; epigenetic factors.

## Введение

Начиная со второй половины XX в. реальная угроза жизни и вред здоровью людей связаны с широким распространением стойких органических загрязнителей окружающей среды — обширной группы высокотоксичных полигалогенированных ароматических соединений, к которым относятся полихлордифенилопарадиоксины, полихлордифенилодифуры, полихлордифенилы, имеющие общее название диоксины, не совсем обусловленные элементами структуры [1–8]. Они образуются в результате производства пестицидов, гербицидов, деятельности мусоросжигающих заводов, функционирования объектов деревообрабатывающей, химической, нефтехимической промышленности, хлорирования воды в бассейнах и др. Особенно опасны аварийные ситуации, связанные с пожарами. В более 90 % случаев влияние диоксинов на людей происходит через пищевые продукты (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)).

В последние годы накапливаются новые сведения о роли диоксинов [9–16]. В связи с вышесказанным представляется перспективным индивидуальный биомониторинг диоксинов, что и определило цель настоящей работы.

## Материал и методы

Обобщены экспериментальные сведения и результаты клинико-эпидемиологических исследований воздействия диоксинов на экспрессию генов, регулирующих процессы биотрансформации, антиокислительной, иммунной и других систем. Проведен поиск полиморфизмов генов и эпигенома человека, обуславливающих снижение защитных механизмов человека при контакте с диоксинами.

## Результаты

Суперэкоотоксиканты диоксины могут выступать источником экологического бедствия (Индокитай, Севезо (Италия) и др.) [2, 4, 5]. Они быстро поглощаются растениями, сорби-

руются почвой и различными материалами, не разлагаются в окружающей среде в течение десятков лет. Особую опасность для человека и окружающей среды представляют тетра-, пента-, гекса-, гепта- и октозамещенные диоксины. Наибольшей биологической активностью обладает 2,3,7,8-тетрахлордифенилодиоксин (ТХДД), который относится к безусловным канцерогенам для человека (1-я группа по классификации Международного агентства по изучению рака (МАИР)).

Диоксины — гормоноподобные токсиканты, универсальные клеточные (политропные) яды, поражающие все органы и системы организма [1, 3–6, 8, 9, 15, 17–30]. Они медленно выводятся из организма [9]: период полувыведения — 10 и более лет. Латентный период интоксикации длится от нескольких недель до нескольких лет. Диоксины оказывают общетоксическое действие, обладают цитотоксическим эффектом, нарушают деятельность эндокринной системы (половых гормонов, гормонов щитовидной, поджелудочной желез, гипоталамо-гипофизарной регуляции и др.); препятствуют развитию плода (врожденные аномалии), провоцируют болезни кожи (хлоракне), крови (анемия) и кроветворной системы (цитопения), увеличивают биологический возраст, повышают восприимчивость организма к инфекциям (в том числе к диоксинчувствительным вирусам), вызывают отдаленные эффекты, связанные с иммунодепрессивными, мутагенными, тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами.

Общая токсичность диоксинов обусловлена их прямым действием. Тяжелые клинические проявления или летальные случаи от острого воздействия диоксинов не описаны, опасность представляют отсроченные эффекты [1]. Отмечено хроническое действие малых доз [2, 5, 17, 28], которое характеризуется выраженным сверхкумулятивным эффектом [5]. В отдаленном периоде наблюдаются сосудистые поражения центральной нервной системы и сердца, хронический гастрит, язвенная

Благодаря современным исследованиям токсичности диоксинов открываются перспективы для дальнейшего углубленного изучения механизмов их эффектов (оценка экспрессионного профиля генов, кодирующих ферменты биотрансформации, метаболизма, антиокислительной системы, онкобелки и т. д., проведение транскриптомного и метаболомного анализа), улучшения индивидуализированной профилактики, диагностики и генотип-специфической терапии клинических проявлений интоксикации и предотвращения отдаленных последствий.

Однако до сих пор вызывает трудности выявление модификаций эпигенома у людей под воздействием диоксинов, так как в начале контакта с ними эпигенетические изменения незначительны, но при длительном воздействии они усиливаются. Накопление соответствующих мРНК в клетках и стимулирование в биологических мишенях *CYP1A1* и других гемопротеинов особенно опасно для развивающихся организмов.

Установление порогового уровня в группах населения (этнос, популяция, возраст, пол, индивидуум) эпигенетических изменений и их комбинаций, участвующих в запуске патологического процесса при действии диоксинов, важно для обоснования «нормы» эпигенетического кода в этих группах, необходимого для своевременной профилактики и терапии нарушений, вызванных экспрессией генов, которые могут восстанавливаться.

Внедрение методов молекулярной диагностики с использованием компьютерных технологий обработки данных будет способствовать выявлению ранних и отдаленных проявлений у лиц, подвергающихся действию диоксинов (генетических, эпигенетических, гормональных, иммунных, репродуктивных изменений, канцерогенеза, преждевременного старения и др.). В связи с этим необходим поиск новых методов определения маркеров воздействия диоксинов (содержание их и аддуктов с альбумином в биосубстратах), наследственной предрасположенности и эффектов (включая омиксные маркеры), которые отражают молекулярные механизмы донозологических и клинических проявлений, особенно отдаленных последствий низкоуровневого воздействия.

В рамках федеральной целевой программы «Защита окружающей среды и населения Российской Федерации от диоксинов и диоксиноподобных токсикантов» целесообразно проведение исследований по следующим направлениям:

— изучение механизма и последствий действия субтоксичных доз диоксинов на процессы,

запускаемые ферментными системами экзогенного и эндогенного метаболизма;

- разработка методологии определения биомаркеров экспозиции, чувствительности/резистентности и эффектов для установления индивидуальных (групповых) нормативов с применением методов биомониторинга, биотестирования, клеточных культур (лимфоцитов), технологий персонифицированной медицины с учетом генотипа и эпигенома основных групп населения (популяция, этнос и т. д.);
- формирование банка биоматериалов персонала химических объектов и населения, подвергающихся возможности воздействия диоксинов, с целью усовершенствования индивидуальной диагностики и накопления фактов проявления эффектов в течение жизни, воздействия на потомство, тактики лечения пострадавших;
- разработка высокочувствительных и специфических методов определения содержания диоксинов в объектах окружающей среды и в биосредах;
- совершенствование гигиенического нормирования диоксинов с учетом индивидуальной восприимчивости к ним.

Лицам с наличием маркеров предрасположенности к специфическим для диоксинов нарушениям органов (систем) целесообразно рекомендовать работу без профессиональной нагрузки этими суперэкоксикантами.

## Литература

1. Федоров Л.А. Диоксины как экологическая опасность: ретроспектива и перспективы. — М., 1993. — 266 с. [Fedorov LA. Dioksiny kak ekologicheskaya opasnost': retrospektiva i perspektivy. Moscow; 1993. 266 p. (In Russ.)]
2. Диоксины — супертоксианты XXI века. Медико-биологические проблемы. Информационный выпуск № 4 / Под ред. Ю.М. Арского. — М.: ВИНТИ, 1998. — 111 с. [Dioksiny — supertoksikanty XXI veka. Mediko-biologicheskie problemy. Informatsionnyy vypusk No. 4. Ed. by Y.M. Arskiy. Moscow: VINITI; 1998. 111 p. (In Russ.)]
3. Киселев А.В., Худoley В.В. Отравленные города. — М.: Greenpeace, 1997. [Kiselev AV, Khudoley VV. Otravlenneye goroda. Moscow: Greenpeace; 1997. (In Russ.)]
4. crowngold.narod.ru [интернет]. Милош В.В. Диоксины и их потенциальная опасность в экосистеме «человек — окружающая среда» [доступ от 24.04.2019]. Доступно по ссылке: crowngold.narod.ru/articles/dioxini.htm. [crowngold.narod.ru [Internet]. Milosh VV. Dioksiny i ikh potentsial'naya opasnost' v ekosisteme "chelovek — okruzhayushchaya sreda" [cited 2019 Apr 24]. Available from: crowngold.narod.ru/articles/dioxini.htm. (In Russ.)]

5. Рембовский В.Р., Кречетов С.П., Геращенко В.М. Патобиохимический механизм токсического действия 2,3,7,8 тетрахлордibenзо-п-диоксина (ТХДД) // Доклады Академии военных наук. Серия «Прикладные проблемы уничтожения запасов химического оружия и военной экологии». – 2000. – № 6. – С. 149–162. [Rembovskiy VR, Krechetov SP, Gerashchenko VM. Patobiokhimicheskiy mekhanizm toksicheskogo deystviya 2,3,7,8 tetrakhlordibenzo-p-dioksina (TkhDD). *Doklady Akademii voennykh nauk. Seriya "Prikladnye problemy unichtozheniya zapasov khimicheskogo oruzhiya i voennoy ekologii"*. 2000;(6):149-162. (In Russ.)]
6. Ревич Б.А., Шелепчиков А.А. Здоровье населения и загрязнение окружающей среды стойкими органическими загрязнителями // Гигиена и санитария. – 2008. – № 4. – С. 26–32. [Revich BA, Shelepchikov AA. Zdorov'e naseleniya i zagryaznenie okruzhayushchey sredy stoykimi organicheskimi zagryaznitelyami. *Gig Sanit*. 2008;(4):26-32. (In Russ.)]
7. Сергеев О.В., Ревич Б.А., Зейлерт В.Ю., Хаузер Р. 10-летний опыт эпидемиологических исследований в Чапаяевске, население которого испытывает диоксиновое воздействие в течение 40 лет // Материалы 2-й Всероссийской конференции по проблемам диоксинов. – Уфа, 2004. – С. 263–265. [Sergeev OV, Revich BA, Zeilert VYu, Hauser R. 10 years of experience in epidemiological studies in Chapayevsk, whose population has been exposed to dioxin exposure for 40 years // Proceedings of the 2<sup>nd</sup> All-Russian Conference on dioxin problems. Ufa, 2004: 263-265. (In Russ.)]
8. Голиков С.Н., Румак В.С., Сафронов Г.А., Умнова Н.В. Отдаленные эколого-генетические последствия воздействия диоксинсодержащих экотоксикантов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 1998. – № 1. – С. 42–50. [Golikov SN, Rumak VS, Safronov GA, Umnova NV. Otdalennyye ekologo-geneticheskiye posledstviya vozdeystviya dioksinosoderzhashchikh ekotoksikantov. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 1998;(1):42-50. (In Russ.)]
9. Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А., и др. Молекулярные и клеточные аспекты токсичности диоксинов // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2014. – Т. 69. – № 3–4. – С. 77–84. [Rumak VS, Umnova NV, Sofronov GA, et al. Molecular and cellular aspects of dioxin toxicity. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2014;69(3-4):77-84. (In Russ.)]
10. McLachlan MS. Bioaccumulation of hydrophobic chemicals in agricultural food chains. *Environ Sci Technol*. 1996;30(1):252-259. <https://doi.org/10.1021/es9502738>.
11. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. – СПб.: Интермедика, 2000. – 272 с. [Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, Aseev MV. Genom cheloveka i geny "predrasplozhennosti". *Vvedenie v prediktivnyuyu meditsinu*. Saint Petersburg: Intermedika; 2000. 272 p. (In Russ.)]
12. Черняк Ю.И., Шелепчиков А.А., Грассман Д.А. Модификация диоксин-сигнального пути у высокоэкспонированных пожарных // Acta biomedica scientifica. – 2007. – № 2. – С. 65–71. [Chernyak YI, Shelepchikov AA, Grassman DA. Modification of the dioxin signaling pathway in highly exposed firefighters. *Acta biomedica scientifica*. 2007;(2):65-71. (In Russ.)]
13. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Процессы детоксикации при воздействии химических веществ на организм. – СПб.: Изд-во Политехнического университета, 2017. – 383 с. [Rembovskiy VR, Mogilenkova LA. Protsessy detoksikatsii pri vozdeystvii khimicheskikh veshchestv na organizm. Saint Petersburg: Izdatelstvo Politekhnicheskogo universiteta; 2017. 383 p. (In Russ.)]
14. Паткин Е.Л., Софронов Г.А. Эпигенетика популяций, экотоксикогенетика и болезни человека // Экологическая генетика. – 2012. – Т. 10. – № 4. – С. 14–28. [Patkin EL, Sofronov GA. Population epigenetics, ecotoxicology and human diseases. *Ekol Genet*. 2012;10(4):14-28. (In Russ.)]
15. Шалгинских Н.А., Карпеченко Н.Ю., Оглоблина А.М., и др. Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов в химическом канцерогенезе // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2014. – № 3. – С. 46–64. [Shalginiskikh NA, Karpechenko NY, Ogloblina AM, et al. Epigenetic regulation of gene expression in chemical carcinogenesis. *Problems of biological, medical, and pharmaceutical chemistry*. 2014;(3):46-64. (In Russ.)]
16. Шапошников М.В., Плюсина Е.Н., Плюсин С.Н., и др. Анализ экспрессии генов как метод детектирования малых доз ионизирующих излучений, формальдегида и диоксинов // Теоретическая и прикладная экология. – 2013. – № 2. – С. 25–33. [Shaposhnikov MV, Plyusina EN, Plyusin SN, et al. Analysis of gene expression as a method of detecting ionizing radiation, formaldehyde and dioxins low doses. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*. 2013;(2):25-33. (In Russ.)]
17. Башарова Г.Р., Карамова Л.М. Диоксины и здоровье // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 4. – С. 58–63. [Basharova GR, Karamova LM. Dioxins and health. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015;(4):58-63. (In Russ.)]
18. Епифанцев А.В. Диоксины и здоровье населения // Современные проблемы токсикологии. – 2006. – № 1. – С. 14–26. [Epifantsev AV. Dioksiny i zdorov'e naseleniya. *Modern problems of toxicology*. 2006;(1):14-26. (In Russ.)]
19. Никитин А.И. Гормоноподобные загрязнители биосферы и их влияние на репродуктивную функцию человека // Экология человека. – 2006. – № 2. – С. 17–23. [Nikitin AI. Hormone-like xenobiotics and their role in pathology of human reproductive function. *Ecology, human*. 2006;(1):14-26. (In Russ.)]
20. Черняк Ю.И., Грассман Д.А., Шелепчиков А.А. Маркеры воздействия и эффекта диоксинов у пожарных, участвовавших в ликвидации пожара на АО «Иркутсккабель» //

- Медицина труда и промышленная экология. – 2005. – № 12. – С. 41–46. [Chernyak YI, Grassman DA, Shelepchikov AA. Markers of impact and effects of dioxines in firemen who participated in fire extinguishing at "Irkutskcabel" plant. *Med Tr Prom Ekol.* 2005;(12):41-46. (In Russ.)]
21. Цырлов И.Б. Хлорированные диоксины: биологические и медицинские аспекты. Аналитический обзор. – Новосибирск, 1990. – 203 с. [Tsyrllov IB. Khlorirovannyye dioksiny: biologicheskie i meditsinskie aspekty. Analiticheskiy obzor. Novosibirsk; 1990. 203 p. (In Russ.)]
  22. Румак В.С., Умнова Н.В., Софронов Г.А., Павлов Д.С. Молекулярная токсикология диоксинов. – СПб.: Наука, 2013. – 63 с. [Rumak VS, Umnova NV, Sofronov GA, Pavlov DS. Molekulyarnaya toksikologiya dioksinov. Saint Petersburg: Nauka; 2013. 63 p. (In Russ.)]
  23. Галимов Ш.Н., Абдуллина А.З., Кидрасова Р.С., Галимова Э.Ф. Содержание диоксинов и состояние системы глутатиона в эякуляте при мужском бесплодии // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94. – № 5. – С. 658–661. [Galimov SN, Abdullina AZ, Kidrasova RS, Galimova EF. Level of dioxins and glutathione system status in semen of male patients with infertility. *Kazan Med Zh.* 2013;94(5):658-661. (In Russ.)]
  24. Галимов Ш.Н., Валеева Х.Г., Камиллов Ф.Х., и др. Репродуктивное здоровье мужчины как индикатор экологического неблагополучия // Лечение бесплодия: нерешенные проблемы. Сборник научных трудов VII конференции Российской ассоциации репродукции человека. – Саратов, 2001. – С. 15–16. [Galimov SN, Valeeva XG, Kamilov FK, et al. Reproaktivnoye zdorov'ye muzhchiny kak indikator ekologicheskogo neblagopoluchiya. In: Lechenie besplodiya: nereshennyye problemy. Sbornik nauchnykh trudov VII konferentsii Rossiyskoy assotsiatsii reproduktivnoy cheloveka. Saratov; 2001. P. 15-16. (In Russ.)]
  25. Колесов В.Г., Бодиенкова Г.М., Бенеманский В.В., и др. Диагностика и медицинская реабилитация в отдаленном периоде профессиональной нейротоксикации у пожарных: Пособие для врачей. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2004. – 36 с. [Kolesov VG, Bodienkova GM, Benemanskiy VV, et al. Diagnostika i meditsinskaya reabilitatsiya v otdalennom periode professional'noy neyrointoksikatsii u pozharnykh. Posobie dlya vrachey. Irkutsk: RIO IGIUVa; 2004. 36 p. (In Russ.)]
  26. Карамова Л.М., Башарова Г.Р. Диоксины и онкопатология // Уральский медицинский журнал. – 2008. – № 11. – С. 63–65. [Karamova LM, Basharova GR. Dioksiny i onkopatologiya. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2008;(11):63-65. (In Russ.)]
  27. Будников Г.К. Диоксины и родственные соединения как экотоксиканты // Соросовский образовательный журнал. – 1997. – Т. 3. – № 26. – С. 38–44. [Budnikov GK. Dioksiny i rodstvennyye soedineniya kak ekotoksikanty. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal.* 1997;3(26):38-44. (In Russ.)]
  28. Софронов Г.А., Румак В.С., Умнова Н.В., и др. Возможные риски хронического воздействия малых доз диоксинов для здоровья населения: к методологии выявления токсических эффектов // Медицинский академический журнал. – 2016. – № 3. – С. 7–18. [Sofronov GA, Rumak VS, Umnova NV, et al. Chronicle exposure to low concentrations of dioxins and possible risks for human health: some aspects of toxic effects revealing. *Med Acad J.* 2016;(3):7-18. (In Russ.)]
  29. Smart J, Daly AK. Variation in induced CYP1A1 levels: relationship to CYP1A1, Ah receptor and GSTM1 polymorphisms. *Pharmacogenetics.* 2000;10(1):11-24.
  30. Vogel CF, Sciuillo E, Matsumura F. Involvement of RelB in aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of chemokines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;363(3):722-726. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.09.032>.
  31. Whitlock JP, Jr. Induction of cytochrome P4501A1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:103-125. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.39.1.103>.
  32. Boutros PC, Moffat ID, Franc MA, et al. Dioxin-responsive AHRE-II gene battery: identification by phylogenetic footprinting. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;321(3):707-715. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.06.177>.
  33. Bobilev I, Novik V, Levi I, et al. The Nrf2 transcription factor is a positive regulator of myeloid differentiation of acute myeloid leukemia cells. *Cancer Biol Ther.* 2011;11(3):317-329. <https://doi.org/10.4161/cbt.11.3.14098>.
  34. Зенков Н.К., Колпаков А.Р., Меньщикова Е.Б. Редокс-чувствительная система Keap1/Nrf2/ARE как фармакологическая мишень при сердечно-сосудистой патологии // Сибирский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 35. – № 5. – С. 5–25. [Zenkov NK, Kolpakov AR, Men'shchikova EB. Keap1/Nrf2/ARE redox-sensitive system as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Siberian scientific medical journal.* 2015;35(5):5-25. (In Russ.)]
  35. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci.* 1999;20(8):342-349. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(99\)01363-2](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(99)01363-2).
  36. Ощепков Д.Ю., Кашина Е.В., Антонцева Е.В., и др. Динамика экспрессии цитокина IL-12 в макрофагах человека после их обработки диоксином // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18. – № 2. – С. 354–362. [Oshchepkov DY, Kashina EV, Antontseva EV, et al. Dynamics of il12 cytokine expression in human macrophages after treatment with dioxin. *Vavilovskii Zhurnal Genet Seleksii.* 2014;18(2):354-362. (In Russ.)]
  37. Nebert DW, Puga A, Vasiliov V. Role of the Ah receptor and the dioxin-inducible [Ah] Y gene battery in toxicity, cancer, and signal transduction. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;685:624-640. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb35928.x>.
  38. Булгакова И.В. Вовлеченность полиморфизма генов сигнального каскада арилкарбонного рецептора и биотрансформации ксенобиотиков в развитии гипертонической болезни и ее осложнений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Белгород, 2014. [Bulgakova IV. Vovlechenost' polimorfizma genov signal'nogo kaskada arilkarbono-

- vogo retseptora i biotransformatsii ksenobiotikov v razvitiu gipertonicheskoj bolezni i ee oslozhnennyj. [dissertation] Belgorod; 2014. (In Russ.)]
39. Дмитриева А.И., Серебрякова В.А., Кузнецова И.А., и др. Особенности распределения полиморфных вариантов генов *Bax G248A* и *Bcl-2 C938A* у больных раком легкого с разными клиническими характеристиками опухолевого процесса // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2015. — Т. 26. — № 2. — С. 45–48. [Dmitrieva AI, Serebryakova VA, Kuznetsova IA, et al. Distribution peculiarities of polymorphic variants of *baxg248a* and *bcl-2 c938a* genes among patients with lung cancer and different clinical features of the tumor process. *Herald of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS*. 2015;26(2):45-48. (In Russ.)]
  40. Коломиец А.Ф. Полихлорполициклические ксенобиотики // Успехи химии. — 1991. — Т. 60. — № 3. — С. 536–544. [Kolomiets AF. Polikhlorpolitsiklicheskie ksenobiotiki. *Usp Khim*. 1991;60(3):536-544. (In Russ.)]
  41. Ярош С.Л. Роль генов ферментов биотрансформации ксенобiotиков в формировании предрасположенности к мужскому бесплодию: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. [Yarosh SL. Rol' genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov v formirovanii predrasplozhennosti k muzhskomu besplodiyu. [dissertation] Moscow; 2010. (In Russ.)]
  42. Furman DP, Oshchepkova EA, Oshchepkov DY, et al. Promoters of the genes encoding the transcription factors regulating the cytokine gene expression in macrophages contain putative binding sites for aryl hydrocarbon receptor. *Comput Biol Chem*. 2009;33(6):465-468. <https://doi.org/10.1016/j.combiolchem.2009.10.004>.
  43. Yoo CG, Lee S, Lee CT, et al. Anti-Inflammatory effect of heat shock protein induction is related to stabilization of I B through preventing I B kinase activation in respiratory epithelial cells. *J Immunol*. 2000;164(10):5416-5423. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.10.5416>.
  44. Омельчук С.Т., Великая Н.В., Залесский В.Н. Механизмы детоксикации ксенобiotиков: поддержка баланса детоксикации компонентами продуктов питания растительного происхождения // Проблемы харчування. — 2015. — № 1. — С. 23–37. [Omel'chuk ST, Velikaya NV, Zalesskiy VN. Mekhanizmy detoksikatsii ksenobiotikov: podderzhka balansu detoksikatsii komponentami produktov pitaniya rastitel'nogo proiskhozhdeniya. *Problemi kharchuvannya*. 2015;(1):23-37. (In Russ.)]
  45. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин // Трудный пациент. — 2013. — Т. 11. — № 8-9. — С. 26–31. [Shikh EV, Makhova AA. Benefits of folate status correction using metafolin-contained vitamin-mineral complex. *Trudnyu patsient*. 2013;11(8-9):26-31. (In Russ.)]
  46. Астафьева Л.С. Предельно допустимые концентрации диоксинов в природных объектах и пищевых продуктах. — М.: Экологическая химия, 2006. [Astaf'eva LS. Predel'no dopustimye kontsentratsii dioksinov v prirodnykh ob'ektakh i pishchevykh produktakh. Moscow: Ekologicheskaya khimiya; 2006. (In Russ.)]
  47. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, et al. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*. 1996;6(1):1-42.

### Сведения об авторах / Information about the authors

**Генрих Александрович Софронов** — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», заведующий лабораторией лекарственной и экологической токсикологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: gasofronov@mail.ru.

**Владимир Романович Рембовский** — д-р мед. наук, профессор, научный руководитель ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область. E-mail: niigpech@rihophe.ru.

**Андрей Станиславович Радилев** — д-р мед. наук, профессор, и.о. директора ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, Ленинградская область. E-mail: radilov@rihophe.ru.

**Genrikh A. Sofronov** — MD, PhD, Professor Academician of the Russian Academy of Science, Head for Science Institute of Experimental Medicine, Head of Laboratory Medicamental and Ecological Toxicology S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gasofronov@mail.ru.

**Vladimir R. Rembovskiy** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise under Federal Medical Biological Agency, Leningrad Region, Russia. E-mail: niigpech@rihophe.ru.

**Andrey S. Radilov** — Doctor of Medical Sciences, Professor, Acting Director, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise under Federal Medical Biological Agency, Leningrad Region, Russia. E-mail: radilov@rihophe.ru.

*Любовь Абрамовна Могилenkova* — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, Ленинградская область. E-mail: gpech@fmbamail.ru; matveeva@fmbamail.ru.

*Lyubov A. Mogilenkova* — Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise under Federal Medical Biological Agency, Leningrad Region, Russia. E-mail: gpech@fmbamail.ru; matveeva@fmbamail.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

*Любовь Абрамовна Могилenkova* / *Lyubov A. Mogilenkova*  
E-mail: matveeva@rihophe.ru



УДК 616.711.9

<https://doi.org/10.17816/MAJ19129-34>

## МИНИ-ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДИКИ ЛЕЧЕНИЯ КОМПРЕССИОННЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ МИЕЛОМНОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР)

А.А. Нагайцева, Ю.О. Жариков

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»  
Минздрава России, МоскваДля цитирования: Нагайцева А.А., Жариков Ю.О. Мини-инвазивные методики лечения компрессионных переломов позвоночника при миеломной болезни (Обзор) // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 29–34. <https://doi.org/10.17816/MAJ19129-34>

Поступила: 18.01.2019

Одобрена: 22.02.2019

Принята: 28.02.2019

Миеломная болезнь представляет собой редкое онкогематологическое заболевание, поражающее в 70 % случаев тела позвонков и вызывающее компрессионные переломы последних. Целью статьи был анализ литературы, касающейся результатов мини-инвазивного лечения больных миеломной болезнью, осложненной компрессионными переломами позвоночника. Незначительный процент осложнений и быстрое послеоперационное восстановление способствовали активному внедрению чрескожной вертебропластики и баллонной кифопластики в практическую медицину. Анализ зарубежной и отечественной литературы показал, что чрескожные мини-инвазивные операции, направленные на увеличение высоты и стабильности тел позвонков и облегчение болевого синдрома вследствие устранения радикулопатии, в сочетании с терапевтическими методами позволяют добиться лучшего результата комплексного паллиативного лечения больных миеломной болезнью с метастазами в позвоночник, что в конечном счете способствует достижению лучшего качества жизни этой группы пациентов.

**Ключевые слова:** миеломная болезнь; компрессионные переломы позвоночника; вертебропластика, кифопластика.

## MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF SPINAL COMPRESSION FRACTURES IN MULTIPLE MYELOMA (REVIEW)

A.A. Nagajtseva, Yu.O. Zharikov

The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

For citation: Nagajtseva AA, Zharikov YuO. Minimally invasive treatment of spinal compression fractures in multiple myeloma (Review). *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):29-34. <https://doi.org/10.17816/MAJ19129-34>

Received: January 18, 2019

Revised: February 22, 2019

Accepted: February 28, 2019

Multiple myeloma is a rare oncohematological disease that affects 70% of the vertebral body, causing its compression fractures. The aim of the article was to analyze the literature data concerning the results of minimally invasive treatment of patients with multiple myeloma complicated by compression fractures of the spine. A small percentage of complications and rapid postoperative recovery contributed to the active introduction of percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty in practical medicine. Analysis of literature showed that percutaneous minimally invasive surgery aimed at increasing the height and stability of the vertebral bodies, relief of pain due to the elimination of radiculopathy. In combination with other therapeutic methods it can achieve the best result of complex palliative treatment of patients with multiple myeloma with metastases to the spine which ultimately allows to achieve a better quality of life of this group of patients.

**Keywords:** myeloma disease; fracture of vertebra; vertebroplasty; kyphoplasty.

Множественная миелома (миеломная болезнь, болезнь Рустичко — Калера, генерализованная плазмоцитома) представляет собой заболевание из класса плазмочитарных опухолей [1]. В основе ее патогенеза лежат пролиферация и накопление в костном мозге В-лимфоцитов (в редких случаях происходит инфильтрация вне костномозговых полостей), а также клеток терминальной стадии дифференцировки — плазмочитов, кроме того, отмечается продукция моноклонального иммуноглобулина, или парапротеина [2–4].

Множественная миелома составляет около 1 % от общего числа злокачественных новообразований человека и 10–15 % всех случаев

гематологических опухолей [4–6]. Заболевание наиболее часто развивается у лиц в возрасте 50–60 лет, наряду с этим факторами риска признаны мужской пол, моноклональная гаммапатия неясного генеза, негроидная раса,отягощенный семейный анамнез [7].

Следует заметить, что множественная миелома в первую очередь влияет на процессы регенерации костной ткани, а именно в сторону разрушения кости. В отличие от нормы, когда ремоделирование происходит за счет скоординированной деятельности остеобластов, развивающихся из мезенхимальных стволовых клеток, и остеокластов, представителей моноцитарно-макрофагального ряда, миеломная болезнь характери-

нейрохирург [19]. Если же операцию выполняет травматолог-ортопед, то это должно происходить в многопрофильных клиниках, где имеется возможность в случае возникновения нештатной ситуации включить в оперирующую бригаду врача-нейрохирурга. Обе операции являются достаточно перспективными методами лечения компрессионных переломов позвоночника, что было доказано немалым числом исследований, проведенных (и продолжающихся) в Российской Федерации и за рубежом [11, 16, 22, 23, 26, 33]. Меньшее повреждение наружных кожных покровов и тканей, чем при открытом вмешательстве, ускоренное восстановление после процедуры и значительный положительный клинический эффект обеспечивают востребованность данных методик [23].

В настоящее время широко применяют чрескожные мини-инвазивные операции, направленные на увеличение высоты и стабильности поврежденных тел позвонков и облегчение болевого синдрома. Это, в свою очередь, вследствие устранения радикулопатии в сочетании с терапевтическими методами способствует улучшению результатов комплексного паллиативного лечения больных миеломной болезнью с метастазами в позвоночник, что в итоге позволяет улучшить качество жизни этой группы пациентов.

## Литература

- Маркина Ю.Ю. Поражения скелета при миеломной болезни и их лучевая диагностика // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 23. – № 3-2. – С. 19–23. [Markina YY. The skeleton injuries in multiple myeloma disease and their radial diagnosis. *Siberian medical journal*. 2008;23(3-2):19-23. (In Russ.)]
- Hameed A, Brady JJ, Dowling P, et al. Bone disease in multiple myeloma: pathophysiology and management. *Cancer Growth Metastasis*. 2014;7:33-42. <https://doi.org/10.4137/CGM.S16817>.
- Terpos E, Christoulas D, Gavriatopoulou M. Biology and treatment of myeloma related bone disease. *Metabolism*. 2018;80:80-90. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.012>.
- Tosi P. Diagnosis and treatment of bone disease in multiple myeloma: spotlight on spinal involvement. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:104546. <https://doi.org/10.1155/2013/104546>.
- Педаченко Е.Г., Кушаев С.В., Третьяк Н.Н., и др. Пункционная вертебропластика при миеломной болезни // Нейрохирургия. – 2005. – № 3. – С. 16–22. [Pedachenko EG, Kushchaev SV, Tretyak NN, et al. Puncture vertebroplasty in patients with multiple myeloma. *Russian journal of neurosurgery*. 2005;(3):16-22. (In Russ.)]
- Пузин М.Н., Пряников И.В., Давтян А.А. Особенности неврологического статуса больных, получающих лечение по поводу миеломной болезни // Клиническая неврология. – 2009. – № 1. – С. 9–12. [Puzin MN, Pryanikov IV, Davtyan AA. Osobennosti nevrologicheskogo statusa bol'nykh, poluchayushchikh lechenie po povodu mielomnoy bolezni. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2009;(1):9-12. (In Russ.)]
- Birmann BM, Neuhaus ML, Rosner B, et al. Prediagnosis biomarkers of insulin-like growth factor-1, insulin, and interleukin-6 dysregulation and multiple myeloma risk in the Multiple Myeloma Cohort Consortium. *Blood*. 2012;120(25):4929-4937. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-417253>.
- Webb SL, Edwards CM. Novel therapeutic targets in myeloma bone disease. *Br J Pharmacol*. 2014;171(16):3765-3776. <https://doi.org/10.1111/bph.12742>.
- Скворцов В.В., Лешина О.А. Миеломная болезнь: случай из практики // Медицинский алфавит. – 2012. – Т. 4. – № 24. – С. 58–60. [Skvortsov VV, Leshina OA. Mielomnaya bolezni': sluchay iz praktiki. *Medsitsinskii alfavit*. 2012;4(24):58-60. (In Russ.)]
- Matthes T, Manfroi B, Huard B. Revisiting IL-6 antagonism in multiple myeloma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;105:1-4. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.07.006>.
- Валиев А.К., Мелузова О.М., Кукушкин А.В., Лебедеико И.М. Вертебропластика в плане комбинированного лечения больных с опухолевым поражением позвоночника // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14. – № 2-1. – С. 49–52. [Valiev AK, Meluzova OM, Kukushkin AV, Lebedenko IM. Vertebroplastika v plane kombinirovannogo lecheniya bol'nykh s opukholevym porazheniem pozvonochnika. *Herald of N.N. Blokhin Cancer Research Center RAMS*. 2003;14(2-1):49-52. (In Russ.)]
- Julka A, Tolhurst SR, Srinivasan RC, Graziano GP. Functional outcomes and height restoration for patients with multiple myeloma-related osteolytic vertebral compression fractures treated with kyphoplasty. *J Spinal Disord Tech*. 2014;27(6):342-346. <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e318260a076>.
- Tan E, Weiss BM, Mena E, et al. Current and future imaging modalities for multiple myeloma and its precursor states. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(9):1630-1640. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.573036>.
- Милуков В.Е., Жарикова Т.С. Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 93. – № 11. – С. 5–11. [Milyukov VE, Zharikova TS. Criteria for the formation of age groups of patients in clinical studies. *Klin Med (Mosk)*. 2015;93(11):5-11. (In Russ.)]
- Hariri O, Takayanagi A, Miulli DE, et al. Minimally invasive surgical techniques for management of painful metastatic and primary spinal tumors. *Cureus*. 2017;9(3):e1114. <https://doi.org/10.7759/cureus.1114>.
- Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100(10):1254-1266. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176>.
- Кадырова Л.П., Башкова И.Б., Киселева И.Н., и др. Пациент с болью в спине: что сокрыто под диагнозом «остеохондроз» // ПМЖ. – 2016. – Т. 24. – № 14. – С. 886–893. [Kadyrova LR, Bashkova IB, Kiseleva IN, et al. Patsient s bol'yu v spine: chto sokryto pod diagnozom "osteokhondroz". *RMZh*. 2016;24(14):886-993. (In Russ.)]
- Mendoza TR, Koyyalagunta D, Burton AW, et al. Changes in pain and other symptoms in patients with painful multiple myeloma-related vertebral fracture treated with kyphoplasty or vertebroplasty. *J Pain*. 2012;13(6):564-570. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.03.003>.

19. Malhotra K, Butler JS, Yu HM, et al. Spinal disease in myeloma: cohort analysis at a specialist spinal surgery centre indicates benefit of early surgical augmentation or bracing. *BMC Cancer*. 2016;16:444. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2495-7>.
20. Zhang YL, Shi LT, Tang PF, et al. Correlation analysis of osteoporotic vertebral compression fractures and spinal sagittal imbalance. *Orthopade*. 2017;46(3):249-255. <https://doi.org/10.1007/s00132-016-3359-1>.
21. Lehman VT, Wood CP, Hunt CH, et al. Facet joint signal change on MRI at levels of acute/subacute lumbar compression fractures. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(7):1468-1473. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3449>.
22. Zuo XH, Zhu XP, Bao HG, et al. Network meta-analysis of percutaneous vertebroplasty, percutaneous kyphoplasty, nerve block, and conservative treatment for nonsurgery options of acute/subacute and chronic osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs) in short-term and long-term effects. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(29):e11544. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011544>.
23. Health Quality O. Vertebral augmentation involving vertebroplasty or kyphoplasty for cancer-related vertebral compression fractures: A systematic review. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2016;16(11):1-202.
24. Hu KZ, Chen SC, Xu L. Comparison of percutaneous balloon dilation kyphoplasty and percutaneous vertebroplasty in treatment for thoracolumbar vertebral compression fractures. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(1 Suppl):96-102. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201807\\_15370](https://doi.org/10.26355/eurrev_201807_15370).
25. Куцаев С.В. Нежелательные явления и осложнения пункционной вертебропластики // Нейрохирургия. — 2008. — № 1. — С. 17–25. [Kushchayev SV. Adverse effects and complications of puncture vertebroplasty. *Russian journal of neurosurgery*. 2008;(1):17-25. (In Russ.)]
26. Baek SW, Kim C, Chang H. The relationship between the spinopelvic balance and the incidence of adjacent vertebral fractures following percutaneous vertebroplasty. *Osteoporos Int*. 2015;26(5):1507-1513. <https://doi.org/10.1007/s00198-014-3021-x>.
27. Хамидуллин Ф.Г., Ермолаев Ю.Ф., Петров С.И., и др. Чрескожная вертебропластика в нейрохирургической практике // Acta biomedica scientifica. — 2011. — № 1–2. — С. 275–277. [Khamidullin FG, Ermolaev YF, Petrov SI, et al. Percutaneous vertebroplasty in neurosurgical practice. *Acta biomedica scientifica*. 2011;(1-2):275-277. (In Russ.)]
28. Павлов Б.Б. Баллонная кифопластика: ошибки и осложнения // Украинский нейрохирургический журнал. — 2016. — № 3. — С. 23–27. [Pavlov BB. Balloon kyphoplasty: errors and complications. *Ukrainian neurosurgical journal*. 2016;(3):23-27. (In Russ.)]
29. Bae JW, Gwak HS, Kim S, et al. Percutaneous vertebroplasty for patients with metastatic compression fractures of the thoracolumbar spine: clinical and radiological factors affecting functional outcomes. *Spine J*. 2016;16(3):355-364. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2015.11.033>.
30. Mansoorinasab M, Abdolhoseinpour H. A review and update of vertebral fractures due to metastatic tumors of various sites to the spine: Percutaneous vertebroplasty. *Interv Med Appl Sci*. 2018;10(1):1-6. <https://doi.org/10.1556/1646.10.2018.03>.
31. Валеев Е.К., Валеев И.Е. Пункционная вертебропластика (осложнения и пути их предупреждения) // Практическая медицина. — 2012. — № 8-2. — С. 22–24. [Valeev EK, Valeev IE. Paracentetic vertebroplasty (complications and their warnings). *Prakticheskaya meditsina*. 2012;(8-2):22-24. (In Russ.)]
32. Liu L, Li N, Wang Q, et al. Iatrogenic lumbar artery injury in spine surgery: A literature review. *World Neurosurg*. 2019;122:266-271. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.219>.
33. Халикулов Э.Ш., Джуманов К.Н., Джураев Э.Ш. Острая нетравматическая субдуральная интракраниальная гематома: редкое осложнение чрескожной вертебропластики // Украинский нейрохирургический журнал. — 2017. — № 2. — С. 57–60. [Khalikulov ES, Dzhumanov KN, Dzuraev ES. Acute nontraumatic subdural intracranial hematoma: rare complication of percutaneous vertebroplasty. *Ukrainian neurosurgical journal*. 2017;(2):57-60. (In Russ.)]
34. Wang F, Wang LF, Miao DC, et al. Which one is more effective for the treatment of very severe osteoporotic vertebral compression fractures: PVP or PKP? *J Pain Res*. 2018;11:2625-2631. <https://doi.org/10.2147/JPR.S179022>.
35. Назарова М.В., Бейн Б.Н., Конопаткин М.А. Патологический перелом позвоночника в дебюте миеломной болезни // Вятский медицинский вестник. — 2012. — № 4. — С. 30–32. [Nazarova MV, Beyn BN, Konopatkin MA. Patologicheskii perelom pozvonochnika v debyute mielomnoy bolezni. *Medical newsletter of Vyatka*. 2012;(4):30-32. (In Russ.)]
36. Kukes VG, Nikolenko VN, Pavlov CS, et al. The correlation of somatotype of person with the development and course of various diseases: results of Russian research. *Russian Open Medical Journal*. 2018;7(3):e0301. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2018.0301>.

### Сведения об авторах / Information about the authors

**Анна Анатольевна Нагайтцева** — студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва. E-mail: ffma0@mail.ru.

**Юрий Олегович Жариков** — канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>. E-mail: dr\_zharikov@mail.ru.

**Anna A. Nagajtseva** — Student of Medical Faculty, First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare (Sechenov University), Moscow, Russia. E-mail: ffma0@mail.ru.

**Yury O. Zharikov** — Cand. of Med. Sci., Associate Professor of the Department of Human Anatomy Medical Faculty of Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>. E-mail: dr\_zharikov@mail.ru.

### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

**Юрий Олегович Жариков / Yury O. Zharikov**  
E-mail: dr\_zharikov@mail.ru

УДК 616-092.19:571.27

<https://doi.org/10.17816/MAJ19135-44>

## ЛАКТОФЕРРИН — ЭНДОГЕННЫЙ РЕГУЛЯТОР ЗАЩИТНЫХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

Г.М. Алешина

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Алешина Г.М. Лактоферрин — эндогенный регулятор защитных функций организма // Медицинский академический журнал. — 2019. — Т. 19. — № 1. — С. 35–44. <https://doi.org/10.17816/MAJ19135-44>

Поступила: 29.11.2018

Одобрена: 07.02.2019

Принята: 28.02.2019

Лактоферрин — мультифункциональный гликопротеин с молекулярной массой около 80 кДа семейства трансферринов. В обзоре представлены данные по физико-химическим свойствам и локализации белка, антимикробным свойствам, противоопухолевому и противовоспалительному действию, участию в нейроэндокриноиммунных взаимодействиях и возможным механизмам реализации его функциональных проявлений.

**Ключевые слова:** лактоферрин; металлосодержащие белки; врожденный иммунитет; антимикробная активность.

## LACTOFERRIN — AN ENDOGENOUS REGULATOR OF THE PROTECTIVE FUNCTIONS OF THE ORGANISM

G.M. Aleshina

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.

For citation: Aleshina GM. Lactoferrin — an endogenous regulator of the protective functions of the organism. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):35-44. <https://doi.org/10.17816/MAJ19135-44>

Received: November 29, 2018

Revised: February 7, 2019

Accepted: February 28, 2019

Lactoferrin — multifunctional glycoprotein of the transferrin family with a molecular mass of about 80 kDa. The review presents data on the physicochemical properties and localization of the protein, on antimicrobial properties, antitumor and anti-inflammatory effects, participation in neuroendocrinoimmune interactions, and on possible mechanisms for the realization of its functional manifestations.

**Keywords:** lactoferrin; metal-containing proteins; innate immunity; antimicrobial activity.

Само название белка «лактоферрин» говорит о том, что он содержится в молоке и имеет в своем составе железо. Впервые лактоферрин был обнаружен в коровьем молоке в 1939 г. [1] и обратил на себя внимание благодаря своему красному цвету. В 1960 г. он был выделен из молока человека и коровы [2, 3]. В молоке человека лактоферрин (ЛФ) является одним из основных белков молока неказеиновой природы, его содержание составляет около 2 мг/мл [4]. К настоящему времени ЛФ выделен из молока человека, коровы, морской свинки [5], овцы [6], козы [7], свиньи [8], кобылы [9], мыши [10] и собаки [11].

В 1963 г. ЛФ был впервые обнаружен в бронхиальном секрете человека [12], а к 1966 г. его выявили почти во всех внешних секретах чело-

века: в слезах, слюне, носовых и бронхиальных смывах, желудочно-кишечном соке, желчи, моче, семенной жидкости, слизи шейки матки [13]. Стоит отметить, что в молоке мыши, морской свинки, коровы, козы присутствует также трансферрин в количестве, эквивалентном ЛФ, а в молоке крысы и кролика основным железосвязывающим белком является трансферрин [4].

В 1969 г. ЛФ впервые был идентифицирован как один из главных белков, присутствующих в нейтрофильных гранулоцитах (НГ) человека и морской свинки [14]. В более поздних работах было установлено, что ЛФ локализован в специфических гранулах и не содержится в азурофильных [15, 16].

Молекулярные массы ЛФ из различных источников очень близки и составляют 80–84 кДа.

### Список сокращений

FVC — вирус лейкемии Френда; IgA — иммуноглобулин А; JNK/SAPK — Jun N-концевая киназа/стресс-активированная протеинкиназа; TLR — толл-подобный рецептор; АТФаза — аденозинтрифосфатаза; БЦЖ — сокращенное от «бацилла Кальметта — Герена» (фр. *Bacillus Calmette-Guérin*, BCG), вакцина против туберкулеза; ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; ИЛ — интерлейкин; ЛПС — липополисахарид; ЛСБ — ЛПС-связывающий белок; ЛФ — лактоферрин; НГ — нейтрофильный гранулоцит; ФНО — фактор некроза опухолей; ΔЛФ — дельта-ЛФ.

Однобуквенное обозначение аминокислотных остатков:

А — аланин, С — цистеин, D — аспарагиновая кислота, E — глутаминовая кислота, F — фенилаланин, G — глицин, H — гистидин, I — изолейцин, K — лизин, L — лейцин, M — метионин, N — аспарагин, P — пролин, Q — глутамин, R — аргинин, S — серин, T — треонин, V — валин, W — триптофан, Y — тирозин.

модулировать биологические эффекты. Многие из них требуют взаимодействия лиганд – рецептор или клетка – клетка, а присутствие ЛФ на поверхности клетки может либо усилить, либо ингибировать такие взаимодействия, что приводит к модуляции биологической активности.

Фактически в организме баланс между положительным и отрицательным контролем ЛФ, вероятно, зависит от локальной концентрации ЛФ в тканях, свободного или в комплексе с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами, такими как ЛПС, и от иммунного статуса клеток. Все эти параметры пространственно и временно организованы, что делает фактические механизмы действия сложными для расшифровки. Это может объяснить, почему в литературе представлено множество результатов, которые указывают на кажущиеся противоречивыми эффекты ЛФ на иммунную систему, тогда как они, вероятно, не противоречат, а дополняют друг друга. В то время как эксперименты *in vitro* изучают отдельные части всего иммунного механизма в конкретный момент времени, эксперименты *in vivo* предоставляют информацию о системном, а иногда и косвенном воздействии на иммунную систему. В силу этого хорошо известна общая роль ЛФ в иммунитете, в отличие от этого мы не имеем точного представления о механизмах, через которые ЛФ реализует свое действие [89].

Стоит отметить, что, несмотря на широкую многофункциональность ЛФ и системный характер действия, проведено очень мало исследований по изучению влияния ЛФ на гормональный статус организма или возможностей модулирования его активности гормонами, не считая влияния половых гормонов на синтез ЛФ, в том числе и на стресс-индуцированные изменения гормонального и иммунного статуса, а также поведенческие реакции. Возможно, именно в этом направлении — исследовании роли ЛФ в нейроэндокриноиммунных взаимодействиях — следует искать те механизмы, которые помогут соединить противоречивые данные в целостную картину.

Среди наиболее существенных работ такого рода можно отметить исследования, демонстрирующие, что эффекты действия ЛФ, в частности по влиянию на миелопоэз, различаются для нормальных и адреналэктомированных животных [90].

Показано, что ЛФ может защищать дофаминовые нейроны от дегенерации [91].

Установлено, что ЛФ отменяет индуцированное иммобилизационным стрессом снижение антителообразующих клеток в селезенке

крыс и нормализует реакции гиперчувствительности замедленного типа [92]. Кроме этого, внутрибрюшинное введение ЛФ изменяет поведенческие реакции крыс в тесте «замирания», вызванного страхом [93], а пероральное введение ЛФ крысам при постнатальном развитии улучшает их когнитивные способности в условиях стресса [94]. Включение ЛФ в диету с высоким содержанием жира способствовало снижению уровня лептина и кортикостерона в крови экспериментальных животных и повышало экспрессию группы генов гипоталамуса, ответственных за функционирование гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы [95].

Наши исследования показали, что превентивное введение ЛФ человека экспериментальным животным снижает стресс-стимулированное повышение экспрессии гена паттерн-распознающего рецептора TLR4 в селезенке [96], нормализует стресс-индуцированные изменения числа нейтрофильных гранулоцитов в крови и снижает стресс-индуцированное повышение концентрации кортикостерона [97]. Эти результаты были подтверждены данными японских исследователей, которые также показали, что внутрибрюшинное введение ЛФ крысам снижает стресс-индуцированное увеличение кортикостерона в крови [98].

Таким образом, можно говорить о том, что ЛФ является не только эндогенным антимикробным и хелатирующим соединением. Кроме противоинфекционной защиты ЛФ вовлечен в более широкий круг защитных механизмов, в которых он может выполнять функцию эндогенного иммуномодулятора и адаптогена.

## Литература

1. Sorensen M, Sorensen JPL. The proteins in whey. *C R Trav Lab Carlsberg*. 1939;23(1):55-99.
2. Groves ML. The Isolation of a Red Protein from Milk2. *J Amer Chem Soc*. 1960;82(13):3345-3350. <https://doi.org/10.1021/ja01498a029>.
3. Johanson B. Isolation of an iron-containing red protein from human milk. *Acta Chem Scand*. 1960;14(2):510-512.
4. Masson PL, Heremans JF. Lactoferrin in milk from different species. *Comp Biochem Physiol B*. 1971;39(1):119-129.
5. Masson PL. La lactoferrine. Proteine des secretions externes et des leucocyte neutrophiles. Brussel: Aracia; 1970. 232 p.
6. Baer A, Oroz M, Blanc B. Isolation and partial characterization of ovine lactoferrin. *Experientia*. 1979;35(12):1554-1555. <https://doi.org/10.1007/BF01953187>.
7. Oram JD, Reiter B. Inhibition of bacteria by lactoferrin and other iron-chelating agents. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 1968;170(2):351-365. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(68\)90015-9](https://doi.org/10.1016/0304-4165(68)90015-9).
8. Roberts TK, Bournsnel JC. The Isolation and Characterization of Lactoferrin from Sow Milk and Boar Seminal Plasma. *Re-*

- production. 1975;42(3):579-582. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.0420579>.
9. Jollès J, Donda A, Amiguet P, Joliès P. Mare lactotransferrin: purification, analysis and N-terminal sequence determination. *FEBS Lett.* 1984;176(1):185-188. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(84\)80937-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(84)80937-0).
  10. Kinkade JM, Kendall Miller WW, Segars FM. Isolation and characterization of murine lactoferrin. *Biochim Biophys Acta Proteins Struct.* 1976;446(2):407-418. [https://doi.org/10.1016/0005-2795\(76\)90007-6](https://doi.org/10.1016/0005-2795(76)90007-6).
  11. Берлов М.Н., Кораблева Е.С., Андреева Ю.В., и др. Лактоферрин из нейтрофилов собаки: выделение, физико-химические и антимикробные свойства // Биохимия. – 2007. – Т. 72. – № 4. – С. 551–559. [Berlov MN, Korableva ES, Andreeva YV, et al. Lactoferrin from canine neutrophils: Isolation and physicochemical and antimicrobial properties. *Biokhimiia.* 2007;72(4):551-559. (In Russ.)]
  12. Biserte G, Havez R, Cuvelier R. The Glycoproteins of Bronchial Secretions. *Expos Annu Biochim Med.* 1963;24:85-120.
  13. Masson PL, Heremans JF, Prignot JJ, Wauters G. Immunohistochemical localization and bacteriostatic properties of an iron-binding protein from bronchial mucus. *Thorax.* 1966;21(6):538-544.
  14. Masson PL. Lactoferrin, an Iron-Binding Protein in Neutrophilic Leukocytes. *J Exp Med.* 1969;130(3):643-658. <https://doi.org/10.1084/jem.130.3.643>.
  15. Baggolini M. Association of Lactoferrin with Specific Granules in Rabbit Heterophil Leukocytes. *J Exp Med.* 1970;131(3):559-570. <https://doi.org/10.1084/jem.131.3.559>.
  16. Bretz U. Biochemical and Morphological Characterization of Azurophil and Specific Granules of Human Neutrophilic Polymorphonuclear Leukocytes. *J Cell Biol.* 1974;63(1):251-269. <https://doi.org/10.1083/jcb.63.1.251>.
  17. Anderson BF, Baker HM, Norris GE, et al. Structure of human lactoferrin: Crystallographic structure analysis and refinement at 2.8 Å resolution. *J Mol Biol.* 1989;209(4):711-734. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(89\)90602-5](https://doi.org/10.1016/0022-2836(89)90602-5).
  18. Ward PP, Zhou X, Conneely OM. Cooperative Interactions between the Amino- and Carboxyl-terminal Lobes Contribute to the Unique Iron-binding Stability of Lactoferrin. *J Biol Chem.* 1996;271(22):12790-12794. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.22.12790>.
  19. Baker EN, Baker HM. Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62(22):2531-2539. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5368-9>.
  20. Ainscough EW, Brodie AM, Plowman JE. The chromium, manganese, cobalt and copper complexes of human lactoferrin. *Inorganica Chim Acta.* 1979;33:149-153. [https://doi.org/10.1016/s0020-1693\(00\)89468-2](https://doi.org/10.1016/s0020-1693(00)89468-2).
  21. Hansen NE, Malmquist J, Thorell J. Plasma myeloperoxidase and lactoferrin measured by radioimmunoassay: relations to neutrophil kinetics. *Acta Med Scand.* 1975;198(6):437-443. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1975.tb19572.x>.
  22. Bullen JJ, Rogers HJ, Leigh L. Iron-binding proteins in milk and resistance to *Escherichia coli* infection in infants. *Br Med J.* 1972;1(5792):69-75. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.5792.69>.
  23. Weinberg ED. The Development of Awareness of Iron-withholding Defense. *Perspect Biol. Med.* 1993;36(2):215-221. <https://doi.org/10.1353/pbm.1993.0063>.
  24. Singh PK, Parsek MR, Greenberg EP, Welsh MJ. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature.* 2002;417(6888):552-555. <https://doi.org/10.1038/417552a>.
  25. Bellamy W, Takase M, Wakabayashi H, et al. Antibacterial spectrum of lactoferricin B, a potent bactericidal peptide derived from the N-terminal region of bovine lactoferrin. *J Appl Bacteriol.* 1992;73(6):472-479. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1992.tb05007.x>.
  26. Wakabayashi H, Abe S, Okutomi T, et al. Cooperative Anti-Candida Effects of Lactoferrin or Its Peptides in Combination with Azole Antifungal Agents. *Microbiology and Immunology.* 1996;40(11):821-825. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1996.tb01147.x>.
  27. van Snick JL. The Involvement of Lactoferrin in the Hyposideremia of Acute Inflammation. *J Exp Med.* 1974;140(4):1068-1084. <https://doi.org/10.1084/jem.140.4.1068>.
  28. Николаев А.А., Аншакова Н.И. Иммунохимическая и физико-химическая характеристика лактоферрина биологических жидкостей человека // Вопросы медицинской химии. – 1985. – Т. 31. – № 3. – С. 128–132. [Nikolaev AA, Anshakova NI. Immunokhimičeskaya i fiziko-khimičeskaya kharakteristika laktoferrina biologičeskikh zhidkostey čeloveka // *Vopr Med Khim.* 1985;45(3):128-132. (In Russ.)]
  29. Nagasawa T, Kiyosawa I, Kuwahara K. Amounts of Lactoferrin in Human Colostrum and Milk. *J Dairy Sci.* 1972;55(12):1651-1659. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(72\)85741-2](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(72)85741-2).
  30. Embleton ND, Berrington JE, McGuire W, et al. Lactoferrin: Antimicrobial activity and therapeutic potential. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013;18(3):143-149. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2013.02.001>.
  31. Maacks S, Yuan H-Z, Wood WG. Development and evaluation of luminescence-based sandwich assay for plasma lactoferrin as a marker for sepsis and bacterial infections in paediatric medicine. *J Biolumin Chemilumin.* 1989;3(4):221-226. <https://doi.org/10.1002/bio.1170030411>.
  32. Ботерашвили Н.М., Алешина Г.М., Сорокина М.Н., и др. Миелопероксидаза и лактоферрин в сыворотке крови и ликворе детей больных менингитом. // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4. – № 4-5. – С. 565–572. [Boterashvili NM, Aleshina GM, Sorokina MN, et al. Neutrophil Proteins in the Serum and the Cerebrospinal Fluid of Children with Meningitis. *Meditsinskaia immunologija.* 2002;4(4-5):565-572. (In Russ.)]
  33. Суркова Е.А., Булгакова Т.В., Сологуб Т.С., и др. Миелопероксидаза и лактоферрин у больных муковисцидозом // Медицинская иммунология. – 2004. – Т. 6. – № 1-1. – С. 67–74. [Surkova EA, Bulgakova TV, Sologub TS, et al. Myeloperoxidase and lactoferrin from cystic fibrosis patients. *Meditsinskaia immunologija.* 2004;6(1-1):67-74. (In Russ.)]
  34. Pawlica-Gosiewska D, Solnica B, Gawlik K, et al. The use of selected neutrophil protein plasma concentrations in the diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis – a preliminary

- nary report. *Postepy Hig Med Dosw* (Online). 2017;71(1):0-0. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3810>.
35. Fillebeen C, Ruchoux M-M, Mitchell V, et al. Lactoferrin is synthesized by activated microglia in the human substantia nigra and its synthesis by the human microglial CHME cell line is upregulated by tumor necrosis factor  $\alpha$  or 1-methyl-4-phenylpyridinium treatment. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001;96(1-2):103-113. [https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(01\)00216-9](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(01)00216-9).
  36. Valenti P, Antonini G. Lactoferrin: an important host defence against microbial and viral attack. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(22):2576-2587. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5372-0>.
  37. Puddu P, Valenti P, Gessani S. Immunomodulatory effects of lactoferrin on antigen presenting cells. *Biochimie*. 2009;91(1):11-18. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2008.05.005>.
  38. Puddu P, Latorre D, Carollo M, et al. Bovine lactoferrin counteracts Toll-like receptor mediated activation signals in antigen presenting cells. *PLoS One*. 2011;6(7):e22504. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022504>.
  39. Saito H, Miyakawa H, Tamura Y, et al. Potent Bactericidal Activity of Bovine Lactoferrin Hydrolysate Produced by Heat Treatment at Acidic pH. *J Dairy Sci*. 1991;74(11):3724-3730. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(91\)78563-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(91)78563-9).
  40. Yamauchi K, Tomita M, Giehl TJ, Ellison RT, 3rd. Antibacterial activity of lactoferrin and a pepsin-derived lactoferrin peptide fragment. *Infect Immun*. 1993;61(2):719-728.
  41. Di Biase AM, Tinari A, Pietrantonio A, et al. Effect of bovine lactoferricin on enteropathogenic *Yersinia* adhesion and invasion in HEp-2 cells. *J Med Microbiol*. 2004;53(Pt 5):407-412. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05410-0>.
  42. Tomita M, Takase M, Wakabayashi H, Bellamy W. Antimicrobial peptides of lactoferrin. *Adv Exp Med Biol*. 1994;357:209-218. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2548-6\\_20](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2548-6_20).
  43. Hwang PM, Zhou N, Shan X, et al. Three-dimensional solution structure of lactoferricin B, an antimicrobial peptide derived from bovine lactoferrin. *Biochemistry*. 1998;37(12):4288-4298. <https://doi.org/10.1021/bi972323m>.
  44. Hunter HN, Demcoe AR, Jenssen H, et al. Human lactoferricin is partially folded in aqueous solution and is better stabilized in a membrane mimetic solvent. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(8):3387-3395. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.8.3387-3395.2005>.
  45. Kuwata H, Yip TT, Tomita M, et al. Direct evidence of the generation in human stomach of an antimicrobial peptide domain (lactoferricin) from ingested lactoferrin. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1429(1):129-141. [https://doi.org/10.1016/s0167-4838\(98\)00224-6](https://doi.org/10.1016/s0167-4838(98)00224-6).
  46. Kuwata H, Yamauchi K, Teraguchi S, et al. Functional fragments of ingested lactoferrin are resistant to proteolytic degradation in the gastrointestinal tract of adult rats. *J Nutr*. 2001;131(8):2121-2127. <https://doi.org/10.1093/jn/131.8.2121>.
  47. Andres MT, Fierro JF. Antimicrobial mechanism of action of transferrins: selective inhibition of H<sup>+</sup>-ATPase. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4335-4342. <https://doi.org/10.1128/AAC.01620-09>.
  48. Sessa R, Di Pietro M, Filardo S, et al. Effect of bovine lactoferrin on *Chlamydia trachomatis* infection and inflammation. *Biochem Cell Biol*. 2017;95(1):34-40. <https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0049>.
  49. Lu L, Hangoc G, Oliff A, et al. Protective influence of lactoferrin on mice infected with the polycythemia-inducing strain of Friend virus complex. *Cancer Res*. 1987;47(15):4184-4188.
  50. Broxmeyer HE, Williams DE, Hangoc G, et al. The opposing actions *in vivo* on murine myelopoiesis of purified preparations of lactoferrin and the colony stimulating factors. *Blood Cells*. 1987;13(1-2):31-48.
  51. Bezault J, Bhimani R, Wiprovnick J, Furmanski P. Human lactoferrin inhibits growth of solid tumors and development of experimental metastases in mice. *Cancer Res*. 1994;54(9):2310-2312.
  52. Hayes TG, Falchook GF, Varadhachary GR, et al. Phase I trial of oral talactoferrin alfa in refractory solid tumors. *Invest New Drugs*. 2006;24(3):233-240. <https://doi.org/10.1007/s10637-005-3690-6>.
  53. Sakai T, Banno Y, Kato Y, et al. Pepsin-Digested Bovine Lactoferrin Induces Apoptotic Cell Death With JNK/SAPK Activation in Oral Cancer Cells. *J Pharmacol Sci*. 2005;98(1):41-48. <https://doi.org/10.1254/jphs.FPJ04047X>.
  54. Tsuda H, Sekine K, Fujita K-i, Iigo M. Cancer prevention by bovine lactoferrin and underlying mechanisms: a review of experimental and clinical studies. *Biochem Cell Biol*. 2002;80(1):131-136. <https://doi.org/10.1139/o01-239>.
  55. Gahr M, Speer CP, Damerau B, Sawatzki G. Influence of Lactoferrin on the Function of Human Polymorphonuclear Leukocytes and Monocytes. *J Leukoc Biol*. 1991;49(5):427-433. <https://doi.org/10.1002/jlb.49.5.427>.
  56. Wang W-P, Iigo M, Sato J, et al. Activation of Intestinal Mucosal Immunity in Tumor-bearing Mice by Lactoferrin. *Jpn J Cancer Res*. 2000;91(10):1022-1027. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2000.tb00880.x>.
  57. Artym J, Zimecki M, Kruzel ML. Effect of lactoferrin on the methotrexate-induced suppression of the cellular and humoral immune response in mice. *Anticancer Res*. 2004;24(6):3831-3836.
  58. Britigan BE, Serody JS, Cohen MS. The Role of Lactoferrin as an Anti-Inflammatory Molecule. *Lactoferrin*. 1994;357:143-156. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2548-6\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-2548-6_14).
  59. Appelmelk BJ, An YQ, Geerts M, et al. Lactoferrin is a lipid A-binding protein. *Infect Immun*. 1994;62(6):2628-2632.
  60. Ellass-Rochard E, Legrand D, Salmon V, et al. Lactoferrin inhibits the endotoxin interaction with CD14 by competition with the lipopolysaccharide-binding protein. *Infect Immun*. 1998;66(2):486-491.
  61. Baveye S, Ellass E, Fernig DG, et al. Human Lactoferrin Interacts with Soluble CD14 and Inhibits Expression of Endothelial Adhesion Molecules, E-Selectin and ICAM-1, Induced by the CD14-Lipopolysaccharide Complex. *Infect Immun*. 2000;68(12):6519-6525. <https://doi.org/10.1128/iai.68.12.6519-6525.2000>.

62. Zagulski T, Lipinski P, Zagulska A, et al. Lactoferrin can protect mice against a lethal dose of *Escherichia coli* in experimental infection *in vivo*. *Br J Exp Pathol*. 1989;70(6):697-704.
63. Machnicki M, Zimecki M, Zagulski T. Lactoferrin regulates the release of tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 *in vivo*. *Int J Exp Pathol*. 1993;74(5):433-439.
64. Bennett RM, Kokocinski T. Lactoferrin Turnover in Man. *Clin Sci (Lond)*. 1979;57(5):453-460. <https://doi.org/10.1042/cs0570453>.
65. Retegui LA, Moguevsky N, Castracane CF, et al. Uptake of lactoferrin by the liver. I. Role of the reticuloendothelial system as indicated by blockade experiments. *Lab Invest*. 1984;50(3):323-328.
66. Curran CS, Demick KP, Mansfield JM. Lactoferrin activates macrophages via TLR4-dependent and -independent signaling pathways. *Cell Immunol*. 2006;242(1):23-30. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2006.08.006>.
67. Heversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, et al. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF- $\kappa$ B. *Cell Immunol*. 2002;220(2):83-95. [https://doi.org/10.1016/s0008-8749\(03\)00006-6](https://doi.org/10.1016/s0008-8749(03)00006-6).
68. Yoshimaki T, Sato S, Tsunori K, et al. Bone regeneration with systemic administration of lactoferrin in non-critical-sized rat calvarial bone defects. *J Oral Sci*. 2013;55(4):343-348. <https://doi.org/10.2334/josnusd.55.343>.
69. Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ, et al. Lactoferrin and regulation of cutaneous immunity and inflammation. In: *Lactoferrin: Structure, Functions and Applications*. Elsevier Science B.V.; 2000. P. 87-93.
70. Kimber I, Cumberbatch M, Dearman RJ, et al. Lactoferrin: influences on Langerhans cells, epidermal cytokines, and cutaneous inflammation. *Biochemistry and Cell Biology*. 2002;80(1):103-107. <https://doi.org/10.1139/o01-227>.
71. Duthille I, Masson M, Spik G, Mazurier J. Lactoferrin stimulates the mitogen-activated protein kinase in the human lymphoblastic T Jurkat cell line. *Adv Exp Med Biol*. 1998;443:257-260. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9068-9\\_31](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-9068-9_31).
72. Mikkelsen TL, Bakman S, Sorensen ES, et al. Sialic acid-containing milk proteins show differential immunomodulatory activities independent of sialic acid. *J Agric Food Chem*. 2005;53(20):7673-7680. <https://doi.org/10.1021/jf050398o>.
73. Brock J. Lactoferrin: a multifunctional immunoregulatory protein? *Immunol Today*. 1995;16(9):417-419. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(95\)80016-6](https://doi.org/10.1016/0167-5699(95)80016-6).
74. Zimecki M, Mazurier J, Spik G, Kapp JA. Human lactoferrin induces phenotypic and functional changes in murine splenic B cells. *Immunology*. 1995;86(1):122-127.
75. Zimecki M, Mazurier J, Spik G, Kapp JA. Lactoferrin inhibits proliferative response and cytokine production of TH1 but not TH2 cell lines. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1996;44(1):51-56.
76. Guillen C, McInnes IB, Vaughan DM, et al. Enhanced Th1 Response to *Staphylococcus aureus* Infection in Human Lactoferrin-Transgenic Mice. *J Immunol*. 2002;168(8):3950-3957. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.8.3950>.
77. Hwang SA, Kruzel ML, Actor JK. Lactoferrin augments BCG vaccine efficacy to generate T helper response and subsequent protection against challenge with virulent *Mycobacterium tuberculosis*. *Int Immunopharmacol*. 2005;5(3):591-599. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2004.11.006>.
78. Zakharova ET, Kostevich VA, Sokolov AV, Vasilyev VB. Human apo-lactoferrin as a physiological mimetic of hypoxia stabilizes hypoxia-inducible factor-1 alpha. *Biometals*. 2012;25(6):1247-1259. <https://doi.org/10.1007/s10534-012-9586-y>.
79. Zakharova ET, Sokolov AV, Pavlichenko NN, et al. Erythropoietin and Nrf2: key factors in the neuroprotection provided by apo-lactoferrin. *Biometals*. 2018;31(3):425-443. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0111-9>.
80. He J, Furmanski P. Sequence specificity and transcriptional activation in the binding of lactoferrin to DNA. *Nature*. 1995;373(6516):721-724. <https://doi.org/10.1038/373721a0>.
81. Garre C, Bianchi-Scarra G, Sirito M, et al. Lactoferrin binding sites and nuclear localization in K562(S) cells. *J Cell Physiol*. 1992;153(3):477-482. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041530306>.
82. Son KN, Park J, Chung CK, et al. Human lactoferrin activates transcription of IL-1beta gene in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290(1):236-241. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6181>.
83. Mariller C, Hardiville S, Hoedt E, et al. Delta-lactoferrin, an intracellular lactoferrin isoform that acts as a transcription factor. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3):307-319. <https://doi.org/10.1139/o11-070>.
84. 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>.
85. Legrand D, Vigie K, Said EA, et al. Surface nucleolin participates in both the binding and endocytosis of lactoferrin in target cells. *Eur J Biochem*. 2004;271(2):303-317. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03929.x>.
86. Meilinger M, Haumer M, Szakmary KA, et al. Removal of lactoferrin from plasma is mediated by binding to low density lipoprotein receptor-related protein/ $\alpha$  2-macroglobulin receptor and transport to endosomes. *FEBS Lett*. 1995;360(1):70-74. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00082-k](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00082-k).
87. Legrand D, Mazurier J. A critical review of the roles of host lactoferrin in immunity. *Biometals*. 2010;23(3):365-376. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9297-1>.
88. Ken A, Keiichi H, Takafumi S, et al. TLR4-dependent regulation of intestinal immune responses by lactoferrin. (Conference proceedings) XI International Conference on Lactoferrin Structure, Function & Applications; 2013 oct 6-10; Rome. Rome.
89. Legrand D. Lactoferrin, a key molecule in immune and inflammatory processes. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3):252-268. <https://doi.org/10.1139/o11-056>.
90. Zimecki M, Artym J, Kocieba M. Endogenous steroids are responsible for lactoferrin-induced myelopoiesis in mice. *Pharmacol Rep*. 2009;61(4):705-710. [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(09\)70123-9](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70123-9).
91. Rousseau E, Michel PP, Hirsch EC. The iron-binding protein lactoferrin protects vulnerable dopamine neurons from



- degeneration by preserving mitochondrial calcium homeostasis. *Mol Pharmacol*. 2013;84(6):888-898. <https://doi.org/10.1124/mol.113.087965>.
92. Zimecki M, Artym J, Chodaczek G, et al. Effects of lactoferrin on the immune response modified by the immobilization stress. *Pharmacol Rep*. 2005;57(6):811-817.
93. Kamemori N, Takeuchi T, Hayashida K, Harada E. Suppressive effects of milk-derived lactoferrin on psychological stress in adult rats. *Brain Res*. 2004;1029(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.09.015>.
94. Shumake J, Barrett DW, Lane MA, Wittke AJ. Behavioral effects of bovine lactoferrin administration during postnatal development of rats. *Biomol*. 2014;27(5):1039-1055. <https://doi.org/10.1007/s10534-014-9735-6>.
95. McManus B, Korpela R, O'Connor P, et al. Compared to casein, bovine lactoferrin reduces plasma leptin and corticosterone and affects hypothalamic gene expression without altering weight gain or fat mass in high fat diet fed C57/BL6J mice. *Nutr Metab (Lond)*. 2015;12:53. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0049-7>.
96. Алешина Г.М., Янкевич И.А., Кокряков В.Н. Лактоферрин человека модулирует экспрессию гена рецептора TLR4 в селезенке крысы в условиях экспериментального стресса // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10. – № 2. – С. 60–62. [Aleshina GM, Yankelevich IA, Kokryakov VN. Laktoferrin cheloveka moduliruet ekspressiyu gena retseptora TLR4 v selezenke krysy v usloviyakh eksperimental'nogo stressa. *Ross Immunol Zhurnal*. 2016;10(2):60-62. (In Russ.)]
97. Алешина Г.М., Янкевич И.А., Захарова Е.Т., и др. Стресс-протективное действие лактоферрина человека // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – № 7. – С. 846–851. [Aleshina GM, Yankelevich IA, Zakharova ET, et al. Stress-protective effect of human lactoferrin. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2016;102(7):846-851. (In Russ.)]
98. Maekawa Y, Sugiyama A, Takeuchi T. Lactoferrin ameliorates corticosterone-related acute stress and hyperglycemia in rats. *J Vet Med Sci*. 2017;79(2):412-417. <https://doi.org/10.1292/jvms.16-0498>.

#### Сведения об авторе / Information about the author

Галина Матвеевна Алешина — канд. биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2886-7389>. SPIN-код: 4479-0630. E-mail: [aleshina.gm@iemspb.ru](mailto:aleshina.gm@iemspb.ru).

Galina M. Aleshina — PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Leading Research Fellow, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2886-7389>. E-mail: [aleshina.gm@iemspb.ru](mailto:aleshina.gm@iemspb.ru).

УДК 612.664.14+615.272.4+616-056.52  
<https://doi.org/10.17816/MAJ19145-64>

## ЛАКТОФЕРРИН КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО В ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ДО КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

А.Ю. Елизарова<sup>1</sup>, В.А. Костевич<sup>1,2</sup>, И.В. Войнова<sup>1</sup>, А.В. Соколов<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины  
Федерального медико-биологического агентства», Москва;

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Елизарова А.Ю., Костевич В.А., Войнова И.В., Соколов А.В. Лактоферрин как перспективное средство в терапии метаболического синдрома: от молекулярных механизмов до клинических испытаний // Медицинский академический журнал. — 2019. — Т. 19. — № 1. — С. 45–64. <https://doi.org/10.17816/MAJ19145-64>

Поступила: 16.01.2019

Одобрена: 18.02.2019

Принята: 28.02.2019

В обзоре суммированы данные о влиянии белка экзокринных секретов и нейтрофилов, лактоферрина, на звенья патогенеза метаболического синдрома. Рассматриваются молекулярные механизмы участия лактоферрина в регуляции обмена углеводов и липидов: липопротеинов, гликированных белков, жирных и желчных кислот. Обсуждается влияние лактоферрина на развитие инсулинорезистентности и гипертензии, пролиферацию адипоцитов, воспалительные процессы и гормональную регуляцию. Проведен анализ популяционных исследований о связи экспрессии гена лактоферрина и признаков метаболического синдрома. Приведены результаты многочисленных опытов по оценке действия лактоферрина в моделях развития метаболического синдрома и ожирения у лабораторных животных. Обсуждаются результаты первых зарубежных клинических исследований применения лактоферрина для коррекции ожирения и сахарного диабета 2-го типа у добровольцев.

**Ключевые слова:** лактоферрин; метаболический синдром; ожирение; сахарный диабет; липопротеины; жирные кислоты.

## LACTOFERRIN AS A PROMISING REMEDY FOR METABOLIC SYNDROME THERAPY: FROM MOLECULAR MECHANISMS TO CLINICAL TRIALS

A.Yu. Elizarova<sup>1</sup>, V.A. Kostevich<sup>1,2</sup>, I.V. Voynova<sup>1</sup>, A.V. Sokolov<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Elizarova AYu, Kostevich VA, Voynova IV, Sokolov AV. Lactoferrin as a promising remedy for metabolic syndrome therapy: from molecular mechanisms to clinical trials. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):45-64. <https://doi.org/10.17816/MAJ19145-64>

Received: January 16, 2019

Revised: February 18, 2019

Accepted: February 28, 2019

The review summarizes data on the effect of the protein present in exocrine secretions and neutrophils, lactoferrin, on components of metabolic syndrome pathogenesis. The molecular mechanisms of lactoferrin participation in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, such as that of lipoproteins, glycated proteins, fatty and bile acids, are contemplated. The influence of lactoferrin on the development of insulin resistance and hypertension, on proliferation of adipocytes, on inflammatory processes and endocrine control is considered. An analysis of population-based studies on the link between lactoferrin gene expression level and metabolic syndrome evidences is carried out. The results of numerous experiments focused on the effects of lactoferrin in metabolic syndrome and obesity animal models are presented. The results of the first international clinical trials aimed to correct obesity and type 2 diabetes mellitus in volunteers are discussed.

**Keywords:** lactoferrin; metabolic syndrome; obesity; diabetes mellitus; lipoproteins; fatty acids.

### Список сокращений

Akt — протеинкиназа B; AMP — аденозинмонофосфат; BMI — индекс массы тела; CREB — белок, связывающий элемент, чувствительный к циклическому AMP; HDL — липопротеины высокой плотности; IL — интерлейкин; LDL — липопротеины низкой плотности; LF — лактоферрин; LRP1 — белок, родственник LDL-рецептору; LSR — стимулируемый липолизом рецептор липопротеинов; MAPK — митоген-активируемая протеинкиназа; MCP-1 — хемоаттрактантный белок моноцитов; MS — метаболический синдром; PPAR $\gamma$  — рецептор, активируемый пролифератором пероксисом-гамма; sn — стереоспецифическая нумерация; TG — триглицериды; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли-альфа; VLDL — липопротеины очень низкой плотности; UCPI — термогенин (митохондриальный разобщающий белок 1).

толерантность к глюкозе. Статины, вмешиваясь в синтез холестерина, вызывают снижение синтеза коэнзима Q<sub>10</sub> и приводят к усугублению окислительного стресса [115]. Следует подчеркнуть, что до сих пор ни в одном из испытаний LF, проведенных на животных и людях, не было зарегистрировано токсичности LF. Даже длительное употребление людьми LF в высоких дозах (3 г/день в течение года) не вызывало каких-либо побочных эффектов [81, 116, 117]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) присвоило LF статус: «общепризнанный безопасным» (GRAS) [118], и на этом основании LF коровы используют в качестве добавки к различным пищевым продуктам, в том числе к детскому питанию. Европейская организация по безопасности пищевых продуктов (EFSA) также признала LF коровы безопасным пищевым ингредиентом [119]. Мировое производство LF на конец 2000-х гг. оценивалось в 60 тонн в год [120], и, судя по международным симпозиумам, которые проводятся с периодичностью раз в два года уже на протяжении 26 лет и посвящены свойствам и новым функциям LF, объемы производства LF неуклонно растут. В нашей стране в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (филиал «Медгамал») выпускается препарат Лапрот, содержащий LF грудного молока, предназначенный для внутривенного введения и зарегистрированный в регистре лекарственных средств России (РУ № ЛС-002374), ранее он выпускался в Московском научно-исследовательском онкологическом институте им. П.А. Герцена. На рынке также представлены многочисленные пищевые добавки на основе LF коровы. Остается надеяться, что программа Союзного государства по выведению на рынок рекомбинантного LF человека в молоке трансгенных коз, начавшаяся с испытания генетических конструкций на мышах более 10 лет назад [121], все же дойдет до потребителя (не стоит забывать, что очищенный рекомбинантный LF был эффективен даже при купировании последствий нейродегенеративных процессов) [103].

В обзор включены результаты, полученные при поддержке гранта РФФИ 17-04-00530 и грантов Президента РФ МК-5074.2016.4 и МД-5133.2018.4.

## Литература

- Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11(8):215-225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>.
- Zhang X, Beynen AC. Lowering effect of dietary milk-whey protein v. casein on plasma and liver cholesterol concentrations in rats. *Br J Nutr*. 2007;70(01):139. <https://doi.org/10.1079/bjn19930111>.
- McCrorry C, Layte R. Breastfeeding and risk of overweight and obesity at nine-years of age. *Soc Sci Med*. 2012;75(2):323-330. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.02.048>.
- Imai CM, Gunnarsdottir I, Thorisdottir B, et al. Associations between infant feeding practice prior to six months and body mass index at six years of age. *Nutrients*. 2014;6(4):1608-1617. <https://doi.org/10.3390/nu6041608>.
- Huang J, Zhang Z, Wu Y, et al. Early feeding of larger volumes of formula milk is associated with greater body weight or overweight in later infancy. *Nutr J*. 2018;17(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0322-5>.
- Yan J, Liu L, Zhu Y, et al. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14:1267. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1267>.
- Jensen RG. The lipids in human milk. *Prog Lipid Res*. 1996;35(1):53-92. [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(95\)00010-0](https://doi.org/10.1016/0163-7827(95)00010-0).
- Климов А.Н., Никуличева Н.Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с. [Klimov AN, Nikulicheva NG. Obmen lipidov i lipoproteinov i ego narusheniya. Saint Petersburg: Piter Kom; 1999. 512 p. (In Russ.)]
- Huettinger M, Retzek H, Eder M, Goldenberg H. Characteristics of chylomicron remnant uptake into rat liver. *Clin Biochem*. 1988;21(2):87-92. [https://doi.org/10.1016/s0009-9120\(88\)80093-6](https://doi.org/10.1016/s0009-9120(88)80093-6).
- Ziere GJ, Bijsterbosch MK, van Berkel TJ. Removal of 14 N-terminal amino acids of lactoferrin enhances its affinity for parenchymal liver cells and potentiates the inhibition of beta- very low density lipoprotein binding. *J Biol Chem*. 1993;268(36):27069-27075.
- Strickland DK, Ashcom JD, Williams S, et al. Sequence identity between the alpha 2-macroglobulin receptor and low density lipoprotein receptor-related protein suggests that this molecule is a multifunctional receptor. *J Biol Chem*. 1990;265(29):17401-17404.
- Huettinger M, Retzek H, Hermann M, Goldenberg H. Lactoferrin specifically inhibits endocytosis of chylomicron remnants but not alpha-macroglobulin. *J Biol Chem*. 1992;267(26):18551-18557.
- Herz J, Strickland DK. LRP: a multifunctional scavenger and signaling receptor. *J Clin Invest*. 2001;108(6):779-784. <https://doi.org/10.1172/JCI13992>.
- Meiinger M, Haumer M, Szakmary KA, et al. Removal of lactoferrin from plasma is mediated by binding to low density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor and transport to endosomes. *FEBS Lett*. 1995;360(1):70-74. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00082-k](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00082-k).
- Dijk MCM, Ziere GJ, Berkel TJC. Characterization of the chylomicron-remnant-recognition sites on parenchymal and Kupffer cells of rat liver Selective inhibition of parenchymal cell recognition by lactoferrin. *Eur J Biochem*. 1992;205(2):775-784. <https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1992.tb16842.x>.

16. Crawford SE, Borensztajn J. Plasma clearance and liver uptake of chylomicron remnants generated by hepatic lipase lipolysis: evidence for a lactoferrin-sensitive and apolipoprotein E-independent pathway. *J Lipid Res.* 1999;40(5):797-805.
17. van Dijk MCM, Ziere GJ, Boers W, et al. Recognition of chylomicron remnants and  $\beta$ -migrating very-low-density lipoproteins by the remnant receptor of parenchymal liver cells is distinct from the liver  $\alpha$ 2-macroglobulin-recognition site. *Biochem J.* 1991;279(3):863-870. <https://doi.org/10.1042/bj2790863>.
18. Ji ZS, Mahley RW. Lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans and the LDL receptor-related protein. Further evidence supporting the importance of direct binding of remnant lipoproteins to HSPG. *Arterioscler Thromb.* 1994;14(12):2025-2031. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.14.12.2025>.
19. Willnow TE, Goldstein JL, Orth K, et al. Low density lipoprotein receptor-related protein and gp330 bind similar ligands, including plasminogen activator-inhibitor complexes and lactoferrin, an inhibitor of chylomicron remnant clearance. *J Biol Chem.* 1992;267(36):26172-26180.
20. Ono T, Morishita S, Fujisaki C, et al. Effects of pepsin and trypsin on the anti-adipogenic action of lactoferrin against pre-adipocytes derived from rat mesenteric fat. *Br J Nutr.* 2011;105(2):200-211. <https://doi.org/10.1017/S0007114510003259>.
21. Hofmann SM, Zhou L, Perez-Tilve D, et al. Adipocyte LDL receptor-related protein-1 expression modulates postprandial lipid transport and glucose homeostasis in mice. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3271-3282. <https://doi.org/10.1172/JCI31929>.
22. Vassiliou G, Benoist F, Lau P, et al. The low density lipoprotein receptor-related protein contributes to selective uptake of high density lipoprotein cholesteryl esters by SW872 liposarcoma cells and primary human adipocytes. *J Biol Chem.* 2001;276(52):48823-48830. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103954200>.
23. Brandl N, Zemmann A, Kaube I, et al. Signal transduction and metabolism in chondrocytes is modulated by lactoferrin. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(1):117-125. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.08.012>.
24. Grey A, Banovic T, Zhu Q, et al. The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 is a mitogenic receptor for lactoferrin in osteoblastic cells. *Mol Endocrinol.* 2004;18(9):2268-2278. <https://doi.org/10.1210/me.2003-0456>.
25. Takeuchi T, Kitagawa H, Harada E. Evidence of lactoferrin transportation into blood circulation from intestine via lymphatic pathway in adult rats. *Exp Physiol.* 2004;89(3):263-270. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2003.026633>.
26. Kajikawa M, Ohta T, Takase M, et al. Lactoferrin inhibits cholesterol accumulation in macrophages mediated by acetylated or oxidized low-density lipoproteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Lipids and Lipid Metabolism.* 1994;1213(1):82-90. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(94\)90225-9](https://doi.org/10.1016/0005-2760(94)90225-9).
27. Костевич В.А., Соколов А.В., Захарова Е.Т., Васильев В.Б. Анализ содержания и насыщенности железом и медью лактоферрина в молоке у женщин с первого дня и до 5 лет лактации // Медицинский академический журнал. – 2014. – Т. 14. – № 1. – С. 80–86. [Kostevich VA, Sokolov AV, Zakharova ET, Vasil'ev VB. Analysis of lactoferrin concentration and iron/copper saturation in breast milk women from day 1 to 5 years of lactation. *Med Acad J.* 2014;14(1):80-86. (In Russ.)]
28. Suginozaki Y, Miyazaki A, Hakamata H, et al. The heparin-bound fraction of human lipoprotein-deficient serum inhibits endocytic uptake of oxidized low density lipoprotein by macrophages. *Atherosclerosis.* 1996;120(1-2):167-179. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(95\)05698-x](https://doi.org/10.1016/0021-9150(95)05698-x).
29. Schmidt AM, Vianna M, Gerlach M, et al. Isolation and characterization of two binding proteins for advanced glycosylation end products from bovine lung which are present on the endothelial cell surface. *J Biol Chem.* 1992;267(21):14987-14997.
30. Thornalley PJ. Cell activation by glycated proteins. AGE receptors, receptor recognition factors and functional classification of AGEs. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1998;44(7):1013-1023.
31. Shimizu H. Development of an enteric-coated lactoferrin tablet and its application. *BioMetals.* 2004;17(3):343-347. <https://doi.org/10.1023/b:biom.0000027715.72746.03>.
32. Takeuchi T, Shimizu H, Ando K, Harada E. Bovine lactoferrin reduces plasma triacylglycerol and NEFA accompanied by decreased hepatic cholesterol and triacylglycerol contents in rodents. *Br J Nutr.* 2004;91(4):533-538. <https://doi.org/10.1079/BJN20041090>.
33. Nakamura K, Morishita S, Ono T, et al. Lactoferrin interacts with bile acids and increases fecal cholesterol excretion in rats. *Biochem Cell Biol.* 2017;95(1):142-147. <https://doi.org/10.1139/bcb-2016-0052>.
34. McManus B, Korpela R, O'Connor P, et al. Compared to casein, bovine lactoferrin reduces plasma leptin and corticosterone and affects hypothalamic gene expression without altering weight gain or fat mass in high fat diet fed C57/BL6J mice. *Nutr Metab (Lond).* 2015;12:53. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0049-7>.
35. Fang B, Zhang M, Tian M, et al. Bovine lactoferrin binds oleic acid to form an anti-tumor complex similar to HAMLET. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1841(4):535-543. <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2013.12.008>.
36. Соколов А.В., Власенко А.Ю., Костевич В.А., и др. Цитотоксические свойства комплексов лактоферрина с ненасыщенными жирными кислотами // Acta Naturae. – 2017. – Т. 9. – № S. – С. 47. [Sokolov AV, Vlasenko AY, Kostevich VA, et al. Tsitotoksicheskie svoystva kompleksov laktoferrina s nenasyschennymi zhirnymi kislotami. *Acta Naturae.* 2017;9(S):47. (In Russ.)]
37. Соколов А.В., Власенко А.Ю., Костевич В.А., и др. Взаимодействие церулоплазмينا с комплексом лактоферрина и олеиновой кислоты // Медицинский академический журнал. – 2016. – Т. 16. – № 4. – С. 233–234. [Sokolov AV, Vlasenko AY, Kostevich VA, et al. Vzaimodeystvie tseruloplazmina s kompleksom laktoferrina i oleinovy kisloty. *Med Acad J.* 2016;16(4):233-234. (In Russ.)]
38. Yen FT, Mann CJ, Guermani LM, et al. Identification of a lipolysis-stimulated receptor that is distinct from the

- LDL receptor and the LDL receptor-related protein. *Biochemistry*. 1994;33(5):1172-1180. <https://doi.org/10.1021/bi00171a017>.
39. Mann CJ, Khallou J, Chevreuril O, et al. Mechanism of Activation and Functional Significance of the Lipolysis-Stimulated Receptor. Evidence for a Role as Chylomicron Remnant Receptor. *Biochemistry*. 2002;34(33):10421-10431. <https://doi.org/10.1021/bi00033a014>.
  40. Ahmad N, Girardet JM, Akbar S, et al. Lactoferrin and its hydrolysate bind directly to the oleate-activated form of the lipolysis stimulated lipoprotein receptor. *FEBS J*. 2012;279(23):4361-4373. <https://doi.org/10.1111/febs.12026>.
  41. Stenger C, Hanse M, Pratte D, et al. Up-regulation of hepatic lipolysis stimulated lipoprotein receptor by leptin: a potential lever for controlling lipid clearance during the postprandial phase. *FASEB J*. 2010;24(11):4218-4228. <https://doi.org/10.1096/fj.10-160440>.
  42. 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/JCI31021>.
  43. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11-18. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x>.
  44. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365(9468):1415-1428. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)66378-7).
  45. Moreno-Navarrete JM, Fernandez-Real JM. Antimicrobial-sensing proteins in obesity and type 2 diabetes: the buffering efficiency hypothesis. *Diabetes Care*. 2011;34 Suppl 2:S335-341. <https://doi.org/10.2337/dc11-s238>.
  46. Benson TW, Weintraub NL, Kim HW, et al. A single high-fat meal provokes pathological erythrocyte remodeling and increases myeloperoxidase levels: implications for acute coronary syndrome. *Lab Invest*. 2018;98(10):1300-1310. <https://doi.org/10.1038/s41374-018-0038-3>.
  47. Elgazar-Carmon V, Rudich A, Hadad N, Levy R. Neutrophils transiently infiltrate intra-abdominal fat early in the course of high-fat feeding. *J Lipid Res*. 2008;49(9):1894-1903. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800132-JLR200>.
  48. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761-1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>.
  49. Walrand S, Guillet C, Boirie Y, Vasson MP. *In vivo* evidences that insulin regulates human polymorphonuclear neutrophil functions. *J Leukoc Biol*. 2004;76(6):1104-1110. <https://doi.org/10.1189/jlb.0104050>.
  50. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Bassols J, et al. Decreased circulating lactoferrin in insulin resistance and altered glucose tolerance as a possible marker of neutrophil dysfunction in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4036-4044. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0215>.
  51. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Bassols J, et al. Association of circulating lactoferrin concentration and 2 nonsynonymous LTF gene polymorphisms with dyslipidemia in men depends on glucose-tolerance status. *Clin Chem*. 2008;54(2):301-309. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.095943>.
  52. Velliyagounder K, Kaplan JB, Furgang D, et al. One of Two Human Lactoferrin Variants Exhibits Increased Antibacterial and Transcriptional Activation Activities and Is Associated with Localized Juvenile Periodontitis. *Infect Immun*. 2003;71(11):6141-6147. <https://doi.org/10.1128/iai.71.11.6141-6147.2003>.
  53. Wu YM, Juo SH, Ho YP, et al. Association between lactoferrin gene polymorphisms and aggressive periodontitis among Taiwanese patients. *J Periodontol Res*. 2009;44(3):418-424. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2008.01120.x>.
  54. Fernandez-Real JM, Garcia-Fuentes E, Moreno-Navarrete JM, et al. Fat overload induces changes in circulating lactoferrin that are associated with postprandial lipemia and oxidative stress in severely obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(3):482-488. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.266>.
  55. Рудниченко Ю.А., Лукашевич В.С., Залуцкий И.В. Экспериментальное исследование влияния рекомбинантного лактоферрина человека на уровни андрогенов и основные показатели липидного и белкового обмена // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62. – № 5. – С. 566–571. [Rudnichenko YA, Lukashevich VS, Zalutskiy IV. Experimental study of the influence of recombinant human lactoferrin on the levels of androgens and basic parameters of lipid and protein metabolism. *Biomed Khim*. 2016;62(5):566-571. (In Russ.).] <https://doi.org/10.18097/PBMC20166205566>.
  56. Рудниченко Ю.А., Лукашевич В.С., Залуцкий И.В. Динамика изменения содержания половых гормонов в сыворотке крови крыс-самцов после завершения курсового введения рекомбинантного лактоферрина человека // Биофармацевтический журнал. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 57–63. [Rudnichenko YA, Lukashevich VS, Zalutskiy IV. Changes in the sex hormones content in the blood serum of male rats after administration of the recombinant human lactoferrin. *Biofarmatsevticheskii zhurnal*. 2018;10(2):57-63. (In Russ.)]
  57. Wang C, Jackson G, Jones TH, et al. Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1669-1675. <https://doi.org/10.2337/dc10-2339>.
  58. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol*. 2013;217(3):R25-45. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0455>.
  59. Yagi M, Suzuki N, Takayama T, et al. Lactoferrin suppress the adipogenic differentiation of MC3T3-G2/PA6 cells. *J Oral Sci*. 2008;50(4):419-425. <https://doi.org/10.2334/josnusd.50.419>.
  60. Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, Ricart W, Fernandez-Real JM. Lactoferrin increases (172Thr)AMPK phosphorylation and insulin-induced (p473Ser)AKT while impairing adipocyte differentiation. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33(9):991-1000. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.143>.
  61. Nam MS, Cho MC, Bae HC, Yoon DY. Effects of lactoferrin on adipogenesis in 3T3-L1 cells and obesity mice. *Biochem Cell Biol*. 2006;84(3):399.
  62. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Sabater M, et al. Proadipogenic effects of lactoferrin in human subcutaneous and

- visceral preadipocytes. *J Nutr Biochem*. 2011;22(12):1143-1149. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.09.015>.
63. Moreno-Navarrete JM, Serrano M, Sabater M, et al. Study of lactoferrin gene expression in human and mouse adipose tissue, human preadipocytes and mouse 3T3-L1 fibroblasts. Association with adipogenic and inflammatory markers. *J Nutr Biochem*. 2013;24(7):1266-1275. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.10.002>.
  64. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Moreno M, et al. Lactoferrin gene knockdown leads to similar effects to iron chelation in human adipocytes. *J Cell Mol Med*. 2014;18(3):391-395. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12234>.
  65. Mayeur S, Veilleux A, Pouliot Y, et al. Plasma Lactoferrin Levels Positively Correlate with Insulin Resistance despite an Inverse Association with Total Adiposity in Lean and Severely Obese Patients. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166138>.
  66. Vengen IT, Dale AC, Wiseth R, et al. Lactoferrin is a novel predictor of fatal ischemic heart disease in diabetes mellitus type 2: long-term follow-up of the HUNT 1 study. *Atherosclerosis*. 2010;212(2):614-620. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.06.008>.
  67. Netea MG, Joosten LA, Lewis E, et al. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2006;12(6):650-656. <https://doi.org/10.1038/nm1415>.
  68. Ishii K. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients treated with oral lactoferrin for 12 months. *Hepatol Res*. 2003;25(3):226-233. [https://doi.org/10.1016/s1386-6346\(02\)00279-6](https://doi.org/10.1016/s1386-6346(02)00279-6).
  69. Hayes TG, Falchook GF, Varadhachary GR, et al. Phase I trial of oral lactoferrin alfa in refractory solid tumors. *Invest New Drugs*. 2006;24(3):233-240. <https://doi.org/10.1007/s10637-005-3690-6>.
  70. Ono T, Fujisaki C, Ishihara Y, et al. Potent lipolytic activity of lactoferrin in mature adipocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2013;77(3):566-571. <https://doi.org/10.1271/bbb.120817>.
  71. Ikoma-Seki K, Nakamura K, Morishita S, et al. Role of LRP1 and ERK and cAMP Signaling Pathways in Lactoferrin-Induced Lipolysis in Mature Rat Adipocytes. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141378. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141378>.
  72. Morishita S, Tomita K, Ono T, et al. Lactoferrin attenuates fatty acid-induced lipotoxicity via Akt signaling in hepatocarcinoma cells. *Biochem Cell Biol*. 2015;93(6):566-573. <https://doi.org/10.1139/bcb-2015-0014>.
  73. Grey A, Zhu Q, Watson M, et al. Lactoferrin potently inhibits osteoblast apoptosis, via an LRP1-independent pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;251(1-2):96-102. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2006.03.002>.
  74. Nakamura K, Kishida T, Ejima A, et al. Bovine lactoferrin promotes energy expenditure via the cAMP-PKA signaling pathway in human reprogrammed brown adipocytes. *Biometals*. 2018;31(3):415-424. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0103-9>.
  75. Cao W, Medvedev AV, Daniel KW, Collins S. beta-Adrenergic activation of p38 MAP kinase in adipocytes: cAMP induction of the uncoupling protein 1 (UCP1) gene requires p38 MAP kinase. *J Biol Chem*. 2001;276(29):27077-27082. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101049200>.
  76. Kozak LP, Anunciado-Koza R. UCP1: its involvement and utility in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32 Suppl 7:S32-38. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.236>.
  77. Baumrucker CR, Erondy NE. Insulin-like growth factor (IGF) system in the bovine mammary gland and milk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2000;5(1):53-64. <https://doi.org/10.1023/A:1009515232450>.
  78. Mir R, Kumar RP, Singh N, et al. Specific interactions of C-terminal half (C-lobe) of lactoferrin protein with edible sugars: binding and structural studies with implications on diabetes. *Int J Biol Macromol*. 2010;47(1):50-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2010.03.021>.
  79. Sharma S, Singh TP, Bhatia KL. Preparation and characterization of the N and C monoferric lobes of buffalo lactoferrin produced by proteolysis using proteinase K. *J Dairy Res*. 1999;66(1):81-90.
  80. Morishita S, Ono T, Fujisaki C, et al. Bovine lactoferrin reduces visceral fat and liver triglycerides in ICR mice. *J Oleo Sci*. 2013;62(2):97-103. <https://doi.org/10.5650/jos.62.97>.
  81. Tamano S, Sekine K, Takase M, et al. Lack of chronic oral toxicity of chemopreventive bovine lactoferrin in F344/DuCrj rats. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9(2):313-316.
  82. Pilvi TK, Harala S, Korpela R, Mervaala EM. Effects of high-calcium diets with different whey proteins on weight loss and weight regain in high-fat-fed C57BL/6J mice. *Br J Nutr*. 2009;102(3):337-341. <https://doi.org/10.1017/S0007114508199445>.
  83. Shi J, Finckenberg P, Martonen E, et al. Metabolic effects of lactoferrin during energy restriction and weight regain in diet-induced obese mice. *J Funct Foods*. 2012;4(1):66-78. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.08.001>.
  84. Singh A, Zapata RC, Pezeshki A, Chelikani PK. Dietary lactalbumin and lactoferrin interact with inulin to modulate energy balance in obese rats. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(6):1050-1060. <https://doi.org/10.1002/oby.21840>.
  85. Zapata RC, Singh A, Pezeshki A, et al. Whey Protein Components – Lactalbumin and Lactoferrin – Improve Energy Balance and Metabolism. *Sci Rep*. 2017;7(1):9917. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09781-2>.
  86. Nozari S, Fathi Maroufi N, Nouri M, et al. Decreasing serum homocysteine and hypocholesterolemic effects of Bovine lactoferrin in male rat fed with high-cholesterol diet. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2018;10(4):203-208. <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2018.35>.
  87. Min QQ, Qin LQ, Sun ZZ, et al. Effects of Metformin Combined with Lactoferrin on Lipid Accumulation and Metabolism in Mice Fed with High-Fat Diet. *Nutrients*. 2018;10(11). <https://doi.org/10.3390/nu10111628>.
  88. Kushibiki S, Shingu H, Komatsu T, et al. Influence of orally administered bovine lactoferrin on lipid metabolism in lipopolysaccharide-injected preruminant calves. *Anim Sci J*. 2009;80(3):258-264. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2009.00642.x>.
  89. Li YC, Hsieh CC. Lactoferrin dampens high-fructose corn syrup-induced hepatic manifestations of the metabolic syn-

- drome in a murine model. *PLoS One*. 2014;9(5):e97341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097341>.
90. Morishita S, Kawaguchi H, Ono T, et al. Enteric lactoferrin attenuates the development of high-fat and high-cholesterol diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis in Microminipigs. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016;80(2):295-303. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1091713>.
  91. Sun J, Ren F, Xiong L, et al. Bovine lactoferrin suppresses high-fat diet induced obesity and modulates gut microbiota in C57BL/6J mice. *J Funct Foods*. 2016;22:189-200. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.01.022>.
  92. Lee S, Son B, Jeon J, et al. Decreased Hepatic Lactotransferrin Induces Hepatic Steatosis in Chronic Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Model. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(6):2233-2249. <https://doi.org/10.1159/000491535>.
  93. Hayashida K, Takeuchi T, Ozaki T, et al. Bovine lactoferrin has a nitric oxide-dependent hypotensive effect in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;286(2):R359-365. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00214.2003>.
  94. Hayashida K, Takeuchi T, Shimizu H, et al. Lactoferrin enhances opioid-mediated analgesia via nitric oxide in the rat spinal cord. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;285(2):R306-312. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00760.2002>.
  95. Lee NY, Cheng JT, Enomoto T, Nakamura I. The antihypertensive activity of angiotensin-converting enzyme inhibitory peptide containing in bovine lactoferrin. *Chin J Physiol*. 2006;49(2):67-73.
  96. Garcia-Tejedor A, Sanchez-Rivera L, Castello-Ruiz M, et al. Novel antihypertensive lactoferrin-derived peptides produced by *Kluyveromyces marxianus*: gastrointestinal stability profile and in vivo angiotensin I-converting enzyme (ACE) inhibition. *J Agric Food Chem*. 2014;62(7):1609-1616. <https://doi.org/10.1021/jf4053868>.
  97. Manzanares P, Salom JB, Garcia-Tejedor A, et al. Unraveling the mechanisms of action of lactoferrin-derived antihypertensive peptides: ACE inhibition and beyond. *Food Funct*. 2015;6(8):2440-2452. <https://doi.org/10.1039/c5fo00580a>.
  98. Ruiz-Gimenez P, Ibanez A, Salom JB, et al. Antihypertensive properties of lactoferrin B-derived peptides. *J Agric Food Chem*. 2010;58(11):6721-6727. <https://doi.org/10.1021/jf100899u>.
  99. Li H, Wang Y, Yang H, et al. Lactoferrin Induces the Synthesis of Vitamin B<sub>6</sub> and Protects HUVEC Functions by Activating PDXP and the PI3K/AKT/ERK1/2 Pathway. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3). <https://doi.org/10.3390/ijms20030587>.
  100. Kimoto H. Case report of 4 patients on the improvement of serum lipids by the enteric-coated LF tablets. *Progr Medicine*. 2003;23:1519-1523.
  101. Ono T, Murakoshi M, Suzuki N, et al. Potent anti-obesity effect of enteric-coated lactoferrin: decrease in visceral fat accumulation in Japanese men and women with abdominal obesity after 8-week administration of enteric-coated lactoferrin tablets. *Br J Nutr*. 2010;104(11):1688-1695. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002734>.
  102. Mohamed WA, Schaalán MF. Antidiabetic efficacy of lactoferrin in type 2 diabetic pediatrics; controlling impact on PPAR-gamma, SIRT-1, and TLR4 downstream signaling pathway. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:89. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0390-x>.
  103. Zakharova ET, Sokolov AV, Pavlichenko NN, et al. Erythropoietin and Nrf2: key factors in the neuroprotection provided by apo-lactoferrin. *Biometals*. 2018;31(3):425-443. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0111-9>.
  104. Li YM, Tan AX, Vlassara H. Antibacterial activity of lysozyme and lactoferrin is inhibited by binding of advanced glycation-modified proteins to a conserved motif. *Nature Medicine*. 1995;1(10):1057-1061. <https://doi.org/10.1038/nm1095-1057>.
  105. Takayama Y, Aoki R. Roles of lactoferrin on skin wound healing. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3):497-503. <https://doi.org/10.1139/o11-054>.
  106. Lyons TE, Miller MS, Serena T, et al. Talactoferrin alfa, a recombinant human lactoferrin promotes healing of diabetic neuropathic ulcers: a phase 1/2 clinical study. *Am J Surg*. 2007;193(1):49-54. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.07.010>.
  107. Norrby K. Human apo-lactoferrin enhances angiogenesis mediated by vascular endothelial growth factor A *in vivo*. *J Vasc Res*. 2004;41(4):293-304. <https://doi.org/10.1159/000078927>.
  108. Zakharova ET, Kostevich VA, Sokolov AV, Vasilyev VB. Human apo-lactoferrin as a physiological mimetic of hypoxia stabilizes hypoxia-inducible factor-1 alpha. *Biometals*. 2012;25(6):1247-1259. <https://doi.org/10.1007/s10534-012-9586-y>.
  109. Kostevich VA, Sokolov AV, Kozlov SO, et al. Functional link between ferroxidase activity of ceruloplasmin and protective effect of apo-lactoferrin: studying rats kept on a silver chloride diet. *Biometals*. 2016;29(4):691-704. <https://doi.org/10.1007/s10534-016-9944-2>.
  110. Alnaeeli M, Noguchi CT. Erythropoietin and obesity-induced white adipose tissue inflammation: redefining the boundaries of the immunometabolism territory. *Adipocyte*. 2015;4(2):153-157. <https://doi.org/10.4161/21623945.2014.978654>.
  111. Kodo K, Sugimoto S, Nakajima H, et al. Erythropoietin (EPO) ameliorates obesity and glucose homeostasis by promoting thermogenesis and endocrine function of classical brown adipose tissue (BAT) in diet-induced obese mice. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173661. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173661>.
  112. Teng R, Gavrilova O, Suzuki N, et al. Disrupted erythropoietin signalling promotes obesity and alters hypothalamus proopiomelanocortin production. *Nat Commun*. 2011;2:520. <https://doi.org/10.1038/ncomms1526>.
  113. Dey S, Li X, Teng R, et al. Erythropoietin regulates POMC expression via STAT3 and potentiates leptin response. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(2):55-67. <https://doi.org/10.1530/JME-15-0171>.
  114. Xiong L, Ren F, Lv J, et al. Lactoferrin attenuates high-fat diet-induced hepatic steatosis and lipid metabolic dysfunctions by suppressing hepatic lipogenesis and down-

- regulating inflammation in C57BL/6J mice. *Food Funct.* 2018;9(8):4328-4339. <https://doi.org/10.1039/c8fo00317c>.
115. Lankin VZ, Tikhaze AK, Kukharchuk VV, et al. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2003;249(1/2):129-140. <https://doi.org/10.1023/a:1024742907379>.
116. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2012;129(1):116-123. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0279>.
117. Kozu T, Iinuma G, Ohashi Y, et al. Effect of orally administered bovine lactoferrin on the growth of adenomatous colorectal polyps in a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(11):975-983. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0208>.
118. Ono T, Morishita S, Murakoshi M. Novel function of bovine lactoferrin in lipid metabolism: Visceral fat reduction by enteric-coated lactoferrin. *PharmaNutrition.* 2013;1(1):32-34. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2012.11.001>.
119. Scientific Opinion on bovine lactoferrin. *EFSA J.* 2012;10(5):2701. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2701>.
120. 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). *Biofarmatsevticheskiy zhurnal.* 2010;2(3):3-19. (In Russ.)]
121. Соколов А.В., Пулина М.О., Кристьян А.В., и др. Исследование рекомбинантного лактоферрина человека, секретируемого в молоко трансгенных мышей // Доклады Академии наук. – 2006. – Т. 411. – № 2. – С. 267–270. [Sokolov AV, Pulina MO, Kristiyan AV, et al. A study of recombinant human lactoferrin secreted in milk of transgenic mice. *Dokl Akad Nauk.* 2006;411(2):336-338. (In Russ.)] <https://doi.org/10.1134/S1607672906060032>.

### Сведения об авторах / Information about the authors

**Анна Юрьевна Елизарова** — аспирант, научный сотрудник отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. SPIN-код: 3059-4381. E-mail: [anechka\\_v@list.ru](mailto:anechka_v@list.ru).

**Валерия Александровна Костевич** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; научный сотрудник отдела биофизики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1405-1322>; SPIN-код: 2726-2921. E-mail: [hfa-2005@yandex.ru](mailto:hfa-2005@yandex.ru).

**Ирина Витальевна Войнова** — аспирант, научный сотрудник отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: [iravoynova@mail.ru](mailto:iravoynova@mail.ru).

**Алексей Викторович Соколов** — д-р биол. наук, заведующий лабораторией биохимической генетики отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; старший научный сотрудник отдела биофизики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», Москва; профессор кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9033-0537>; SPIN-код: 7427-7395. E-mail: [biochemsokolov@gmail.com](mailto:biochemsokolov@gmail.com).

**Anna Yu. Elizarova** — PhD student, Research fellow of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 3059-4381. E-mail: [anechka\\_v@list.ru](mailto:anechka_v@list.ru).

**Valeria A. Kostevich** — PhD (Biology), Senior Researcher of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg; Research fellow of the Department of Biophysics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1405-1322>; SPIN-code: 2726-2921. E-mail: [hfa-2005@yandex.ru](mailto:hfa-2005@yandex.ru).

**Irina V. Voynova** — PhD student, Research fellow of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: [iravoynova@mail.ru](mailto:iravoynova@mail.ru).

**Alexey V. Sokolov** — Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Biochemical Genetics of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine; Saint Petersburg; Senior Researcher of the Department of Biophysics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow; Professor of Chair of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technology at Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9033-0537>; SPIN-code: 7427-7395. E-mail: [biochemsokolov@gmail.com](mailto:biochemsokolov@gmail.com).

### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

**Алексей Викторович Соколов / Alexey V. Sokolov**  
E-mail: [biochemsokolov@gmail.com](mailto:biochemsokolov@gmail.com)



УДК 616-018+616.24-001+616.921.5  
<https://doi.org/10.17816/MAJ19165-72>

## ВЛИЯНИЕ МЕТИЛГЛИОКСАЛЯ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ У МЫШЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ ГРИППА А(H1N1)PDM09

А.Г. Александров, Т.Н. Саватеева-Любимова, А.А. Мужикян

ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Александров А.Г., Саватеева-Любимова Т.Н., Мужикян А.А. Влияние метилглиоксаль на течение острого повреждения легких у мышей при экспериментальном инфицировании вирусом гриппа А(H1N1)pdm09 // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 65–72. <https://doi.org/10.17816/MAJ19165-72>

Поступила: 18.01.2019

Одобрена: 20.02.2019

Принята: 28.02.2019

**Цель исследования.** Изучение влияния 2-оксопропаналя (метилглиоксаль) на течение вирус-индуцированного острого повреждения легких.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на взрослых аутбредных самках мыши. Метилглиоксаль вводили подкожно в дозе 50 мг/кг/сут в течение 14 дней до инфицирования. С целью моделирования вирусной инфекции использовали штамм вируса гриппа А(H1N1)pdm09 в дозе, равной 0,75 расчетной величины LD<sub>50</sub>. На 4, 7 и 14-е сутки после инфицирования выполняли гематологическое исследование цельной крови, патоморфологическое и гистологическое исследование легких. Степень поражения легочной ткани оценивали полуколичественным методом.

**Результаты.** Метилглиоксаль вызвал двукратное повышение летальности и площади поражения легких ( $p < 0,05$ ), в том числе за счет структурных изменений, характерных для воспалительного процесса. Изменения носили прогрессивный характер. У животных с вирусной инфекцией отмечено повышение индекса соотношения нейтрофилов и лимфоцитов в среднем в 2,5 раза ( $p < 0,05$  по отношению к интактным животным).

**Заключение.** Внутриклеточный предшественник AGEs метилглиоксаль усугублял тяжесть течения острого повреждения легких, индуцированного вирусом гриппа А(H1N1)pdm09, у мышей за счет значимого влияния на степень выраженности поражения легочной ткани и уровень летальности опытных животных.

**Ключевые слова:** метилглиоксаль; вирус гриппа А(H1N1)pdm09; летальность; острое повреждение легких; мыши.

## THE EFFECT METHYLGLYOXAL ON ACUTE LUNG INJURY INDUCED BY INFLUENZA A(H1N1)PDM09 IN MICE

A.G. Aleksandrov, T.N. Savateeva-Lubimova, A.A. Mujikyan

Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia

For citation: Aleksandrov AG, Savateeva-Lubimova TN, Mujikyan AA. The effect methylglyoxal on acute lung injury induced by influenza A(H1N1)pdm09 in mice. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):65-72. <https://doi.org/10.17816/MAJ19165-72>

Received: January 18, 2019

Revised: February 20, 2019

Accepted: February 28, 2019

**The aim of the article.** To study of the effect of 2-oxopropanal (methylglyoxal) on virus-induced acute lung injury.

**Materials and methods.** The study was performed on adult female outbred mice. Methylglyoxal administered subcutaneously at a dose of 50 mg/kg/day to mice for 14 days prior to infection. The pandemic influenza virus A(H1N1)pdm09 was used for modeling viral infection at a dose of 0.75 LD<sub>50</sub>. Hematology, pathomorphological and histological studies were performed on 4, 7 and 14 days post infection. Level of lung injury was performed by semi-quantitative method.

**Results.** Methylglyoxal induced 2-fold increase of mortality and lung lesion area ( $p < 0.05$ ). The structural changes in lung tissue had inflammatory character. These changes had progressive character. The ratio of neutrophils/lymphocytes was increased by 2.5 times on average in infected animals ( $p < 0.05$  compared to intact animals).

**Conclusion.** Methylglyoxal aggravated acute lung injury in mice by inducing structural changes in tissue and increased mortality level.

**Keywords:** methylglyoxal; A(H1N1)pdm09 influenza virus; mortality; acute lung injury; mice.

### Список сокращений

КПГ — конечные продукты гликирования; ОПЛ — острое повреждение легких; ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота; LD<sub>50</sub> — средняя смертельная (летальная) доза.

то изменение данного индекса, обусловленное нейтрофилезом и лимфопенией, в первую очередь служит маркером собственно гриппозной инфекции. Аналогичные данные были получены М. Preusse et al. [18] при инфицировании мышей вирусами гриппа штаммов A/PuertoRico/8/1934 (H1N1). Снижение же содержания свободно циркулирующих лейкоцитов (значимо на 7-е сутки у животных из группы, получавшей метилглиоксаль) на фоне описанных микроскопических изменений в легких, скорее всего, было обусловлено их миграцией из периферической крови в очаг воспаления.

На 14-е сутки после инфицирования индекс соотношения «нейтрофилы/лимфоциты» составил  $0,42 \pm 0,03$  и  $0,43 \pm 0,06$  во 2-й и в 3-й группах соответственно, а значимых отличий в показателе содержания лейкоцитов и лимфоцитов у опытных животных по сравнению с интактными особями не было. В то же время относительное содержание нейтрофилов продолжало оставаться повышенным.

### Заключение

Оценка влияния внутриклеточного предшественника КПП метилглиоксала на течение ОПЛ позволила установить, что он усугубляет структурные нарушения в легочной ткани у мышей, инфицированных вирусом гриппа A/H1N1/pdm09, и повышает летальность опытных животных по сравнению с животными из контрольной группы. С учетом ранее полученных данных о роли предшественников КПП в формировании провоспалительного ответа при различных патологических состояниях [19, 20], скорее всего, выявленное негативное действие метилглиоксала в условиях данного эксперимента может быть связано с усилением гликолиза в очаге воспаления (легочная ткань). Выявленное в ходе исследования изменение индекса нормального соотношения «нейтрофилы/лимфоциты» свидетельствовало о наличии гриппозной инфекции и не было напрямую связано с действием предшественника КПП.

Полученные данные могут являться основанием для изучения эффективности фармакологических зондов, способствующих инактивации процесса накопления предшественников КПП, с целью повышения эффективности лечения тяжелой гриппозной инфекции.

### Литература

1. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / Под ред. А.Г. Чучалина, Т.В. Сологуб. – СПб.: НП-Принт, 2014. – 192 с. [Gripp u vzroslykh: metodicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu, spetsificheskoy i nespetsificheskoy profilaktike. Ed. by A.G. Chuchalin, T.V. Sologub. Saint Petersburg: NP-Print; 2014. 192 p. (In Russ.)]
2. Киселев О.И. Пандемии начала XXI века. Грипп птиц и пандемия «свиного» гриппа H1N1 2009 г. – СПб.: Фолиант, 2016. – 368 с. [Kiselev OI. Pandemii nachala XXI veka. Gripp ptits i pandemiya "svinogo" grippa H1N1 2009 g. Saint Petersburg: Foliant; 2016. 368 p. (In Russ.)]
3. Чурляев Ю.А., Вереин М.Ю., Кан С.Л., и др. Острый респираторный дистресс-синдром при тяжелой черепно-мозговой травме // Общая реаниматология. – 2009. – Т. 5. – № 2. – С. 21–26. [Churlyayev YA, Verein MY, Kan SL, et al. Acute respiratory distress syndrome in severe brain injury. *General Reanimatology*. 2009;5(2):21-26. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-2-21>.
4. Фастова И.А., Губанова Е.И. Синдром острого повреждения легких при экспериментальном перитоните // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – № 2. – С. 114–117. [Fastova IA, Gubanova EI. Acute lungs injury syndrome in experimental peritonitis. *Journal of new medical technologies*. 2012;19(2):114-117. (In Russ.)]
5. Росстальная А.Л., Сабиров Д.М., Акалаев Р.Н., и др. Острое повреждение легких: спорные вопросы и нерешенные проблемы (обзор литературы) // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2016. – № 3. – С. 66–72. [Rosstalnaya AL, Sabirov DM, Akalaev RN, et al. Acute lung injury: issues and remaining challenges (a literature review). *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'*. 2016;(3):66-72. (In Russ.)]
6. Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, Kuiken T. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(1):57-69. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(13\)70286-x](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(13)70286-x).
7. Kim KM, Jung DH, Jang DS, et al. Puerarin suppresses AGEs-induced inflammation in mouse mesangial cells: a possible pathway through the induction of heme oxygenase-1 expression. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;244(2):106-113. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.12.023>.
8. Byun K, Yoo Y, Son M, et al. Advanced glycation end-products produced systemically and by macrophages: A common contributor to inflammation and degenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2017;177:44-55. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.030>.
9. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44(2):129-146. <https://doi.org/10.1007/s001250051591>.
10. Балаболкин М.И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2002. – Т. 5. – № 4. – С. 8–16. [Balabolkin MI. Rol' glikirovaniya belkov, oksislitel'nogo stressa v patogeneze sosudistyx oslozhneniy pri sakharnom diabete. *Diabetes mellitus*. 2002;5(4):8-16. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM200248-16>.
11. Ahmed N, Thornalley PJ. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе осложнений сахарного диабета // РМЖ. – 2009. – Т. 17. – № 9. – С. 642–650. [Ahmed N,

- Thornalley PJ. Rol' konechnykh produktov glikirovaniya v patogeneze oslozhneniy sakharnogo diabeta. *RMZh*. 2009;17(9):642-650. (In Russ.)
12. Подачина С.В. Роль блокаторов конечного гликирования белков в формировании неврологических осложнений сахарного диабета // Фарматека. — 2011. — № 16. — С. 37–42. [Podachina SV. Role of glycation end-products blockers in the development of neurologic complications of diabetes mellitus. *Farmateka*. 2011;(16):37-42. (In Russ.)]
  13. Спасов А.А., Соловьева О.А., Кузнецова В.А. Гликирование белков при сахарном диабете и возможности его фармакологической коррекции (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. — 2017. — Т. 51. — № 6. — С. 3–7. [Spasov AA, Solov'eva OA, Kuznetsova VA. Protein glycation during diabetes mellitus and the possibility of its pharmacological correction (Review). *Pharmaceutical chemistry journal*. 2017;51(6):3-7. (In Russ.)]
  14. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1975. — 296 с. [Urbakh VY. Statisticheskii analiz v biologicheskikh i meditsinskikh issledovaniyakh. Moscow: Meditsina; 1975. 296 p. (In Russ.)]
  15. Ожередова Н.А., Веревкин М.Н., Светлакова Е.В. Общая вирусология: Методические указания. — Ставрополь: АГРУС, 2013. — 50 с. [Ozheredova NA, Verevkin MN, Svetlakov EV. Obshchaya virusologiya: Metodicheskie ukazaniya. Stavropol': AGRUS; 2013. 50 p. (In Russ.)]
  16. Golej J, Hoeger H, Radner W, et al. Oral administration of methylglyoxal leads to kidney collagen accumulation in the mouse. *Life Sci*. 1998;63(9):801-807. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(98\)00336-1](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(98)00336-1).
  17. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, et al. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(5):725-738. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0210ST>.
  18. Preusse M, Schughart K, Wilk E, et al. Hematological parameters in the early phase of influenza A virus infection in differentially susceptible inbred mouse strains. *BMC Res Notes*. 2015;8:225. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1195-8>.
  19. Di Loreto S, Caracciolo V, Colafarina S, et al. Methylglyoxal induces oxidative stress-dependent cell injury and up-regulation of interleukin-1beta and nerve growth factor in cultured hippocampal neuronal cells. *Brain Res*. 2004;1006(2):157-167. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.01.066>.
  20. Baig MH, Jan AT, Rabbani G, et al. Methylglyoxal and Advanced Glycation End products: Insight of the regulatory machinery affecting the myogenic program and of its modulation by natural compounds. *Sci Rep*. 2017;7(1):5916. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06067-5>.

#### Сведения об авторах / Information about the authors

**Андрей Георгиевич Александров** — аспирант лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>. E-mail: [forphchemistry@gmail.com](mailto:forphchemistry@gmail.com).

**Татьяна Николаевна Саватеева-Любимова** — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>. E-mail: [drugs\\_safety@mail.ru](mailto:drugs_safety@mail.ru).

**Арман Артушович Мужикян** — канд. ветеринар. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-7093-0014>. E-mail: [vetdiagnostics.spb@gmail.com](mailto:vetdiagnostics.spb@gmail.com).

**Andrei G. Aleksandrov** — a graduate student in the Laboratory of Drug Safety of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-9212-3865>. E-mail: [forphchemistry@gmail.com](mailto:forphchemistry@gmail.com).

**Tatiana N. Savateeva-Lyubimova** — Professor, MD, PhD in Medicine, Leading Researcher in the Laboratory of Drug Safety of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4516-3308>. E-mail: [drugs\\_safety@mail.ru](mailto:drugs_safety@mail.ru).

**Arman A. Muzhikyan** — PhD in Veterinary Sciences, Leading Researcher in the Laboratory of Drug Safety of Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-7093-0014>. E-mail: [vetdiagnostics.spb@gmail.com](mailto:vetdiagnostics.spb@gmail.com).

#### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

**Андрей Георгиевич Александров / Andrei G. Aleksandrov**  
E-mail: [forphchemistry@gmail.com](mailto:forphchemistry@gmail.com)

УДК 612.134, 612.146, 616.005.4, 616.005.6, 616.005.7, 612.089.6  
<https://doi.org/10.17816/MAJ19173-80>

## ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЙ ЛЕГОЧНОЙ И ВЕНОЗНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ И ИШЕМИИ МИОКАРДА

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

<sup>1</sup> ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения», Санкт-Петербург

Для цитирования: Евлахов В.И., Поясов И.З., Овсянников В.И. Характер изменений легочной и венозной гемодинамики при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии и ишемии миокарда // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 73–80. <https://doi.org/10.17816/MAJ19173-80>

Поступила: 03.12.2018

Одобрена: 22.01.2019

Принята: 28.02.2019

В острых опытах на кроликах изучали изменения легочной и венозной гемодинамики при моделировании тромбоэмболии легочной артерии и ишемии миокарда в контроле и на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламином. При тромбоэмболии легочной артерии в течение минуты давление в ней и легочное сосудистое сопротивление возрастали на фоне уменьшения легочного кровотока; кровоток по краниальной полой вене снижался менее выражено, чем по каудальной. В течение минуты ишемии миокарда давление и кровоток в легочной артерии уменьшались, легочное сосудистое сопротивление не изменялось; кровоток по краниальной вене снижался более выражено, чем по каудальной. При легочной тромбоэмболии на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов давление в легочной артерии возрастало на такую же величину, как и в контроле, а легочное сосудистое сопротивление увеличивалось в меньшей степени. Кровоток в легочной артерии, кровоток по полым венам и венозный возврат снижались меньше, чем в контроле. В ответ на ишемию миокарда в условиях применения фентоламина давление в легочной артерии, кровоток по полым венам и венозный возврат уменьшались в большей степени, чем у животных в контроле, легочное сосудистое сопротивление имело тенденцию к снижению. Различия изменений легочной и венозной гемодинамики при тромбоэмболии легочной артерии и ишемии миокарда были обусловлены активацией адренергических механизмов.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии; ишемия миокарда; давление в легочной артерии; легочное сосудистое сопротивление; венозный возврат;  $\alpha$ -адренорецепторы.

## THE CHARACTER OF PULMONARY AND VENOUS HEMODYNAMICS CHANGES IN THE EXPERIMENTAL PULMONARY THROMBOEMBOLISM AND MYOCARDIAL ISCHEMIA MODELS

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

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine Saint Petersburg, Russia;

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

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

For citation: Evlakhov VI, Poyassov IZ, Ovsyannikov VI. The character of pulmonary and venous hemodynamics changes in the experimental pulmonary thromboembolism and myocardial ischemia models. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):73-80. <https://doi.org/10.17816/MAJ19173-80>

Received: December 3, 2018

Revised: January 22, 2019

Accepted: February 28, 2019

The pulmonary and venous hemodynamics changes were studied in the experimental pulmonary embolism and myocardial ischemia models in acute experiments on anesthetized rabbits in control and after the blockade of  $\alpha$ -adrenoceptors with phentolamine. After 1 min of pulmonary thromboembolism the pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance increased, the pulmonary flow decreased; the superior vena cava flow decreased to a lesser extent than the inferior vena cava one. During 1 min myocardial ischemia the pulmonary artery pressure and flow decreased, pulmonary vascular resistance did not change; the superior vena cava flow decreased more than the inferior vena cava one. In case of pulmonary thromboembolism after the blockade of  $\alpha$ -adrenoceptors the pulmonary artery pressure increased to the same level, as in control animals, the pulmonary vascular resistance was elevated to a lesser extent. The pulmonary artery flow, the venae cava flows and venous return decreased less than in control. In case of myocardial ischemia after the blockade of  $\alpha$ -adrenoceptors the pulmonary artery pressure decreased more, than in control animals, the pulmonary vascular resistance had tendency towards decrease, the venae cava flows

and venous return decreased more than in control experiments. The differences of the changes of the pulmonary and venous circulation in cases of pulmonary embolism and myocardial ischemia were caused by activation of the adrenergic mechanisms.

**Keywords:** pulmonary embolism; myocardial ischemia; pulmonary arterial pressure; pulmonary vascular resistance; venous return;  $\alpha$ -adrenoceptors.

## Введение

Из клинической и физиологической литературы известно [1–3], что тромбоэмболия легочной артерии сопровождается отрицательными инотропными эффектами правого желудочка, тогда как ишемия миокарда левого желудочка приводит к снижению его сократимости. Наиболее распространенными гемодинамическими нарушениями в этих случаях являются острое легочное сердце и сердечная недостаточность левого желудочка соответственно [1, 3]. Однако дифференциальная диагностика указанной патологии в клинической практике весьма сложная задача, поскольку неинвазивные методы исследования системы кровообращения у человека не в полной мере позволяют выявить различия гемодинамических сдвигов, а изменения электрокардиограммы могут быть сходными [4]. Более того, патогенез гемодинамических расстройств при указанной патологии намного более сложен, чем это можно было бы объяснить исходя только из снижения насосной функции сердца. Так, в ранее проведенных нами исследованиях [5] было установлено, что в условиях моделирования тромбоэмболии легочной артерии при перфузии изолированных легких на фоне повышения давления в легочной артерии и прекапиллярного сопротивления возрастает также и сопротивление легочных вен. В работе [6] показано, что в ответ на острую тромбоэмболию легочной артерии у кроликов уменьшается величина систолического пика скорости кровотока в краниальной полой вене. Данные клинических наблюдений у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией свидетельствуют о наличии корреляционной взаимосвязи между пиком скорости кровотока в верхней и нижней полых венах и степенью повышения легочного сосудистого сопротивления [7]. При экспериментальной ишемии миокарда уменьшение сердечного выброса обусловлено снижением сократимости миокарда и оттока крови из сосудов легких [8, 9], поэтому можно полагать, что изменения потоковых характеристик системы кровообращения в условиях тромбоэмболии легочной артерии и ишемии миокарда будут различными. Вместе с тем традиционно в исследованиях [1, 3, 10, 11] акцент делался в основном на изучении механизмов изменений системного кровообращения и кардиогне-

динамики, тогда как данные сравнительного анализа изменений легочной и венозной гемодинамики при тромбоэмболии легочной артерии и ишемии миокарда в литературе практически отсутствуют.

**Целью исследования** явилось изучение характера и величины изменений легочной и венозной гемодинамики при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии и ишемии миокарда в контроле и в условиях блокады  $\alpha$ -адренорецепторов фентоламином.

## Материалы и методы исследования

Исследование выполнено с соблюдением биоэтических норм обращения с экспериментальными животными в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 19.06.2003 № 267) на 22 кроликах массой 3,0–4,0 кг под наркозом (уретан + хлоралоза, 500 и 50 мг/кг соответственно, внутривенно), при вскрытой грудной клетке и искусственной вентиляции легких, осуществляемой аппаратом «Фаза-9». Параметры легочной вентиляции (частота дыхания — 30–40 циклов/мин, дыхательный объем — 15–20 см<sup>3</sup>/кг) подбирали таким образом, чтобы у животных не было гипоксии и нарушения кислотно-основного состояния, которое контролировали газоанализатором ABL-50 (Radiometer, Дания). Напряжение кислорода и углекислого газа в артериальной крови (в левой сонной артерии) составляло соответственно  $94,5 \pm 4,2$  и  $37,2 \pm 2,4$  мм рт. ст., а pH —  $7,36 \pm 0,02$ . Эти показатели оставались практически неизменными в течение опыта.

Артериальное давление у животных измеряли в левой сонной артерии тензодатчиком MLT0380/D (AD Instruments, Австралия), а давление в легочной артерии — датчиком такого же типа при помощи катетера диаметром 1,5 мм, проведенного в указанную артерию через переднюю стенку правого желудочка [12]. Давление в левом предсердии у животных измеряли тензодатчиком MLT00699 (AD Instruments, Австралия) при введении катетера в предсердие через его ушко. Частоту сердечных сокращений у кроликов определяли кардиотахометром по интервалу  $R-R$  электрокардиограммы, регистрируемой во втором стандартном отведении. Измерение кровотока в легочной артерии

## Литература

- Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation*. 2003;108(22):2726-2729. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000097829.89204.0C>.
- Гилинский М.А., Науменко С.Е. Ишемия и ишемическая устойчивость миокарда: роль симпатической нервной системы // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – Т. 7. – № 2. – С. 93–102. [Gilinsky MA, Naumenko SE. Ischemia and ischemic tolerance of myocardium: role of sympathetic system. *Regionarnoe krovoobraschenie i mikrotsirkulatsiya*. 2008;7(2):93-102. (In Russ.)]
- Hochman JS. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation*. 2003;107(24):2998-3002. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000075927.67673.F2>.
- Goslar T, Podbregar M. Acute ECG ST-segment elevation mimicking myocardial infarction in a patient with pulmonary embolism. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010;8:50. <https://doi.org/10.1186/1476-7120-8-50>.
- Евлахов В.И., Поясов И.З., Шайдаков Е.В. Роль реакций венозных сосудов легких в изменениях легочной гемодинамики при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103. – № 7. – С. 778–788. [Evlakhov VI, Poyassov IZ, Shaidakov EV. The role of the venous vessels reactions in the pulmonary hemodynamics changes following experimental pulmonary thromboembolism. *Russian journal of physiology*. 2017;103(7):778-788. (In Russ.)]
- Chen H-M, Duan Y-Y, Yuan L-J, et al. Superior Vena Cava Doppler Flow Changes in Rabbits With Acute Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Ultrasound Med*. 2008;27(12):1711-1716. <https://doi.org/10.7863/jum.2008.27.12.1711>.
- Guo X, Liu M, Ma Z, et al. Flow characteristics of the proximal pulmonary arteries and vena cava in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation between 3.0 T phase-contrast MRI and right heart catheterization. *Diagn Interv Radiol*. 2014;20(5):414-420. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.13501>.
- Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Поясов И.З. Гемодинамические механизмы снижения венозного возврата и параметров легочного кровообращения при экспериментальной ишемии миокарда // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147. – № 1. – С. 32–35. [Tkachenko BI, Evlakhov VI, Poyassov IZ. Hemodynamic mechanisms of reduction of venous return and pulmonary circulation during experimental myocardial ischemia. *Biull Eksp Biol Med*. 2009;147(1):32-35. (In Russ.)]
- Ткаченко Б.И., Евлахов В.И., Поясов И.З., Овсянников В.И. Соотношение изменений гемодинамики в большом и малом кругах кровообращения при экспериментальной ишемии миокарда у кошек // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96. – № 5. – С. 521–528. [Tkachenko BI, Evlakhov VI, Poyassov IZ, Ovsyannikov VI. Interrelation of hemodynamic changes in systemic and pulmonary circulation under experimental myocardial ischemia in cats. *Russian journal of physiology*. 2010;96(5):521-527. (In Russ.)]
- Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest*. 2009;136(5):1202-1210. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2988>.
- Goyal V, Jassal DS, Dhalla NS. Pathophysiology and prevention of sudden cardiac death. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94(3):237-244. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2015-0366>.
- Евлахов В.И., Поясов И.З., Шайдаков Е.В. Гемодинамика в легких при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии на фоне блокады альфа-адренорецепторов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102. – № 7. – С. 815–824. [Evlakhov VI, Poyassov IZ, Shaidakov EV. The pulmonary hemodynamics following experimental pulmonary thromboembolism and after blockade of the alpha-adrenoceptors. *Russian journal of physiology*. 2016;102(7):815-824. (In Russ.)]
- Chen HM, Duan YY, Li J, et al. A rabbit model with acute thrombo-embolic pulmonary hypertension created with echocardiography guidance. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(2):221-227. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2007.06.011>.
- Kaye AD, Hoover JM, Baber SR, et al. Effects of norepinephrine on  $\alpha$ -subtype receptors in the feline pulmonary vascular bed. *Crit Care Med*. 2004;32(11):2300-2303. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000145589.85559.90>.
- Vaillancourt M, Chia P, Sarji S, et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2017;18(1):201. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0679-6>.
- Faber JE, Szymeczek CL, Cotecchia S, et al. Alpha1-adrenoceptor-dependent vascular hypertrophy and remodeling in murine hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(5):H2316-2323. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00792.2006>.
- Rassler B. Role of  $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic mechanisms in the pathogenesis of pulmonary injuries characterized by edema, inflammation and fibrosis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2014;13(3):197-207. <https://doi.org/10.2174/1871529x1303140129154602>.
- Salvi SS.  $\alpha$ 1-Adrenergic Hypothesis for Pulmonary Hypertension. *Chest*. 1999;115(6):1708-1719. <https://doi.org/10.1378/chest.115.6.1708>.
- Sorrento D, Santulli G, Del Giudice C, et al. Endothelial cells are able to synthesize and release catecholamines both *in vitro* and *in vivo*. *Hypertension*. 2012;60(1):129-136. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189605>.
- Gornemann T, von Wenckstern H, Kleuser B, et al. Characterization of the postjunctional alpha 2C-adrenoceptor mediating vasoconstriction to UK14304 in porcine pulmonary veins. *Br J Pharmacol*. 2007;151(2):186-194. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707221>.
- Gornemann T, Villalon CM, Centurion D, Pertz HH. Phenylephrine contracts porcine pulmonary veins via alpha(1B)-

- alpha(1D)-, and alpha(2)-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol.* 2009;613(1-3):86-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.04.011>.
22. Науменко С.Е., Латышева Т.В., Жилинский М.А. Ишемическое preconditioning и метаболизм миокардиального адреналина // Кардиология. – 2010. – Т. 50. – № 6. – С. 48–52. [Naumenko SE, Latysheva TV, Gilinsky MA. Ischemic preconditioning and metabolism of myocardial adrenaline. *Cardiology.* 2010;50(6):48-42. (In Russ.)]
  23. Евлахов В.И., Поясов И.З., Шайдаков Е.В. Особенности изменений кровотоков по полым венам при экспериментальной тромбоэмболии легочной артерии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161. – № 6. – С. 711–715. [Evlakhov VI, Poyassov IZ, Shaydakov EV. Peculiarities of blood flow changes in venae cavae during experimental pulmonary embolism. *Biull Eksp Biol Med.* 2016;161(6):711-715. (In Russ.)]
  24. Евлахов В.И., Поясов И.З. Гемодинамические механизмы изменений кровотока по полым венам при экспериментальной ишемии миокарда // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100. – № 3. – С. 328–338. [Evlakhov VI, Poyassov IZ. Hemodynamic mechanisms of the superior and inferior vena cava flow changes following experimental myocardial ischemia. *Russian journal of physiology.* 2014;100(3):328-338. (In Russ.)]
  25. Hayashi M, Ikomi F, Ohhashi T. Noradrenaline-induced smooth muscle relaxation in the specific region of canine facial vein: implications for facial and cranial circulation. *J Physiol Sci.* 2006;56(5):369-378. <https://doi.org/10.2170/physiolsci.RP009706>.

### Сведения об авторах / Information about the authors

**Вадим Иванович Евлахов** — д-р мед. наук, заведующий лабораторией физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург; доцент кафедры нормальной физиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург. SPIN-код: 9072-4077. E-mail: viespbu@mail.ru.

**Илья Залманович Поясов** — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург; профессор кафедры медицинской радиоэлектроники Санкт-Петербургского государственного университета аэрокосмического приборостроения, Санкт-Петербург. E-mail: ilpoar@yandex.ru.

**Владимир Иванович Овсянников** — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории физиологии висцеральных систем им. К.М. Быкова ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург. E-mail: vladovs@mail.ru.

**Vadim I. Evlakhov** — Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of the Physiology of Visceral Systems named acad. K.M. Bykov, Institute of the Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Docent of the Department of Normal Physiology Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 9072-4077. E-mail: viespbu@mail.ru.

**Ilya Z. Poyassov** — Dr. Biol. Sci., Senior Research Fellow of the Laboratory of the Physiology of Visceral Systems named acad. K.M. Bykov, Institute of the Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Professor of the Department of the Medical Electronics Saint Petersburg State University of Aerospace Instrumentation, Saint Petersburg, Russia E-mail: ilpoar@yandex.ru.

**Vladimir I. Ovsyannikov** — Dr. Med. Sci., Principal Research Fellow of the Laboratory of the Physiology of Visceral Systems named acad. K.M. Bykov, Institute of the Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vladovs@mail.ru.

### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

**Вадим Иванович Евлахов / Vadim I. Evlakhov**  
E-mail: viespbu@mail.ru

УДК 611.08

<https://doi.org/10.17816/MAJ19181-84>

## ВЫЯВЛЕНИЕ ИММУНОПОЗИТИВНЫХ БЕТА-АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ПРИ ПОМОЩИ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ К ADRB2 (GLN247-SER262) В ЛЕГКИХ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР

М.А. Сырцова, Д.Э. Коржевский

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Сырцова М.А., Коржевский Д.Э. Выявление иммунопозитивных бета-адренергических структур при помощи поликлональных антител к ADRB2 (Gln247-Ser262) в легких крыс линии Вистар // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 81–84. <https://doi.org/10.17816/MAJ19181-84>

Поступила: 20.12.2018

Одобрена: 30.01.2019

Принята: 28.02.2019

**Цель исследования** состояла в выявлении ADRB2-иммунопозитивных структур в легких крыс в норме.

**Материал и методы.** Материалом для исследования служили легкие половозрелых крыс-самцов ( $n = 6$ ) с верифицированным отсутствием признаков воспаления. Материал фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде по стандартной методике. Выявление ADRB2-иммунопозитивных структур проводили с помощью метода иммуногистохимии.

**Результаты.** В ходе работы было выявлено интенсивное и селективное окрашивание апикальной части воздухоносного эпителия бронхов, отражающее преимущественное распределение ADRB2-иммунопозитивных структур в крупных и средних бронхах и частично в терминальных бронхиолах внутрилегочных воздухоносных путей. ADRB2-иммунопозитивные структуры характеризовались четкими границами, со слегка расплывчатым ореолом, имели округлую или сильно вытянутую овальную форму. Размер структур варьировал в зависимости от калибра бронха, в котором они были локализованы.

**Заключение.** В результате исследования были обнаружены специфические ADRB2-иммунопозитивные структуры, локализованные в эпителии дыхательных путей. Было показано, что ADRB2-иммунопозитивные структуры в легком крысы располагаются в крупных и средних бронхах, кроме того, в части случаев позитивную реакцию наблюдали и в терминальных бронхиолах. Была выявлена специфичная реакция эпителия бронхов, которая во всех случаях наблюдалась в апикальной части эпителия бронхов. Кроме того, было продемонстрировано, что использованные в нашем исследовании поликлональные антитела селективно выявляют ADRB2-иммунопозитивные структуры только в эпителии бронхов, не вступая в иммуногистохимическое взаимодействие с бета-2-адренорецепторами гладких мышц, что, видимо, обусловлено более высокой концентрацией иммунореактивного продукта в эпителиальных клетках в сравнении с гладкомышечными.

**Ключевые слова:** ADRB2; антитела к ADRB2 (Gln247-Ser262); бета-2-адренорецепторы; бронхиальная астма.

## REVEALING OF IMMUNOPOSITIVE BETA-ADRENERGIC STRUCTURES, USING POLYCLONAL ANTIBODIES TO ADRB2 (GLN247-SER262) IN THE LUNGS OF RATS

M.A. Syrczova, D.E. Korzhevskii

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Syrczova MA, Korzhevskii DE. Revealing of immunopositive beta-adrenergic structures, using polyclonal antibodies to ADRB2 (Gln247-Ser262) in the lungs of rats. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):81-84. <https://doi.org/10.17816/MAJ19181-84>

Received: December 20, 2018

Revised: January 30, 2019

Accepted: February 28, 2019

**The aim** of this research was to identify ADRB2-immunopositive structures in the lungs of intact rats.

**Materials and methods.** The material for the study were the lungs of adult male rats ( $n = 6$ ) with a verified absence of signs of inflammation. The obtained material was fixed in zinc-ethanol-formaldehyde by a standard procedure. Identification of ADRB2-immunopositive structures was performed using the immunohistochemistry method.

**Results.** The study revealed the intensive and selective diffuse staining of the apical part of the bronchial airway epithelium, reflecting the preferential distribution of ADRB2-immunopositive structures in the large and medium bronchi and partially in the terminal bronchioles of the intrapulmonary airways. The ADRB2-immunopositive structures were characterized by clear boundaries, with a slightly vague halo, and having a rounded or strongly elongated oval shape. The size of the identified structures varied depending on the caliber of the bronchi, in which they were localized.

**Conclusion.** This research identified specific ADRB2-immunopositive structures localized in the epithelium of the respiratory tract. In addition, it was demonstrated that polyclonal antibodies used in the research selectively detect

### Список сокращений

БА — бронхиальная астма; ADRB2 — бета-2-адренорецепторы; GPCRs — G-белок-сопряженный рецептор.



ADRB2-immunopositive structures only in the bronchial epithelium, without engaging in immunohistochemically interaction with beta-2 smooth muscle adrenergic receptors, which is apparently due to a higher concentration of the immunoreactive product in epithelial cells compared to smooth muscles.

**Keywords:** ADRB2; antibodies of ADRB2 (Gln247-Ser262); beta-2 adrenoreceptors; asthma.

## Введение

Бета-2-адренорецепторы (ADRB2) относятся к большому семейству трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком, так называемых семиспиральных рецепторных структур (GPCRs). GPCRs выполняют функцию активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала, которые в итоге вызывают клеточный ответ. Нарушение работы GPCRs приводит к возникновению множества различных патологических состояний, кроме того, данные структуры являются мишенью для большинства современных лекарственных препаратов. ADRB2 в основном представлены внесинаптическими рецепторами, а также имеются на пресинаптической мембране постганглионарных нейронов симпатического отдела нервной системы. Считается, что они локализованы на мембранах гладкомышечных клеток, главным образом в мышцах бронхиол и артериях скелетных мышц. Данные рецепторы (наряду с адренергическими рецепторами других типов) присутствуют в том числе и на клетках печени, скелетных мышц, слюнных желез, в жировой ткани, на мембранах лимфоцитов, тромбоцитов и тучных клеток и на клетках других тканей [1]. При этом выполняемые ими функции обусловлены их локализацией в определенной структуре организма.

Предполагают, что дисфункция бета-2-адренорецепторов является одним из триггеров, запускающих воспалительный процесс в легких, что обуславливает изменение уровня экспрессии данного рецептора в бронхах [2]. Результаты ряда экспериментальных исследований свидетельствуют об изменении уровня экспрессии ADRB2 в легких при развитии бронхиальной астмы (БА), ремиссии данного обструктивного заболевания [2] и на фоне длительной терапии агонистами бета-адренорецепторов [3–5]. Кроме того, мутации в гене *ADRB2* могут детерминировать развитие терапевтической резистентности при лечении БА [6].

При моделировании БА часто используют крыс линии Вистар [7] и овальбуминовую модель БА, однако данные о распределении бета-2-адренорецепторов у этих животных фрагментарны. Исследования затруднены отсутствием надежных видоспецифичных антител к данным рецепторам.

В связи с этим целью данной работы стало выявление ADRB2-иммунопозитивных струк-

тур у крыс линии Вистар при помощи новых поликлональных антител к ADRB2 (Gln247-Ser262), специфичных в отношении *Rattus norvegicus*.

## Материалы и методы

Материалом для исследования служили легкие половозрелых крыс-самцов ( $n = 6$ ). Материал фиксировали в цинк-этанол-формальдегиде, который обеспечивает высокую сохранность антигенных детерминант при проведении иммуногистохимической реакции и залит в парафин по общепринятой методике. Для общей характеристики легочных структур применяли классический гистологический метод окраски гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое выявление ADRB2-специфических структур проводили с помощью кроличьих поликлональных антител ADRB2 (Cloud-Clone Corp., США) в разведении 1 : 100 (иммуногеном является синтетический пептид, ADRb2 (Gln247-Ser262), конъюгированный с овальбумином). В качестве вторичных реагентов использовали Reveal-HR Conjugate (Spring Bio-Science, США) в соответствии с рекомендациями производителя. Для визуализации продукта иммуноцитохимической реакции применяли хромоген DAB+ (Dako, Дания). После проведения иммуноцитохимической реакции часть срезов окрашивали квасцовым гематоксилином и заключали в перманентную среду Cytoseal 60 (Richard-Allan Scientific, США). Полученные препараты исследовали с помощью микроскопа Leica DM750 (Leica, Германия), фотосъемку выполняли с помощью фотокамеры ICC50 (Leica, Германия).

## Результаты и их обсуждение

При анализе препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в легких не были обнаружены признаки патологии и воспаления. При иммуногистохимическом выявлении антителами к ADRB2 (Gln247-Ser262), специфичных в отношении *Rattus norvegicus*, было отмечено, что в легких ADRB2-иммунопозитивные структуры главным образом локализируются в крупных, средних и малых бронхах и частично в терминальных бронхиолах внутрилегочных воздухоносных путей (рис. 1, *a, b*). Основное место локализации — апикальная часть реснит-

шечной пластинке слизистой оболочки бронхов заключается в более низкой концентрации выявляемого антигена по сравнению с эпителием.

## Заключение

Таким образом, в настоящей работе впервые были выявлены специфические ADRB2-иммунопозитивные структуры, локализованные в поверхностной области эпителия дыхательных путей крысы. Было показано, что ADRB2-иммунопозитивные структуры в легком крысы, реагирующие с вышеупомянутыми антителами, преимущественно локализуются в крупных, средних и малых бронхах. Иммуногистохимическая реакция с использованием данных антител характеризовалась высокой специфичностью и отсутствием фона.

## Литература

1. Nasser Y, Ho W, Sharkey KA. Distribution of adrenergic receptors in the enteric nervous system of the guinea pig, mouse, and rat. *J Comp Neurol*. 2006;495(5):529-553. <https://doi.org/10.1002/cne.20898>.
2. Amrani Y, Bradding P. Beta2-adrenoceptor function in asthma. *Adv Immunol*. 2017;136:1-28. <https://doi.org/10.1016/bs.ai.2017.06.003>.
3. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1169-1171. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1002074>.
4. Nguyen LP, Al-Sawalha NA, Parra S, et al. beta2-Adrenoceptor signaling in airway epithelial cells promotes eosinophilic inflammation, mucous metaplasia, and airway contractility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(43):E9163-E9171. <https://doi.org/10.1073/pnas.1710196114>.
5. Nguyen LP, Lin R, Parra S, et al. Beta2-adrenoceptor signaling is required for the development of an asthma phenotype in a murine model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(7):2435-2440. <https://doi.org/10.1073/pnas.0810902106>.
6. Трофимов В.И., Миронова Ж.А., Дубина М.В. Генетический профиль терапевтически резистентной бронхиальной астмы // Медицинский академический журнал. — 2013. — Т. 13. — № 2. — С. 44–50. [Trofimov VI, Mironova ZA, Dubina MV. Genetic profile of therapy-resistant asthma. *Med Acad J*. 2013;13(2):44-45. (In Russ.)]
7. Ворончихин П.А., Сырцова М.А., Талантов С.В., и др. Влияние метопролола и бисопролола на течение экспериментальной бронхиальной астмы // Биомедицина. — 2013. — № 2. — С. 42–51. [Voronchikhin PA, Syrtsova MA, Talantov SV, et al. Effect of metoprolol and bisoprolol on the course of experimental bronchial asthma. *Biomeditsina*. 2013;(2):42-51. (In Russ.)]
8. Lelliott A, Nikkar-Esfahani A, Offer J, et al. The role of extracellular-signal regulate kinase (ERK) in the regulation of airway tone in porcine isolated peripheral bronchioles. *Eur J Pharmacol*. 2012;674(2-3):407-414. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.10.042>.
9. Grayson MH, Feldman S, Prince BT, et al. Advances in asthma in 2017: Mechanisms, biologics, and genetics. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(5):1423-1436. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.08.033>.
10. Yarova PL, Stewart AL, Sathish V, et al. Calcium-sensing receptor antagonists abrogate airway hyperresponsiveness and inflammation in allergic asthma. *Sci Transl Med*. 2015;7(284):284ra260. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa0282>.
11. Thanawala VJ, Forkuo GS, Al-Sawalha N, et al. beta2-Adrenoceptor agonists are required for development of the asthma phenotype in a murine model. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;48(2):220-229. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2012-03640C>.
12. Koryakina YA, Fowler TW, Jones SM, et al. Characterization of a panel of six beta2-adrenergic receptor antibodies by indirect immunofluorescence microscopy. *Respir Res*. 2008;9:32. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-32>.

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Марина Александровна Сырцова** — научный сотрудник, лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии ФГБНУ НИИЭМ, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6974-4062>. SPIN-код: 7826-8133. E-mail: iemmorphol@yandex.ru.

**Дмитрий Эдуардович Коржевский** — д-р мед наук, лаборатория функциональной морфологии центральной и периферической нервной системы отдела общей и частной морфологии ФГБНУ НИИЭМ, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>. SPIN-код: 3252-3029. E-mail: iemmorphol@yandex.ru.

**Marina A. Syrczova** — research scientist, Laboratory of Functional Morphology of Central and Peripheral Nervous System, Morphology Department, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6974-4062>. SPIN-code: 7826-8133. E-mail: iemmorphol@yandex.ru.

**Dmitriy E. Korzhevskii** — Doctor of Medical Sciences, Laboratory of Functional Morphology of Central and Peripheral Nervous System, Morphology Department, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2456-8165>. SPIN-code: 3252-3029. E-mail: iemmorphol@yandex.ru.

## ✉ Контактное лицо / Corresponding author

**Марина Александровна Сырцова / Marina A. Syrczova**  
E-mail: iemmorphol@yandex.ru

УДК 616.02; 616-092  
<https://doi.org/10.17816/MAJ19185-90>

## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЭМОЦИОНАЛЬНО-ФИЗИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ

И.А. Янкелевич<sup>1,2</sup>, Т.А. Филатенкова<sup>1,2</sup>, М.В. Шустов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Янкелевич И.А., Филатенкова Т.А., Шустов М.В. Влияние хронического эмоционально-физического стресса на показатели нейроэндокринной и иммунной систем // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 85–90. <https://doi.org/10.17816/MAJ19185-90>

Поступила: 18.01.2019

Одобрена: 18.02.2019

Принята: 28.02.2019

Цель представленного исследования заключалась в иммунологической характеристике разработанной нами модели хронического стресса. Большинство имеющихся на данный момент моделей хронического стресса предполагают продолжительное время исследования, они трудоемки, сложны в исполнении, а также трудно воспроизводимы, что приводит к ограничениям в их применении. Предложена модель хронического стресса — ежедневное плавание в холодной воде в течение 10 дней. Описанное воздействие приводило к значительной инволюции тимуса, увеличению относительной степени экспрессии генов интерлейкина-4 (*IL-4*) и интерлейкина-6 (*IL-6*) в тимусе и ее снижению в гипоталамусе, изменению поведенческих реакций, а также многократному увеличению концентрации кортикостерона в крови экспериментальных животных. Полученные данные свидетельствуют, что многократное плавание в холодной воде вызывало у экспериментальных животных изменение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, иммунной систем, а также демонстрируют возможность применения представленной модели в качестве модели хронического стресса.

**Ключевые слова:** хронический стресс; инволюция тимуса; кортикостерон; цитокины; нейроиммунные взаимодействия.

## THE EFFECT OF CHRONIC EMOTIONAL AND PHYSICAL STRESS ON THE NEUROENDOCRINE AND IMMUNE SYSTEMS

I.A. Yankelevich<sup>1,2</sup>, T.A. Filatenkova<sup>1,2</sup>, M.V. Shustov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup>Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Yankelevich IA, Filatenkova TA, Shustov MV. The effect of chronic emotional and physical stress on the neuroendocrine and immune systems. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):85-90. <https://doi.org/10.17816/MAJ19185-90>

Received: January 18, 2019

Revised: February 18, 2019

Accepted: February 28, 2019

The aim of the presented study was to characterize the developed model of chronic stress. Most of the currently existing models of chronic stress are long, laborious, hard to employ, and also difficult to reproduce, which leads to restrictions in their use. Daily swimming in cold water for 10 days model was proposed as a model of chronic stress. The described influence led to a significant involution of the thymus, an increase in the expression of the interleukin-4 (*IL-4*) and interleukin-6 (*IL-6*) genes in the thymus, and its decrease in the hypothalamus, a change in behavioral reactions, as well as a multiple increase in the blood concentration of corticosterone in the experimental animals. The data suggest that repeated swimming in cold water in experimental animals causes changes in the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system, the immune system, and also demonstrate the possibility of using the presented model as a model of chronic stress.

**Keywords:** chronic stress; thymus involution; corticosterone; cytokines; neuroimmune interactions.

### Введение

Стресс является одним из наиболее распространенных дестабилизирующих воздействий, сопровождающих организм на протяжении всей жизни. Физиологическая направленность стресса заключается в усилении адаптивных

реакций организма, обеспечивающих поддержание его гомеостаза и сохранение здоровья, отсюда и еще одно название стресс-реакции — общий адаптационный синдром.

В ситуациях, когда стрессирующее воздействие продолжается длительное время и орга-

### Список сокращений

IFN- $\gamma$  — интерферон- $\gamma$ ; IL-1 — интерлейкин-1; IL-4 — интерлейкин-4; IL-6 — интерлейкин-6; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухолей- $\alpha$ ; ГГНС — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система; ГК — глюкокортикоидные гормоны; кДНК — комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота; ПЦР — полимеразная цепная реакция; РНК — рибонуклеиновая кислота; ЦНС — центральная нервная система.

ное состояние вносит свой вклад в изменения поведенческих паттернов, а также в гиперпродукцию глюкокортикоидного гормона — кортикостерона. Благодаря изучению иммунного ответа на хроническое стрессорное воздействие в рамках разработанной модели было установлено достоверное снижение массы тимусов экспериментальных животных, а также повышение экспрессии генов цитокинов *IL-6* и *IL-4* в этой ткани. В то же время экспрессия генов указанных цитокинов в тканях гипоталамуса, напротив, значительно снижалась, что косвенно может свидетельствовать о роли указанных цитокинов в регуляции ответа ЦНС на стресс. В комплексе полученные данные позволяют заключить, что представленная модель отвечает параметрам хронического стресса и может быть использована для дальнейших исследований, в том числе при изучении механизмов реализации нейроиммунных взаимодействий.

Работа поддержана грантом РФФИ № 18-315-00312.

## Литература

1. Everly GS, Lating JM. A clinical guide to the treatment of the human stress response. New York: Springer; 2013. 456 p. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-5538-7>.
2. Newton TL, Fernandez-Botran R, Lyle KB, et al. Salivary cytokine response in the aftermath of stress: An emotion regulation perspective. *Emotion*. 2017;17(6):1007-1020. <https://doi.org/10.1037/emo0000156>.
3. Black PH. Central nervous system-immune system interactions: psychoneuroendocrinology of stress and its immune consequences. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(1):1-6. <https://doi.org/10.1128/aac.38.1.1>.
4. Padgett DA, Glaser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol*. 2003;24(8):444-448. [https://doi.org/10.1016/s1471-4906\(03\)00173-x](https://doi.org/10.1016/s1471-4906(03)00173-x).
5. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-859. <https://doi.org/10.1038/nature01321>.
6. Kadmiel M, Cidowski JA. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(9):518-530. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.07.003>.
7. Webster JL, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:125-163. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.082401.104914>.
8. Haarman BC, Riemersma-Van der Lek RF, de Groot JC, et al. Neuroinflammation in bipolar disorder — A [(11)C]-(R)-PK11195 positron emission tomography study. *Brain Behav Immun*. 2014;40:219-225. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.03.016>.
9. Солодков А.П., Яцковская Н.М. Стресс, адаптация и цитокины // Фундаментальные и прикладные проблемы стресса: Материалы международной научно-практической конференции; Витебск, 10 июня 2010 г. — Витебск, 2010. — С. 13–19. [Solodkov AP, Yatskovskaya NM. Stress, adaptatsiya i tsitokiny. In: Proceedings of the International Scientific and Practical Conference “Fundamental’nye i prikladnye problemy stressa”; Vitebsk; 10 Jun 2010. Vitebsk; 2010. P. 13-19. (In Russ.)]
10. Abelson JL, Khan S, Liberzon I, Young EA. HPA axis activity in patients with panic disorder: review and synthesis of four studies. *Depress Anxiety*. 2007;24(1):66-76. <https://doi.org/10.1002/da.20220>.
11. Старская И.С., Полевщиков А.В. Морфологические аспекты атрофии тимуса при стрессе // Иммунология. — 2013. — Т. 34. — № 5. — С. 271–277. [Starskaya IS, Polevshchikov AV. Morphological aspects of atrophy of the thymus under stress. *Immunologiya*. 2013;34(5):271-277. (In Russ.)]
12. Vitkovic L, Bockaert J, Jacque C. “Inflammatory” Cytokines. *J Neurochem*. 2001;74(2):457-471. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740457.x>.

## Сведения об авторах / Information about the authors

**Ирина Алексеевна Янкевич** — канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», Санкт-Петербург. SPIN-код: 9249-6844. E-mail: rina.yankevich@pharminnotech.com.

**Татьяна Александровна Филатенкова** — научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет», Санкт-Петербург. SPIN-код: 4198-3636. E-mail: lero269@gmail.com.

**Марк Васильевич Шустов** — студент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет». E-mail: shustovmark99@gmail.com.

**Irina A. Yankelevich** — PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Assistant Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 9249-6844. E-mail: rina.yankevich@pharminnotech.com.

**Tatyana A. Filatenkova** — Research Fellow, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 4198-3636. E-mail: lero269@gmail.com.

**Mark V. Shustov** — Student, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: shustovmark99@gmail.com.

## ✉ Контактное лицо / Corresponding author

**Татьяна Александровна Филатенкова / Tatyana A. Filatenkova**  
E-mail: lero269@gmail.com

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

## CLINICAL RESEARCH AND PRACTICE

УДК 616-006.6-031.81  
<https://doi.org/10.17816/MAJ19191-94>

### МЕТАСТАЗЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОПУХОЛЬ ПОЧКИ: ОПИСАНИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Е.В. Пономарева, О.Г. Полушин, Д.П. Ковтун, А.П. Карлов

СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

Для цитирования: Пономарева Е.В., Полушин О.Г., Ковтун Д.П., Карлов А.П. Метастазы рака молочной железы в опухоль почки: описание наблюдения // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 1. – С. 91–94. <https://doi.org/10.17816/MAJ19194-94>

Поступила: 13.12.2018

Одобрена: 17.01.2019

Принята: 28.02.2019

**Цель исследования** — демонстрация уникального наблюдения из практики: синхронных злокачественных опухолей молочной железы и почки с метастазами опухоли в опухоль.

**Материалы и методы.** Проведены анализ медицинской документации и патологоанатомические исследования операционного материала с применением гистологических и иммуногистохимических методов.

**Результаты.** Описано клиническое наблюдение метастазирования тринегативного рака молочной железы в синхронную опухоль почки — светлоклеточный почечно-клеточный рак у женщины 59 лет. Метастазы опухоли в опухоль диагностированы по операционному материалу — удаленной почке с новообразованием, проявившимся гематурией, анемией и тромбоцитопеническим синдромом.

**Заключение.** Прижизненная диагностика первично-множественных новообразований и метастатических поражений, в том числе метастазов опухоли в опухоль, достаточно трудна и требует тщательного клинико-морфологического анализа для разработки адекватной тактики хирургического и консервативного лечения.

**Ключевые слова:** полинеоплазии; рак молочной железы; светлоклеточный почечно-клеточный рак; метастазы; иммуногистохимическое исследование.

### METASTATIC BREAST CANCER TO KIDNEY TUMOR: CASE REPORT

E.V. Ponomareva, O.G. Polushin, D.P. Kovtun, A.P. Karlov

City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ponomareva EV, Polushin OG, Kovtun DP, Karlov AP. Metastatic breast cancer to kidney tumor: Case report. *Medical Academic Journal*. 2019;19(1):91-94. <https://doi.org/10.17816/MAJ19191-94>

Received: December 13, 2018

Revised: January 17, 2019

Accepted: February 28, 2019

**Aim of the study** is to demonstrate a unique case report: synchronous malignant tumors of the breast and kidney with tumor to tumor metastasis.

**Materials and methods.** The analysis of medical history and the pathology study of surgical material using histological and immunohistochemical methods was carried out.

**Results.** Clinical observation of metastasis of triple-negative breast cancer in a synchronous renal cell carcinoma of the kidney in a 59-year-old woman has been described. Tumor to tumor metastases are diagnosed by a remote kidney with a neoplasm, hematuria, anemia, and thrombocytopenic syndrome manifested in the clinic.

**Conclusions.** Lifetime diagnosis of primary multiple tumors and metastatic lesions, including tumor to tumor metastasis, is quite difficult and requires careful clinical and pathology analysis to develop adequate tactics of surgical and conservative treatment.

**Keywords:** primary multiple tumors; breast cancer; renal cell carcinoma; metastasis; immunohistochemistry.

### Введение

Метастазы опухоли в опухоль — крайне редкое явление в онкологической практике. Чаще всего в роли опухоли-донора в подобных наблюдениях выступают рак молочной железы и рак легкого, а в роли опухоли-реципиента — менингиома. До настоящего вре-

мени, по данным различных авторов, описано около 150 подобных наблюдений, из которых до 100 приходится на метастазы во внутричерепные менингиомы [1, 2]. Первое описание феномена — бронхогенный рак с метастазами в менингиому — принадлежит

## Заключение

В последние десятилетия во всех странах мира отмечается резкое увеличение частоты полинеоплазий. Так, в 2015 г. в России было диагностировано 39 195 случаев первично-множественных опухолей (26,8 на 100 тыс. населения), что составило 6,7 % всех впервые выявленных злокачественных новообразований [9]. Данную ситуацию связывают как с наследственной предрасположенностью, реализующейся по мере увеличения продолжительности жизни населения, так и с успешным лечением онкологических заболеваний, что повышает вероятность возникновения синхронных и метакронных опухолей. В то же время прижизненная дифференциальная диагностика первично-множественных новообразований и метастатических поражений, в том числе метастазов опухоли в опухоль, достаточно трудна и требует тщательного клинико-морфологического анализа для разработки адекватной тактики оперативного и консервативного лечения.

## Литература

- Moody P, Murtagh K, Piduru S, et al. Tumor-to-tumor metastasis: pathology and neuroimaging considerations. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(4):367-373.
- Pham JT, Kim RC, Nguyen A, et al. Intracranial meningioma with carcinoma tumor-to-tumor metastasis: two case reports. *CNS Oncol.* 2018;7(2):CNS09. <https://doi.org/10.2217/cns-2017-0022>.
- Fried BM. Metastatic Inoculation of a Meningioma by Cancer Cells from a Bronchiogenic Carcinoma. *Am J Pathol.* 1930;6(1):47-52.
- Sella A, Ro JY. Renal cell cancer: Best recipient of tumor-to-tumor metastasis. *Urology.* 1987;30(1):35-38. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(87\)90568-1](https://doi.org/10.1016/0090-4295(87)90568-1).
- Campbell LV, Gilbert E, Chamberlain CR, Watne AL. Metastases of cancer to cancer. *Cancer.* 1968;22(3):635-643. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196809\)22:3<635::aid-cncr2820220320>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196809)22:3<635::aid-cncr2820220320>3.0.co;2-o).
- Pastore AL, Palleschi G, Tubaro A, et al. Synchronous Urinary Tract Metastases from Breast Cancer. *Urologia.* 2018;76(2):66-68. <https://doi.org/10.1177/039156030907600202>.
- Beisland C, Talleraas O, Bakke A, Norstein J. Multiple primary malignancies in patients with renal cell carcinoma: a national population-based cohort study. *BJU Int.* 2006;97(4):698-702. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06004.x>.
- Jiao F, Yao LJ, Zhou J, et al. Clinical features of multiple primary malignancies: a retrospective analysis of 72 Chinese patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(1):331-334.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2016. — 236 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena; 2016. 236 p. (In Russ.)]

## Сведения об авторах / Information about the authors

*Елена Васильевна Пономарева* — врач-патологоанатом высшей категории, заведующая патологоанатомическим отделением ГКОД, Санкт-Петербург.

*Олег Геннадьевич Полушин* — канд. мед. наук, врач патологоанатомического отделения ГКОД, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0366-3662>.

*Демьян Павлович Ковтун* — врач патолого-анатомического отделения ГКОД, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5526-1385>.

*Александр Петрович Карлов* — врач 5-го онкоурологического отделения ГКОД, Санкт-Петербург.

*Elena V. Ponomaryeva* — MD, Chief of Pathology Department, City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russia.

*Oleg G. Polushin* — MD, PhD, Pathology Department, City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0366-3662>.

*Demyan P. Kovtun* — MD, Pathology Department, City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5526-1385>.

*Aleksandr P. Karlov* — MD, 5<sup>th</sup> Oncourology Department, City Clinical Oncology Center, Saint Petersburg, Russia.

## ✉ Контактное лицо / Corresponding author

*Демьян Павлович Ковтун / Demyan P. Kovtun*  
E-mail: damian85@mail.ru



### Академик РАН АЛЕКСАНДР ЯКОВЛЕВИЧ ГРИНЕНКО

23 февраля 2019 г. ушел из жизни крупный отечественный ученый и организатор здравоохранения Александр Яковлевич Гриненко — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, академик РАН.

Александр Яковлевич прожил яркую творческую жизнь. Родился 10 июня 1944 г. в семье шахтера в Казахстане, с юношеских лет проявлял лидерские качества, отличался острым умом и трудолюбием. Окончил Целиноградский медицинский институт и в дальнейшем получил специализацию по психиатрии и наркологии. Работая практикующим врачом, в 1976 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а в 1992 г. — доктора медицинских наук.

В начале своего трудового пути Александру Яковлевичу довелось поработать на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам — от врача скорой помощи до начальника медицинской части, главного врача Дружносельской психиатрической больницы и Областной наркологической больницы.

С 1987 г. в течение 20 лет А.Я. Гриненко возглавлял Ленинградский областной комитет здравоохранения (министр здравоохранения, председатель комитета по здравоохранению). На этой должности в полной мере раскрылись его незаурядные профессиональные и человеческие качества.

Все, кто трудился вместе с ним в эти сложные для страны и, в частности, для здравоохранения

годы, отмечали и отмечают его выдающийся организаторский талант, высочайшую степень ответственности при решении стоящих перед здравоохранением населения Ленинградской области задач, мужество в отстаивании интересов отрасли в любых властных структурах. Сотрудники уважали, ценили и любили его за человечность, обязательность в исполнении взятых на себя обязательств служебного или личного характера. Это были те слагаемые, которые обеспечили эффективную и успешную деятельность коллектива, руководимого Александром Яковлевичем. Многие годы организация здравоохранения в Ленинградской области занимала лидирующие позиции среди субъектов Российской Федерации.

Организационную работу А.Я. Гриненко сочетал с научной и педагогической деятельностью. В разные годы он был профессором, главным научным сотрудником, заведующим кафедрой наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова и Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. В 1999 г. Александр Яковлевич был избран членом-корреспондентом, а в 2005 г. — академиком РАМН, в 2014 г. — академиком РАН.

Круг научных интересов А.Я. Гриненко был широк. Его научные труды были связаны с наркологией и психиатрией, общественным

здоровьем и организацией здравоохранения. Им опубликовано более 150 журнальных статей в ведущих медицинских научных изданиях.

А.Я. Гриненко был яркой фигурой в российском здравоохранении. Его труд отмечен многими государственными наградами и премиями, а также наградами Русской православной церкви. Александр Яковлевич пользовался безусловным авторитетом и уважением среди коллег по профессии, в медицинском академическом сообществе.

Его хорошо помнят, а многие и любят в многочисленных медицинских учреждениях Ленинградской области. Способность Александра Яковлевича говорить правду, подчас

себе во вред, была хорошо известна не только в сугубо профессиональной среде, но и среди ученых, государственных служащих, деятелей культуры, преподавателей и студентов. Он умел дружить, а потому был уважаем и любим своими друзьями. Прекрасный семьянин, отец двух сыновей и дочери, дедушка семи внуков и внучек.

Уход из жизни Александра Яковлевича — большая утрата для российской науки и российского здравоохранения, для родных и близких, для друзей и коллег.

Выражаем искреннее соболезнование родным и близким, сотрудникам Александра Яковлевича Гриненко.

*Редакционная коллегия  
и редакционный совет журнала*



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

**НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ  
ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ**

Условия настоящего Договора (далее — «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Медицинский академический журнал» (далее по тексту — Журнал), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций (свидетельство о регистрации ПИ № 77-74760 от 29 декабря 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал, или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Сопроводительные документы», «Формат и структура статей».

При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Рекомендациями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (<http://www.icmje.org/recommendations/>).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, Автор всегда должен ставить Редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить Редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать Редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований (<https://www.wma.net/policies-post/>

[wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/](https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/)).

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

**ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ**

Авторский оригинал принимает Редакция. Рукопись должна быть отправлена в Редакцию через онлайн-форму <https://journals.eco-vector.com/index.php/MAJ>.

**СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ**

К авторскому оригиналу необходимо приложить: *экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати* (от учреждения, в котором выполнена работа, подписанное всеми авторами) и сопроводительные документы (их можно загрузить как «сопровождающие» файлы через онлайн-форму). Бланки сопроводительных документов можно получить по запросу на адрес [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com).

Сопроводительное письмо должно содержать:

- 1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
- 2) название предполагаемой рубрики;
- 3) сведения об авторах: фамилия, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий), адреса электронной почты всех авторов для публикации в журнале;
- 4) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнена данная работа, с указанием почтового адреса;
- 5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- 6) заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к конфликту интересов (см. ниже о декларации наличия/отсутствия конфликта интересов);
- 7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены (см. «Единые требования...») и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 8) имя, адрес, номер телефона и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения статьи для публикации;
- 9) в письме должна быть представлена любая другая информация, которая может быть полезна Редакции, например, к какому типу публикуемых

в данном журнале статей относится представляемая рукопись (см. рубрикатор Журнала), согласен ли автор(ы) оплатить стоимость воспроизведения цветных иллюстраций;

10) к рукописи необходимо приложить все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

#### АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы.

Авторское право на конкретную статью принадлежит Авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в реферативном журнале ВИНТИ, РИНЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке или через продажу;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация, страны СНГ и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Редакция вправе издавать репринты статей (в том числе на платной основе), публикуемых в Журнале;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

#### ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Журнал акушерства и женских болезней», а также/или размещение его текста в сети Интернет.

Заключением Договора со стороны Автора, то есть полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является выполнение Автором нижеследующих действий:

1) осуществление Автором передачи авторского материала и сопроводительных документов Редакции лично или по каналам почтовой связи;

2) доработка Автором материала по предложению Редакции и/или рецензента и передача Редакции доработанного материала.

Редакция вправе в одностороннем порядке изменять условия Договора и корректировать его положения, публикуя уведомления об этом на сайте Издательства.

#### ФОРМАТ И СТРУКТУРА СТАТЕЙ

При направлении статьи в редакцию рекомендуется руководствоваться следующими правилами, составленными с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), а также принципов и правил COPE (Committee on Publication Ethics), WAME (World Association of Medical Editors), ORI (the Office of Research Integrity), CSE (Council of Science Editors), EASE (European Association of Science Editors), указаний АНРИ (Ассоциация научных редакторов и издателей) и требований ВАК (Высшая аттестационная комиссия). Более подробную информацию для оформления статьи в соответствии с ГОСТом и международными правилами вы можете найти по электронному адресу <https://journals.eco-vector.com/index.php/MAJ>.

**1. РУКОПИСЬ.** Направляется в редакцию в электронном варианте через онлайн-форму <https://journals.eco-vector.com/index.php/MAJ>. Загружаемый в систему файл со статьей должен быть представлен в формате Microsoft Word (иметь расширение \*.doc, \*.docx, \*.rtf).

1.1. Объем полного текста рукописи (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 7000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев, — не более 5000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию — в пределах 1500 слов. Количество слов в тексте можно узнать через меню Word (Главная — Редактирование — Статистика). В случае если превышающий нормативы объем статьи, по мнению автора, оправдан и не может быть уменьшен, решение о публикации принимается на заседании редколлегии по рекомендации рецензента.

1.2. Формат текста рукописи. Текст должен быть напечатан шрифтом Times New Roman, иметь размер 12 pt и межстрочный интервал 1,5 pt. Отступы с каждой стороны страницы — 2 см. Текст можно выделять ТОЛЬКО курсивом или полужирным начертанием букв, но НЕ подчеркиванием. Из текста необходимо удалить все повторяющиеся пробелы и лишние разрывы строк (в автоматическом режиме через сервис Microsoft Word «Найти и заменить»).

1.3. Файл с текстом статьи, загружаемый в форму для подачи рукописей, должен содержать всю информацию для публикации (в том числе рисунки и таблицы).

**2. СТРУКТУРА РУКОПИСИ** должна соответствовать приведенному ниже шаблону (в зависимости от типа работы).

### 2.1. Русскоязычные метаданные.

#### • Название статьи.

• **Авторы.** При написании авторов инициалы имени и отчества ставят перед фамилией (П.С. Иванов, С.И. Петров, И.П. Сидоров).

• **Учреждения.** Необходимо привести официальное ПОЛНОЕ название учреждения (без сокращений). После названия учреждения через запятую необходимо написать название города, страны. Если в написании рукописи принимали участие авторы из разных учреждений, необходимо соотнести названия учреждений и Ф. И. О. авторов путем добавления цифровых индексов в верхнем регистре перед названиями учреждений и фамилиями соответствующих авторов.

• **Резюме статьи** должно быть (если работа оригинальная) структурированным: актуальность, цель, материалы и методы, результаты, заключение. Резюме должно полностью соответствовать содержанию работы. Объем текста резюме должен содержать от 100 до 300 слов.

• **Ключевые слова.** Необходимо указать ключевые слова — от 3 до 10, они способствуют индексированию статьи в поисковых системах. Ключевые слова должны попарно соответствовать на русском и английском языке.

### 2.2. Англоязычные метаданные.

• **Article title.** Англоязычное название должно быть грамотно с точки зрения английского языка, при этом по смыслу полностью соответствовать русскоязычному названию.

• **Author names.** Ф. И. О. необходимо писать в соответствии с заграничным паспортом или так же, как в ранее опубликованных в зарубежных журналах статьях. Авторам, публикующимся впервые и не имеющим заграничного паспорта, следует воспользоваться стандартом транслитерации BGN/PCGN <http://ru.translit.ru/?account=bgn>.

• **Affiliation.** Необходимо указывать ОФИЦИАЛЬНОЕ АНГЛОЯЗЫЧНОЕ НАЗВАНИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ. Наиболее полный список названий учреждений и их официальной англоязычной версии можно найти на сайте РУНЭБ (<https://elibrary.ru/orgs.asp>).

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

**2.3. Основная часть статьи.** Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

В конце основной части статьи следует привести информацию о финансировании, соблюдении этических норм и о наличии/отсутствии конфликта интересов (декларирование конфликта интересов). Например:

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке ... фонда в рамках проекта № .../... в рамках темы государственного задания ... .

**Соблюдение этических норм.** Выполнение исследования одобрено протоколом этического комитета ... (номер протокола, дата его утверждения).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все термины на латинском языке выделяются курсивом (например, *in vivo*, *in vitro*, *rete venosus superficialis*), а также латинские буквы, которые используются для обозначения переменных и физических величин (например,  $n = 20$ ,  $p < 0,05$ ). Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

**2.4. Литература.** В библиографии (пристатейном списке литературы) каждый источник сле-

дует помещать с новой строки под порядковым номером. Подробные правила оформления библиографии можно найти в специальном разделе «Оформление библиографии». Наиболее важные из них следующие.

- В списке все работы перечисляются в порядке цитирования.
- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 60, в обзорах — до 120 источников. Желательно цитировать произведения, опубликованные в течение последних 5–7 лет.
- В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами.
- Авторы цитируемых источников в списке литературы должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике (в случае если у публикации более 4 авторов, то после 3-го автора необходимо поставить сокращение «...», и др.» или «...», et al.». Недопустимо сокращать название статьи. Название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (в названиях журнала точки в сокращениях не ставятся). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Название англоязычного журнала должно быть выделено курсивом. Перед названием журнала, выходящего на русском языке, ставится знак //, который отделяет название статьи от названия журнала. Название отечественного журнала сокращать нельзя.

• **Оформление списка литературы** должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице. Таким образом:

– англоязычные источники следует оформлять в формате Vancouver в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>) — подробно на странице «Оформление библиографии»;

– русскоязычные источники необходимо оформлять в соответствии с правилами ГОСТ Р 7.0.5-2008; после указания ссылки на первоисточник на русском языке в квадратных скобках должно быть указано описание этого источника на латинице — подробно на странице «Оформление библиографии».

**ПРАВИЛА ПОДГОТОВКИ ЛАТИНОЯЗЫЧНОЙ (АНГЛОЯЗЫЧНОЙ) ЧАСТИ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ОПИСАНИЙ НЕ АНГЛОЯЗЫЧНЫХ ИСТОЧНИКОВ (В РОМАНСКОМ АЛФАВИТЕ)**  
Если статья написана на латинице (на английском, немецком, финском, датском, итальянском и т. д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде:

• Ellingsen AE, Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisiner og jusstudenter. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002;122(8):785-787. (In Norwegian).

Если статья написана НЕ на латинице — на кириллице (в том числе на русском), иероглифа-

ми и т. д., если у статьи есть **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПЕРЕВОД НАЗВАНИЯ**, его нужно вставить в квадратных скобках после оригинального написания библиографической ссылки на источник. Проще всего проверить наличие официального перевода названия статьи можно, на сайте eLibrary.ru. Например:

• Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н., Дедов И.И. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом // Вестник репродуктивного здоровья. — 2011. — № 1. — С. 23–31. [Grigoryan OR, Sheremet'eva EV, Andreeva EN, Dedov II. Planning of pregnancy in women with diabetes. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya*. 2011;(1):23-31. (In Russ.)]

Если у статьи нет **ОФИЦИАЛЬНОГО ПЕРЕВОДА**, то нужно **ПРИВЕСТИ ТРАНСЛИТЕРАЦИЮ** всей ссылки в квадратных скобках сразу после правильно оформленной ссылки в оригинальном написании. Англоязычная часть библиографического описания ссылки на русскоязычный источник должна находиться сразу после русскоязычной части в квадратных скобках ([...]).

Фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в оригинальной публикации. Транслитерацию следует приводить в стандарте BGN (автоматически транслитерация в стандарте BGN производится на странице <https://translit.net/ru/bgn/>) с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BGN, далее — выходные данные: год;том(номер):страницы.

В самом конце англоязычной части библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации, например: (In Russ.). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают doi статьи, если таковой имеется. Проверять наличие doi у статьи следует на сайтах <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>. Например:

• Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347(4):284-287. <https://doi.org/10.1056/nejmsb020632>.

**Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы.**

#### СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

• Шестакова М.В., Сухарева О.И. Расширение группы препаратов, основанных на действии инкретинов: новый ингибитор ДПП-4 саксаглиптин // Проблемы Эндокринологии. — 2010. — Т. 56. — № 5. — С. 52–60. [Shestakova MV, Sukhareva OI. Extension of the group of incretin-

targeted preparations: Saxagliptin – a new dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(5):52-60. (In Russ.]. <https://doi.org/10.14341/probl201056552-60>.

Обычная журнальная ссылка (перевода названия нет)

• Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Сахарный диабет. – 1998. – Т. 1. – № 1. – С. 41–43. [Suntsov YuI, Dedov II, Kudryakova SV. Gosudarstvennyy registr sakharnogo diabeta: epidemiologicheskaya kharakteristika insulinnezavisimogo sakharnogo diabeta. *Diabetes mellitus*. 1998;1(1):41-43. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6215>.

#### КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

• Гиляревский С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению. – М.: Медиа Сфера, 2008. [Gilyarevskii SR. Miokardity: sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu. Moscow: Media Sfera; 2008. (In Russ.)]

• Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

У книги один или несколько редакторов

• Инфекции, передаваемые половым путем / Под ред. В.А. Аковбяна, В.И. Прохоренкова, Е.В. Соколовского. – М.: Медиа Сфера, 2007. [Infektsii, peredavaemye polovym putem. Ed. by V.A. Akovbyan, V.I. Prokhorenkov, E.V. Sokolovskiy. Moscow: Media Sfera; 2007. (In Russ.)]

• Operative obstetrics. 2<sup>nd</sup> ed. Ed. by L.C. Gilstrap, F.G. Cunningham, J.P. VanDorsten. New York: McGraw-Hill; 2002.

#### МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

• Пархоменко А.А., Дейханова В.М. Оказание медицинской помощи больным, перенесшим инфаркт головного мозга, на амбулаторно-поликлиническом этапе // Всероссийская научно-практическая конференция «Пути развития первичной медико-санитарной помощи»; Ноябрь 13–14, 2014; Саратов. [Parkhomenko AA, Deikhanova VM. Okazanie meditsinskoi pomoshchi bol'nym, perenesshim infarkt golovnogo mozga, na ambulatorno-poliklinicheskom etape. (Conference proceedings) Vserossiiskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya "Puti razvitiya pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi"; 2014 nov 13-14; Saratov. (In Russ.)]. Доступно по: <http://medconfer.com/node/4128>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Germ cell tumours V. Proceedings of the 5<sup>th</sup> Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. Ed. by P. Harnden, J.K. Joffe, W.G. Jones. New York: Springer; 2002.

ТЕЗИСЫ В МАТЕРИАЛАХ КОНФЕРЕНЦИИ

• Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5<sup>th</sup> European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Ed. by J.A. Foster, E. Lutton, J. Miller, et al. Berlin: Springer; 2002. P. 182-91.

#### ДИССЕРТАЦИИ

• Бузаев И.В. Прогнозирование изменений центральной гемодинамики и выбор метода пластики левого желудочка при хронических аневризмах сердца: Дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Buzaev IV. Prognozirovaniye izmenenii tsentral'noi gemodinamiki i vybor metoda plastiki levogo zheludochka pri khronicheskikh anevrizmakh serdtsa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.buzaev.ru/downloads/disser.pdf>. Ссылка активна на 12.12.2014.

• Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans. [dissertation] Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

#### ИНТЕРНЕТ-СТРАНИЦА

• Liapakis A, Formica RN, Levitsky J. Solid organ transplantation of viral hepatitis C positive donor organs into viral hepatitis C negative recipients. Current Opinion in Organ Transplantation [Internet]. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2018 Feb 1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/mot.0000000000000504>.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

**2.5. Информация об авторах.** Последовательно указываются все авторы рукописи: Ф. И. О. (полностью), ученая степень, ученое звание, должность, место работы (включая город и страну), ORCID и SPIN-код. Отдельно следует выделить (значком \*) автора для связи с авторским коллективом и указать его контактный e-mail. По желанию можно указать e-mail всех авторов.

**3. ТАБЛИЦЫ** следует помещать в текст статьи, они должны иметь нумерованный заголовок и четко обозначенные графы, удобные и понятные для чтения. Данные таблицы должны соответствовать цифрам в тексте, однако не должны дублировать представленную в нем информацию. Ссылки на таблицы в тексте обязательны. *Таблицы должны иметь заглавие на русском и английском языках.*

**4. ИЛЛЮСТРАЦИИ. Рисунки** (графики, диаграммы, схемы, чертежи и другие иллюстрации, рисованные средствами MS Office) должны быть контрастными и четкими. Объем графического материала минимальный (за исключением работ, в которых это оправдано характером исследования). Каждый рисунок должен быть помещен

в текст и сопровождаться нумерованной подри-суночной подписью. Ссылки на рисунки в тексте обязательны. **Рисунки должны иметь заглавие на русском и английском языках.** Надписи на рисунках также должны быть продублированы на английском языке. **Фотографии,** отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата \*.jpeg, \*.bmp, \*.gif (\*.doc и \*.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте.

**5. ФОРМУЛЫ.** Математические формулы, оформляемые отдельной строкой, полностью набирают средствами MathType. Для латинских символов используют курсив, для греческих — прямой шрифт (меню MathType: Style — Define). Не используйте программы Microsoft Equation, MathType и т. п. для набора обозначений, у которых есть только верхний или только нижний индекс, единицы измерения, цифры в тексте, а также простые математические или химические формулы (например,  $a^2 + 2ab + b^2 = (a + b)^2$ ;  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ). Некоторые распространенные символы можно набрать клавиатурными командами (например, Alt + 0177 —  $\pm$ ), либо с использованием меню Вставка — Символ.

**6. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.** Если в статье встречаются аббревиатуры, то в начале статьи необходимо поместить список сокращений. Не рекомендуется употреблять аббревиатуры в резюме. При первом использовании аббревиатуры необходимо привести полное название, а в скобках — сокращенное, далее в тексте приводить только сокращенный вариант. Все используемые в таблицах и рисунках аббревиатуры и символы необходимо расшифровать в примечаниях и подписях к ним с указанием на использованные статистические критерии (методы) и показатели точности оценки (стандартное отклонение, стандартная ошибка среднего и пр.). Статистическую значимость различий данных, представленных в таблицах, рекомендуется обозначать надстрочными символами \*, \*\*, #, ##, ^, ^^, †, ††, ‡, ‡‡ и т. п.

**7. ЭТИЧЕСКИЕ НОРМЫ.** Для публикации результатов оригинальной работы необходимо указать, подписывали ли участники исследования информированное согласие; в случае

проведения исследований с участием животных — соответствовал ли протокол исследования этическим принципам и нормам проведения биомедицинских исследований с участием животных. В обоих случаях необходимо сообщить, был ли протокол исследования одобрен этическим комитетом (с приведением названия соответствующей организации, ее расположения, номера протокола и даты заседания комитета). Подробно принципы публикационной этики, которыми руководствуется Редакция, изложены в разделе «Этические принципы журнала» по ссылке <https://journals.eco-vector.com/MAJ/about/editorialPolicies#custom-1>.

#### РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией рукописи (дата первой загрузки статьи на сайт). Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Автор имеет право указать нежелательных и желательных рецензентов (при условии, что у автора с желательным рецензентом нет общих грантовых проектов и публикаций в течение предыдущих пяти лет). Право окончательного выбора рецензента остается за Редакцией. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой одобрения статьи является дата загрузки статьи на сайт после устранения замечаний рецензента. Датой принятия статьи к печати считается дата одобрения ее членами редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право внесения редакционных изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и техническая правка).

#### АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется предоставить Автору один экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за переписку.

#### ИНФОРМАЦИЯ

197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12. Тел. +7(812)234-68-68. E-mail: [medicalacademicjournal@gmail.com](mailto:medicalacademicjournal@gmail.com).

191186, Санкт-Петербург, Аптекарский пер., 3, лит. А, пом. 1Н. Тел. (812)648-83-60, e-mail: [nl@eco-vector.com](mailto:nl@eco-vector.com). Сайт журнала: <https://journals.eco-vector.com/index.php/MAJ>.