



МЕДИЦИНСКИЙ АКАДЕМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том 19
Выпуск 2
2019

ISSN 1608-4101 (Print)

Научно-практический рецензируемый журнал

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

Учредители:

ФГБНУ «Институт
экспериментальной медицины»;
ООО «Эко-Вектор»

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

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

Индекс издания по каталогу «Роспечать» — 88756

Формат 60 × 90¹/₈. Усл.-печ. л. 11,5.
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 28.06.2019.
Заказ № 000

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»
© ООО «Эко-Вектор»

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)
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)
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 2
2019

ISSN 1608-4101 (Print)

Scientific and Practical Peer-Reviewed Journal

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

Founder:

FSBSI "Institute of Experimental
Medicine";
LLC "Eco-Vector"

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, [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 88756

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"
© LLC "Eco-Vector"

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. Baidurashvili, 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)
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)
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

○ ХРОНИКА. ЮБИЛЕЙ

Евгений Владимирович Шляхто. К 65-летию со дня рождения 5

○ АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

П.В. Пигаревский, О.Г. Яковлева, С.В. Мальцева, В.А. Гусева
Роль клеточной пролиферации в атерогенезе и при дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека 7

Н.В. Толстых, А.Ф. Гурчин, Н.Ю. Королева, И.Д. Столяров
Современные представления о патогенезе опухоль-ассоциированной эпилепсии 13

А.Я. Гудкова, О.И. Антимонова, М.М. Шавловский
Роль амилоидоза поджелудочной железы в патогенезе сахарного диабета 2-го типа 27

○ ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.В. Войнова, В.А. Костевич, А.Ю. Елизарова, М.Н. Карпенко, А.В. Соколов
Зависимость удельной активности участников обмена железа от степени компенсации сахарного диабета 2-го типа 37

К.И. Павлов, М.И. Петренко, А.В. Сырцев, А.Н. Архимук, Е.А. Михеева, С.В. Николаева, Н.М. Андиева, В.Н. Мухин, В.Н. Сысоев
Влияние довузовской военной подготовки на психофизиологические и кардиоваскулярные характеристики когнитивных функций 43

Д.А. Жуков, В.В. Немец, Е.П. Виноградова
Эффект бупропиона зависит от врожденной стратегии поведения крыс 53

А.Ф. Якимовский
Влияние ацизола на эффекты пикротоксина, введенного в неостриатум крыс 57

○ НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В.Е. Луценко, Д.В. Григорьева, И.В. Горудко, С.Н. Черенкевич, Н.П. Горбунов, В.А. Костевич, О.М. Панасенко, А.В. Соколов
Целестиновый синий В — зонд для регистрации продукции хлорноватистой кислоты и НОС1-модифицированных белков 63

○ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРАКТИКА

А.Р. Прудников
Особенности атеросклеротического поражения коронарных и периферических артерий у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца 73

○ ХРОНИКА. НЕКРОЛОГ

Памяти Сергея Александровича Кетлинского (1940–2019) 81

Памяти Николая Сергеевича Сапронова (1937–2019) 83

○ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 85

CONTENTS

○ CHRONICLE. ANNIVERSARY

Evgeny Vladimirovich Shlyakhto. To the 65th birth anniversary 5

○ ANALYTICAL REVIEWS

P.V. Pigarevsky, O.G. Yakovleva, S.V. Maltseva, V.A. Guseva

The role of cell proliferation in atherogenesis and in the destabilization of atherosclerotic plaque in human 7

N.V. Tolstykh, A.F. Gurchin, N.Y. Koroleva, I.D. Stolyarov

Modern conceptions about the pathogenesis of tumor-related epilepsy 13

A.Ya. Gudkova, O.I. Antimonova, M.M. Shavlovsky

Role of pancreatic amyloidosis in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus 27

○ ORIGINAL RESEARCHES

I.V. Voynova, V.A. Kostevich, A.Yu. Elizarova, M.N. Karpenko, A.V. Sokolov

The specific activity of proteins involved in iron metabolism depends on compensation of type 2 diabetes mellitus 37

K.I. Pavlov, M.I. Petrenko, A.V. Syrtsev, A.N. Archimuk, E.A. Mikheeva, S.V. Nikolaeva, N.M. Andieva, V.N. Mukhin, V.N. Sysoev

The effect of military-training experience on psychophysiological and cardiovascular characteristics of cognitive functions 43

D.A. Zhukov, V.V. Nemez, E.P. Vinogradova

Bupropion effect depends on rats' coping style 53

A.F. Yakimovskii

The influence of acizol into effects of picrotoxin, injected in rat's neostriatum 57

○ NEW TECHNOLOGY

V.E. Lutsenko, D.V. Grigorieva, I.V. Gorudko, S.N. Cherenkevich, N.P. Gorbunov, V.A. Kostevich, O.M. Panasenko, A.V. Sokolov

Celestine blue B as a sensor for hypochlorous acid and HOCl-modified proteins registration 63

○ CLINICAL RESEARCH AND PRACTICE

A.R. Prudnikov

Features of atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral arteries among patients with various forms of ischemic heart disease 73

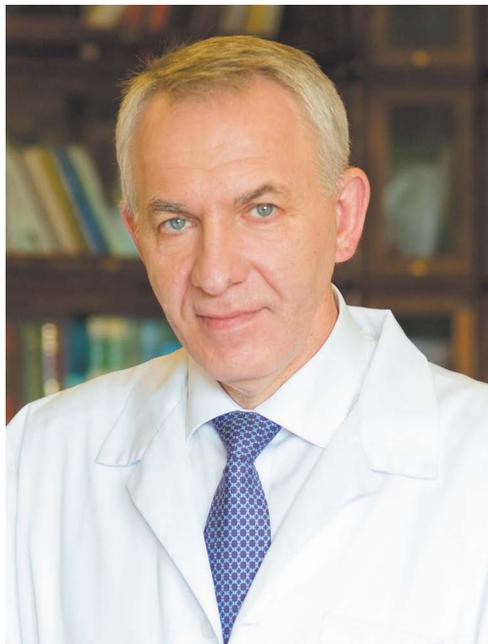
○ CHRONICLE. OBITUARY

In Memory of Sergey Alexandrovich Ketlinsky (1940–2019) 81

In Memory of Nikolay Sergeevich Sapronov (1937–2019) 83

○ INFORMATION

Rules for authors 85



ЕВГЕНИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ ШЛЯХТО К 65-летию со дня рождения

29 июня 2019 г. исполнилось 65 лет со дня рождения академика Российской академии наук, заслуженного деятеля науки РФ, доктора медицинских наук, профессора Е.В. Шлякто.

Евгений Владимирович Шлякто родился 29 июня 1954 г. в г. Погар Брянской области. В 1977 г. окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова. С 1994 по 2001 г. занимал должность проректора по научной работе Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова. С 1997 г. и по настоящее время заведует кафедрой факультетской терапии университета. В 2001 г. Е.В. Шлякто назначен директором НИИ кардиологии Минздрава России (позднее — ФГУ «НИИ кардиологии им. В.А. Алмазова», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России).

Евгений Владимирович Шлякто — всемирно известный российский кардиолог и терапевт, внесший заметный вклад в разработку новых методов диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов, решение теоретических и практических проблем организации оказания специализированной и высокотехнологической медицинской помощи. Под руководством Е.В. Шлякто ведутся интенсивные

исследования в области трансляционной медицины — молекулярной диагностики, персонализированной терапии, клеточной и тканевой инженерии для терапевтических целей, биосовместимых материалов и тканеинженерных конструкций, направленные на создание медицинских технологий «прорывного характера», имеющих фундаментальное значение для обеспечения высокотехнологичной помощи пациентам с сердечно-сосудистыми, эндокринными заболеваниями и болезнями крови.

Под руководством Е.В. Шлякто впервые в РФ разработан и внедрен проект создания крупного медицинского научно-образовательного учреждения инновационного типа, способного обеспечить координацию научных исследований, высокий уровень преподавания, основанные на концентрации материальных средств и кадровых ресурсов медицинской науки в сочетании с модернизацией клинической базы для быстрого внедрения результатов в практику, и подготовку квалифицированных специалистов в соответствии с концепцией трансляционной медицины.

Е.В. Шлякто создал известную в России и за рубежом научно-клиническую школу, отличительной чертой которой является междисциплинарный подход к комплексному решению наиболее актуальных научно-практиче-

ских и образовательных задач современной медицины. Под непосредственным руководством Е.В. Шляхто и при его научном консультировании защищено 20 докторских и 57 кандидатских диссертаций.

Результаты исследований Е.В. Шляхто представлены более чем в 800 публикациях, реализованы в 16 изобретениях и 2 открытиях, нашли отражение в ряде монографий: «Пограничная артериальная гипертензия», «Почки и артериальная гипертензия», «Метаболический сердечно-сосудистый синдром», «Гипертоническая болезнь», «Вегетативная нервная система и артериальная гипертензия», «Ремоделирование сердечно-сосудистой системы при артериальной гипертензии», «Нанотехнологии в биологии и медицине», «Барорецепторный рефлекс и долговременная регуляция артериального давления», «Трансляционная медицина», «Кардиопротекция: фундаментальные и клинические аспекты». Е.В. Шляхто — соавтор ряда учебников для вузов, таких как «Болезни органов кровообращения», «Эндокринология», «Внутренние болезни». По инициативе и под редакцией Е.В. Шляхто переведено на русский язык и подготовлено к изданию Европейское руководство по сердечно-сосудистым заболеваниям, издано Российское национальное руководство по кардиологии.

Е.В. Шляхто активно занимается общественной деятельностью, связанной с наукой, здравоохранением и образованием. Он является главным внештатным специалистом-кардиологом Минздрава России в пяти федеральных округах, президентом Российского кардиологического общества, вице-президентом Национальной медицинской палаты, членом Президиума РАН, членом Совета по региональному здравоохранению при Совете Федерации Федерального Собрания РФ, членом Совета при Президенте РФ по науке и образованию, членом Экспертного совета по здравоохранению Комитета по социальной политике Совета

Федерации Федерального Собрания РФ, заместителем председателя Научного совета Министерства здравоохранения РФ, главным редактором журналов «Российский кардиологический журнал», «Трансляционная медицина» и «Вестник аритмологии», членом редколлегии *European Heart Journal*.

Евгений Владимирович Шляхто состоит почетным членом Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology*), Американской ассоциации сердца (*American Heart Association*), Американской коллегии кардиологов (*American College of Cardiology*), членом Программного комитета Европейского конгресса кардиологов, Комитета по клиническим рекомендациям Европейского кардиологического общества.

Е.В. Шляхто — лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники (2009), лауреат Премии Правительства Санкт-Петербурга и Санкт-Петербургского научного центра РАН за выдающиеся достижения в области науки и техники (2011), лауреат Премии Правительства Санкт-Петербурга за выдающиеся достижения в области высшего и среднего профессионального образования (2014). Награжден медалью имени В.И. Бураковского за разработку и внедрение новых медицинских технологий (2013), отмечен благодарностью Законодательного собрания Санкт-Петербурга за выдающиеся личные заслуги в сфере здравоохранения в Санкт-Петербурге (2014) и благодарностью губернатора Санкт-Петербурга за многолетний добросовестный труд и большой личный вклад в развитие системы здравоохранения в Санкт-Петербурге (2014), удостоен знака отличия «За заслуги перед Санкт-Петербургом» (2015), золотой медали Европейского кардиологического общества за выдающийся вклад в развитие мировой кардиологии (2018) и др. Награжден орденом Почета (2012) и орденом «За заслуги перед Отечеством IV степени» (2017).

*Коллектив ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
редколлегия журнала «Медицинский академический журнал»,
а также друзья и коллеги поздравляют Евгения Владимировича Шляхто с юбилеем
и желают неиссякаемой энергии, новых достижений, открытий и благодарных учеников*

УДК 616.1:616.13

<https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>

РОЛЬ КЛЕТОЧНОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В АТЕРОГЕНЕЗЕ И ПРИ ДЕСТАБИЛИЗАЦИИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ У ЧЕЛОВЕКА

П.В. Пигаревский, О.Г. Яковлева, С.В. Мальцева, В.А. Гусева

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Пигаревский П.В., Яковлева О.Г., Мальцева С.В., Гусева В.А. Роль клеточной пролиферации в атерогенезе и при дестабилизации атеросклеротической бляшки у человека // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 7–12. <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>

Поступила: 03.04.2019

Одобрена: 25.04.2019

Принята: 30.05.2019

В обзоре представлены процессы клеточной пролиферации в сосудистой стенке человека и экспериментальных животных при формировании атеросклеротической бляшки. Показаны типы активно пролиферирующих клеток — лимфоциты, макрофаги, эндотелиоциты — и выявлены зоны в сосудистой стенке, где эта пролиферация происходит. Определены факторы, которые способствуют и препятствуют клеточной пролиферации при росте атеросклеротической бляшки. В обзоре рассмотрены все стадии формирования атеросклеротических поражений — начиная от нормальных участков и липидных пятен и кончая выраженными фиброзными бляшками. Установлена связь между клеточной пролиферацией и воспалительным процессом в сосудистой стенке человека. Обсуждается вопрос о роли клеточной пролиферации при дестабилизации атеросклеротической бляшки. Если при атеросклерозе этот процесс до сих пор мало изучен, то при формировании нестабильной атеросклеротической бляшки у человека он совершенно неизвестен. На основании собственных данных сделано заключение о важной роли процессов клеточной пролиферации в формировании нестабильной атеросклеротической бляшки у человека.

Ключевые слова: атеросклероз; клеточная пролиферация; воспаление; нестабильная атеросклеротическая бляшка; лимфоциты; макрофаги; эндотелиоциты.

THE ROLE OF CELL PROLIFERATION IN ATHEROGENESIS AND IN THE DESTABILIZATION OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE IN HUMAN

P.V. Pigarevsky, O.G. Yakovleva, S.V. Maltseva, V.A. Guseva

Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Pigarevsky PV, Yakovleva OG, Maltseva SV, Guseva VA. The role of cell proliferation in atherogenesis and in the destabilization of atherosclerotic plaque in human. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):7-12. <https://doi.org/10.17816/MAJ1927-12>

Received: April 3, 2019

Revised: April 25, 2019

Accepted: May 30, 2019

The review examined of the processes of cell proliferation in human vascular wall and experimental animals during the formation of atherosclerotic plaques. Shows the types of actively proliferating cells: lymphocytes, macrophages, endotheliocytes and zones identified in the vascular wall, where this proliferation occurs. The factors that promote and hinder cell proliferation during the growth of atherosclerotic plaque are identified. The survey shows all the stages of the formation of atherosclerotic lesions, ranging from normal plots and lipid stains to pronounced fibrous plaques. Establishes a link between the cell proliferation and inflammation in the vascular wall man. Separately considered the role of cell proliferation in the destabilization of atherosclerotic plaque. If atherosclerosis this process still poorly studied, in the formation of unstable atherosclerotic plaques in humans it is completely unknown. Based on your own original data was finally on the important role of the processes of cell proliferation in the formation of unstable atherosclerotic plaques in humans.

Keywords: atherosclerosis; cell proliferation; inflammation; unstable atherosclerotic plaque; lymphocytes; macrophages; endotheliocytes.

Введение

Оценка атерогенеза с позиции иммунного воспаления позволила рассматривать кинетику клеток стенки артерий с учетом экспрессии цитокинов и межклеточной кооперации: макрофаг — Т-лимфоцит — гладкомышечная клетка.

Экспрессия негранулярными лейкоцитами (моноцитами/макрофагами и лимфоцитами) провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией клеток. В фундаментальном исследовании А.Н. Восканьянц,

Список сокращений

ГМК — гладкомышечные клетки; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста; MIR — микроРНК.

пролиферации (рис. 1, *a*). Важно, что пролиферация мононуклеарных и гладкомышечных клеток происходит не только в поверхностных, но и в глубоких отделах нестабильной атеросклеротической бляшки. Интересно, что на далекозашедших стадиях деструкции покрышки нестабильной атеросклеротической бляшки в зонах ее выраженного повреждения и даже в районах отслоения и разрыва отмечается высокая клеточная пролиферативная активность (рис. 1, *b*).

В стабильных атеросклеротических поражениях высокая пролиферативная активность характерна прежде всего для ГМК. Так, в нижних отделах покрышки стабильной бляшки, на границе с атероматозным ядром, обнаружена выраженная пролиферация ГМК, что, видимо, связано с упрочнением покрышки и созданием мощного соединительнотканного барьера между кровью и очагом отложения липидов. Интересно, что одновременно многочисленные пролиферирующие ГМК выявлены на границе меди и адвентиции непосредственно под стабильной атеросклеротической бляшкой (рис. 1, *c*). В самой же покрышке стабильной атеросклеротической бляшки мононуклеарные клетки, находящиеся в стадии пролиферации, либо встречаются редко, либо отсутствуют совсем (рис. 1, *d*).

Заключение

Результаты исследования показывают, что на всех стадиях формирования нестабильной атеросклеротической бляшки, начиная с самой ранней, наблюдается выраженная клеточная пролиферация. Уже на стадии липидного пятна обнаружены многочисленные пролиферирующие эндотелиальные клетки, что связано с необходимостью замещения поврежденного эндотелия в начальный период формирования иммунновоспалительных реакций в сосудистой стенке. Обращает на себя внимание активная пролиферация мононуклеарных клеток — лимфоцитов и макрофагов — как в поверхностных, так и в глубоких отделах интимы и покрышки на всех стадиях формирования нестабильной атеросклеротической бляшки. Вероятно, именно пролиферирующие в стенке артерий клетки принимают участие в реакции иммунного воспаления, так как макрофаги гематогенного происхождения участвуют преимущественно в скавенджер-захвате модифицированных форм липопротеинов низкой плотности и трансформируются в пенные клетки, составляющие основу бляшки. Незначительное содержание пролиферирующих мононуклеаров в стабильных атеросклеротических бляшках,

по-видимому, обусловлено тем, что их плотная фиброзная покрышка не пропускает эти клетки в интиму. Выраженная пролиферация ГМК, наблюдающаяся под покрышкой стабильной бляшки на границе с атероматозным ядром, обусловлена созданием соединительнотканного барьера между кровью и ядром.

Литература

1. Восканьянц А.Н., Нагорнев В.А. Проллиферация клеток стенки артерий человека при атерогенезе как фактор проявления иммунного воспаления // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3. — № 4. — С. 10–13. [Voskanjanc AN, Nagornev VA. Human arterial wall cell proliferation in atherogenesis as a risk factor for immune inflammation. *Cytokines & Inflammation*. 2004;3(4):10-13. (In Russ.)]
2. Шварц Я.Ш., Чересиз Е.А. Фиброзный процесс при атеросклерозе // Атеросклероз. — 2011. — Т. 7. — № 2. — С. 57–66. [Shwartz YaSh, Cheresiz YeA. Fibrotic process in atherosclerosis. *Atheroscleraz*. 2011;7(2):57-66. (In Russ.)]
3. Zalewski A, Shi Y, Johnson AG. Diverse origin of intimal cells: smooth muscle cells, myofibroblasts, fibroblasts, and beyond? *Circ Res*. 2002;91(8):652-655. <https://doi.org/10.1161/01.res.0000038996.97287.9a>.
4. Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis. *Nat Med*. 2013;19(9):1166-1172. <https://doi.org/10.1038/nm.3258>.
5. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Med Indones*. 2007;39(2):86-93.
6. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{-/-} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest*. 2003;111(3):333-340. <https://doi.org/10.1172/JCI15555>.
7. Allahverdian S, Pannu PS, Francis GA. Contribution of monocyte-derived macrophages and smooth muscle cells to arterial foam cell formation. *Cardiovasc Res*. 2012;95(2):165-172. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs094>.
8. Psaltis PJ, Harbuzariu A, Delacroix S, et al. Identification of a monocyte-predisposed hierarchy of hematopoietic progenitor cells in the adventitia of postnatal murine aorta. *Circulation*. 2012;125(4):592-603. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059360>.
9. Wan W, Murphy PM. Regulation of atherogenesis by chemokines and chemokine receptors. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0202-1>.
10. Zerneck A, Shagdarsuren E, Weber C. Chemokines in atherosclerosis: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(11):1897-1908. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.161174>.
11. van der Vorst EP, Düring Y, Weber C. Chemokines and their receptors in Atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(9):963-971. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1317-8>.
12. Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, et al. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res*. 2012;95(2):194-204. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs135>.

13. Li YF, Li RS, Samuel SB, et al. Lysophospholipids and their G protein-coupled receptors in atherosclerosis. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2016;21(1):70-88. <https://doi.org/10.2741/4377>.
14. Johnson JL. Emerging regulators of vascular smooth muscle cell function in the development and progression of atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2014;103(4):452-460. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvu171>.
15. Newby AC, Zaltsman AB. Molecular mechanisms in intimal hyperplasia. *J Pathol*. 2000;190(3):300-309. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(200002\)190:3<300::AID-PATH596>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(200002)190:3<300::AID-PATH596>3.0.CO;2-I).
16. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circ Res*. 2004;95(9):858-866. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000146672.10582.17>.
17. Gao S, Wassler M, Zhang L, et al. MicroRNA-133a regulates insulin-like growth factor-1 receptor expression and vascular smooth muscle cell proliferation in murine atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):171-179. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.11.029>.
18. Zhang F, Liu J, Li SF, et al. Angiotensin-(1-7): new perspectives in atherosclerosis treatment. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(6):676-682. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2015.06.014>.
19. Kim J, Zhang L, Peppel K, et al. Beta-arrestins regulate atherosclerosis and neointimal hyperplasia by controlling smooth muscle cell proliferation and migration. *Circ Res*. 2008;103(1):70-79. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.172338>.
20. Salomon RN, Underwood R, Doyle MV, et al. Increased apolipoprotein E and c-fms gene expression without elevated interleukin 1 or 6 mRNA levels indicates selective activation of macrophage functions in advanced human atheroma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(7):2814-2818. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.7.2814>.
21. Lhoták Š, Gyulay G, Cutz JC, et al. Characterization of proliferating lesion-resident cells during all stages of atherosclerotic growth. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(8):e003945. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003945>.
22. Norata GD, Catapano AL. Molecular mechanisms responsible for the antiinflammatory and protective effect of HDL on the endothelium. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1(2):119-129. <https://doi.org/10.2147/vhrm.1.2.119.64083>.
23. Schober A, Nazari-Jahanfogh M, Wei Y, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. *Nat Med*. 2014;20(4):368-376. <https://doi.org/10.1038/nm.3487>.
24. Asdonk T, Steinmetz M, Krogmann A, et al. MDA-5 activation by cytoplasmic double-stranded RNA impairs endothelial function and aggravates atherosclerosis. *J Cell Mol Med*. 2016;20(9):1696-1705. <https://doi.org/10.1111/jcmm.12864>.
25. Rekhter MD, Gordon D. Active proliferation of different cell types, including lymphocytes, in human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*. 1995;147(3):668-677.
26. Orekhov AN, Andreeva ER, Mikhailova IA, Gordon D. Cell proliferation in normal and atherosclerotic human aorta: proliferative splash in lipid-rich lesions. *Atherosclerosis*. 1998;139(1):41-48. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)00044-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)00044-6).
27. Пигаревский П.В. Атеросклероз. Нестабильная атеросклеротическая бляшка (иммуноморфологическое исследование): атлас. — СПб.: СпецЛит, 2018. — 148 с. [Pigarevskij PV. Ateroskleroz. Nestabil'naya ateroskleroticheskaya blyashka (immunomorfologicheskoe issledovanie): atlas. Saint Petersburg: SpetsLit; 2018. 148 p. (In Russ.)]
28. Жданов В.С., Дробкова И.П., Цыпленкова В.Г. и др. Структурные особенности и некоторые механизмы развития нестабильности атеросклеротических бляшек в коронарных артериях при ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник. — 2012. — Т. 7. — № 2. — С. 24–28. [Zhdanov VS, Drobkova IP, Tsyplenkova VG, et al. Strukturnye osobennosti i nekotorye mekhanizmy razvitiya nestabil'nosti ateroskleroticheskikh blyashek v koronarnykh arteriyakh pri ishemicheskoy bolezni serdtsa. *Kardiologicheskij vestnik*. 2012;7(2):24-28. (In Russ.)]

Сведения об авторах / Information about the authors

Петр Валерьевич Пигаревский — д-р биол. наук, заведующий отделом общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-5906-6771>; SPIN-код: 8636-4271.

Ольга Геннадьевна Яковлева — научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-6248-9468>.

Светлана Владимировна Мальцева — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

Вероника Андреевна Гусева — канд. биол. наук, научный сотрудник отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург.

Peter V. Pigarevsky — PhD (Biology), Head, Department of General Morphology Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-5906-6771>; SPIN-code: 8636-4271.

Olga G. Yakovleva — Researcher Associate, Department of General Morphology Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6248-9468>.

Svetlana V. Maltseva — PhD (Biology), Researcher Associate, Department of General Morphology Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.

Veronica A. Guseva — PhD (Biology), Researcher Associate, Department of General Morphology Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Петр Валерьевич Пигаревский / Peter V. Pigarevsky
E-mail: pigarevsky@mail.ru

УДК 616.831-006:616.853
<https://doi.org/10.17816/MAJ19213-25>

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ОПУХОЛЬ-АССОЦИИРОВАННОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Н.В. Толстых, А.Ф. Гурчин, Н.Ю. Королева, И.Д. Столяров

ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» Российской академии наук, Санкт-Петербург

Для цитирования: Толстых Н.В., Гурчин А.Ф., Королева Н.Ю., Столяров И.Д. Современные представления о патогенезе опухоль-ассоциированной эпилепсии // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 13–25. <https://doi.org/10.17816/MAJ19213-25>

Поступила: 12.04.2019

Одобрена: 30.04.2019

Принята: 30.05.2019

Среди симптоматических эпилепсий представляет интерес опухоль-ассоциированная эпилепсия, которая развивается у 75 % пациентов с глиомами низкой степени злокачественности (астроцитомы, олигодендроглиомы — Gr II) и более чем у 95 % пациентов с глионеврональными опухолями (ганглиоглиома — Gr I). В настоящее время природа эпилептогенной активности при опухолях головного мозга все еще остается спорной, а поиск эпилептогенных очагов, входящих в состав зоны опухоли, вызывает определенные сложности. В статье описаны структурные изменения и метаболизм в опухоли и перитуморозной зоне, иммунологический статус и молекулярно-генетические особенности опухоли, которые могут объяснять патогенез опухоль-ассоциированной эпилепсии. В свою очередь уточнение механизмов эпилептогенеза служит как предпосылкой для разработки терапевтически эффективных антиконвульсантов, так и базисом для совершенствования стратегий комплексного лечения опухолей, ассоциированных с эпилепсией.

Ключевые слова: опухоль-ассоциированная эпилепсия; патогенез; глиома; эпилептогенная зона.

MODERN CONCEPTIONS ABOUT THE PATHOGENESIS OF TUMOR-RELATED EPILEPSY

N.V. Tolstykh, A.F. Gurchin, N.Y. Koroleva, I.D. Stolyarov

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

For citation: Tolstykh NV, Gurchin AF, Koroleva NYu, Stolyarov ID. Modern conceptions about the pathogenesis of tumor-related epilepsy. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):13-25. <https://doi.org/10.17816/MAJ19213-25>

Received: April 12, 2019

Revised: April 30, 2019

Accepted: May 30, 2019

Tumor-related epilepsy is of interest among the symptomatic epilepsy, that develops in 75% of patients with gliomas low-grade (astrocytomas, oligodendrogliomas — Gr II) and more than 95% of patients with glioneuronal tumors (ganglioglioma — Gr I). Currently, the nature of epileptogenic activity in brain tumors is still controversial, and the search for epileptogenic foci that are part of the tumor zone presents certain difficulties. The authors described the structural changes and metabolism in the tumor and peritumoral zone, immunological status, and molecular genetic features of the tumor, which may explain the pathogenesis of tumor-related epilepsy. In turn, the clarification of the mechanisms of epileptogenesis is a prerequisite for the development of therapeutically effective anticonvulsants, and to improve the strategies of complex treatment of tumors associated with epilepsy.

Keywords: tumor-related epilepsy; pathogenesis; glioma; epileptogenic zone.

Введение

Настоящую работу хотелось бы предварить афоризмом Гиппократа: «Те случаи эпилепсии, которые начинаются раньше периода половой зрелости, могут подвергнуться изменению, но те, которые начинаются позже 25-летнего возраста, большей частью кончаются смертью». Эти слова, вероятно, указывают на превалирующее значение опухолей мозга при поздней эпилепсии [1]. И в наши дни это положение остается в силе, поскольку нераспознанные опухоли мозга приводят к фатальному исходу.

В настоящее время природа эпилептогенной активности при опухолях головного мозга все еще остается спорной, а поиск эпилептогенных очагов, входящих в состав зоны опухоли, представляет определенные сложности [2]. Разработка методов диагностики симптоматической эпилепсии, эффективного лечения [3–5] и подходов к подбору антиконвульсантов определяются уровнем наших представлений о механизмах эпилептогенеза, который при опухолях центральной нервной системы (ЦНС)

Список сокращений

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ОАЭ — опухоль-ассоциированная эпилепсия; ЦНС — центральная нервная система; NMDA-рецептор — ионотропный рецептор глутамата.

зоне, реализация которого осуществляется через активацию и последующую альтерацию NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата [98]. В последующем было установлено, что повреждение ионотропных рецепторов глутамата может при определенных условиях бластоматозного роста формировать электрофизиологическую базу для возникновения деполяризационного сдвига мембранного потенциала, служащего нейрофизиологической основой эпилепсии [43, 48].

Таким образом, в развитии ОАЭ могут быть задействованы различные механизмы. Для опухолей нейроэктодермального ряда приоритетными, на наш взгляд, являются эффект киндинга, обусловленный прежде всего нарушением нейрональной миграции, и аминокислотный дисбаланс в перитуморозной зоне как результат бластоматозного роста. Суждения о ведущем патогенетическом механизме должны основываться на тщательно собранном анамнезе, изучении семиологии приступа, предполагаемой по данным различных методов интроскопии, гистологии и степени анаплазии опухоли, ее локализации и в первую очередь на анализе расширенного электрофизиологического исследования, которое не только позволяет локализовать эпилептогенную зону, но и дает представление об эпилептическом очаге в целом [99]. Однако связь структурного поражения, его локализации и особенностей прогрессирования с нейрофизиологическими характеристиками эволюционирования эпилептогенной зоны изучена недостаточно и практически не исследована в случаях «двойной» патологии с учетом возрастных характеристик.

Между тем уточнение механизмов эпилептогенеза является предпосылкой как для разработки терапевтически эффективных антиконвульсантов, так и для совершенствования стратегий комплексного лечения опухолей, ассоциированных с эпилепсией.

Литература

- Holthausen H, Blümcke I. Epilepsy-associated tumours: what epileptologists should know about neuropathology, terminology, and classification systems. *Epileptic Disord.* 2016;18(3):240-251. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0851>.
- Mittal S, Barkmeier D, Hua J. Intracranial EEG analysis in tumor-related epilepsy: evidence of distant epileptic abnormalities. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(1):238-244. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.06.028>.
- Hirsch M, Coenen VA, Heiland DH, et al. Epilepsy-associated tumors of the central nervous system: epilepsy surgery and oncological aspects. *Nervenarzt.* 2016;87(4):402-410. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-0031-7>.
- Radhakrishnan A, Abraham M, Vilanilam G, et al. Surgery for “long-term epilepsy associated tumors (LEATs)”: seizure outcome and its predictors. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;141:98-105. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.12.020>.
- Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy-associated tumors. *J Neurosurg.* 2017;127(5):1147-1152. <https://doi.org/10.3171/2016.9.JNS161176>.
- Stone TJ, Rowell R, Jayasekera BA, et al. Review: molecular characteristics of long-term epilepsy-associated tumours (LEATs) and mechanisms for tumour-related epilepsy (TRE). *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2018;44(1):56-69. <https://doi.org/10.1111/nan.12459>.
- Пенфилд В.Г., Эриксон Т.К. Эпилепсия и мозговая локализация: патофизиология, лечение и профилактика эпилептических припадков / Пер. с англ. проф. С.С. Брюсовой; под ред. проф. Н.И. Гращенко. — М.: Медгиз, 1949. — 452 с. [Penfield WG, Erickson TC. Epilepsy and cerebral localization. Translation from English S.S. Bryusova; ed. by N.I. Grashchenkov. Moscow: Medgiz; 1949. 452 p. (In Russ.)]
- Blümcke I, Aronica E, Becker A, et al. Low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumours – the 2016 WHO classification. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(12):732-740. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.173>.
- Ruda R, Trevisan E, Soffiati R. Epilepsy and brain tumors. *Curr Opin Oncol.* 2010;22(6):611-620. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833de99d>.
- You G, Sha Z, Jiang T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure.* 2012;21(3):153-159. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.016>.
- Penfield W, Erickson TC, Tarlov I. Relation of intracranial tumours and symptomatic epilepsy. *Arch Neurol Psychiatry.* 1940;44(2):300-315. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1940.02280080060002>.
- Gonzalez D, Elvidge AR. On the occurrence of epilepsy caused by astrocytoma of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg.* 1962;19:470-482. <https://doi.org/10.3171/jns.1962.19.6.0470>.
- Gastaut JL, Sabet Hassan MS, Bianchi CL, et al. Electroencephalography in brain edema (127 cases of brain tumour investigated by cranial computerised tomography). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1979;46(3):239-255. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(79\)90200-1](https://doi.org/10.1016/0013-4694(79)90200-1).
- Whittle IR, Clarke M, Gregori A, et al. Interstitial white matter brain oedema does not alter the electroencephalogram. *Br J Neurosurg.* 1992;6(5):433-437. <https://doi.org/10.3109/02688699208995032>.
- Гармашов Ю.А. Эпилепсия как нейрохирургическая проблема // Материалы III съезда нейрохирургов России. — СПб., 2002. — С. 460–461. [Garmashov YuA. Epilepsiya kak nejrokhirurgicheskaya problema. In: Materialy III sezda nejrokhirurgov Rossii. Saint Petersburg; 2002. P. 460-461. (In Russ.)]
- Echlin FA. The supersensitivity of chronically “isolated” cerebral cortex as a mechanism in focal epilepsy. *Electroen-*

- cephalogr Clin Neurophysiol.* 1959;11:697-722. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(59\)90110-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(59)90110-5).
17. Neal A, Morokoff A, O'Brien TJ, Kwan P. Postoperative seizure control in patients with tumor-associated epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(11):1779-1788. <https://doi.org/10.1111/epi.13562>.
 18. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir (Wien).* 2000;142(1):1-15. <https://doi.org/10.1007/s007010050001>.
 19. Никандров М.Г. Закономерность во взаимосвязи количества нейронов и количества глии в нейронных формированиях мозга человека в норме // Вопросы нейрохирургии. — 2008. — № 2. — С. 28–31. [Nikandrov MG. Correlation between the number of neurons and glial cells in neuronal formations of the brain in healthy humans. *Zh Vopr Neurokhir Im NN Burdenko.* 2008;(2):28-31. (In Russ.)]
 20. Newman EA. New roles for astrocytes: regulation of synaptic transmission. *Trends Neurosci.* 2003;26(10):536-542. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(03\)00237-6](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(03)00237-6).
 21. Semyanov A, Walker MC, Kullman DM. GABA uptake regulates cortical excitability via cell type-specific tonic inhibition. *Nat Neurosci.* 2003;6:484-490. <https://doi.org/10.1038/nn1043>.
 22. Seifert G, Carmignoto G, Steinhauser C. Astrocyte dysfunction in epilepsy. *Brain Res Rev.* 2010;63:212-221. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.10.004>.
 23. McIntyre DC, Poulter MO. Kindling and the mirror focus. *Int Rev Neurobiol.* 2001;45:387-407. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(01\)45020-3](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(01)45020-3).
 24. Gray WP, Sundstrom LE. Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the rat. *Brain Res.* 1998;790(1-2):52-59. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(98\)00030-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(98)00030-4).
 25. Захаров В.В. Сигнальные белки нервных окончаний GAP-43 и BASP1: структурные и функциональные аспекты: Автореф. канд. биол. наук. — СПб., 2001. — 24 с. [Zaharov VV. Signal'nye belki nervnykh okonchaniy GAP-43 i BASP1: strukturnye i funktsional'nye aspekty. [dissertation abstract] Saint Petersburg; 2001. 24 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01002645407>. Ссылка активна на 21.04.2019.
 26. McNamara J. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci.* 1994;14(6):3413-3425. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.14-06-03413.1994>.
 27. Одинак М.М., Дыскин Д.Е. Эпилепсия: этиопатогенез, клиника, дифференциальная диагностика, медикаментозное лечение. — СПб.: Политехника, 1997. — 233 с. [Odinak MM, Dyskin DE. Epilepsiya: etiopatogenez, klinika, differentsial'naya diagnostika, medikamentoznoe lechenie. Saint Petersburg: Politechnik; 1997. 233 p. (In Russ.)]
 28. Степаненко А.Ю. Актуальные проблемы патогенеза и хирургического лечения симптоматической височной эпилепсии // Вопросы нейрохирургии. — 2009. — № 3. — С. 42–49. [Stepanenko AYu. Aktual'nye problem patogeneza i khirurgicheskogo lecheniya simptomaticheskoy visochnoy epilepsii. *Zh Vopr Neurokhir Im NN Burdenko.* 2009;(3):42-49. (In Russ.)]
 29. Blumcke I, Aronica E, Urbach H, et al. Aneuropathology-based approach to epilepsy surgery in brain tumors and proposal for a new terminology use for long-term epilepsy-associated brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2014;128(1):39-54. <https://doi.org/10.1007/s00401-014-1288-9>.
 30. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Seizures caused by braintumors in children. *Seizure.* 2017;44:98-107. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.028>.
 31. Vezzani A, Gramsbergen JB, Speciale C, Schwarcz R. Production of quinolinic acid and kynurenic acid by human glioma. *Adv Exper Med Biol.* 1991;294:691-695. https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5952-4_95.
 32. Giulioni M, Marucci G, Pelliccia V, et al. Epilepsy surgery of "low grade epilepsy associated neuroepithelial tumors": A retrospective nationwide Italian study. *Epilepsia.* 2017;58(11):1832-1841. <https://doi.org/10.1111/epi.13866>.
 33. Aronica E, Gorter JA, Redeker S, et al. Distribution, characterization and clinical significance of microglia in glioneuronal tumours from patients with chronic intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2005;31(3):280-291. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2004.00636.x>.
 34. Oda M, Arai N, Maehara T, et al. Brain tumor in surgical neuropathology of intractable epilepsies, with special reference to cerebral dysplasias. *Brain Tumor Pathol.* 1998;15(1):41-51. <https://doi.org/10.1007/bf02482100>.
 35. Takahashi A, Hong SC, Seo DW, et al. Frequent association of cortical dysplasia in dysembryoplastic neuroepithelial tumor treated by epilepsy surgery. *Surg Neurol.* 2005;64(5):419-427. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.02.005>.
 36. Eriksson SH, Nordborg C, Rydenhag B, Malmgren K. Parenchymal lesions in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy: dual and multiply pathology. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(3):151-156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00467.x>.
 37. Dumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol.* 1991;3(3):283-295. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1993.tb00755.x>.
 38. Goldring S, Rich K, Picker S. Experience with gliomas in patients presenting with chronic seizure disorder. *Clin Neurosurg.* 1986;33:15-42.
 39. Gordon N. Epilepsy and disorders of neuronal migration. I: Introduction. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(11):1053-1057. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1996.tb15066.x>.
 40. Kameyama S, Fukuda M, Tomikawa M, et al. Surgical strategy and outcome for epileptic patients with focal cortical dysplasia or dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Epilepsia.* 2001;42(Suppl 6):37-41. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.0420s6037.x>.
 41. Aronica E, Yankaya B, Jansen GH, et al. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumors from patients with intractable epilepsy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2001;27(3):223-237. <https://doi.org/10.1046/j.0305-1846.2001.00314.x>.
 42. Takano T, Lin H, Arcuino G, et al. Glutamate release promotes growth of malignant gliomas. *Nat Med.* 2001;7(9):1010-1015. <https://doi.org/10.1038/nm0901-1010>.
 43. Yuen TI, Morokoff AP, Bjorksten A, et al. Glutamate is associated with a higher risk of seizures in patients with gliomas.

- Neurology*. 2012;79(9):883-889. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318266fa89>.
44. Гранстрем О.К., Дамбинова С.А. Роль глутаматных рецепторов в механизмах формирования эпилепсии // Нейрохимия. – 2001. – Т. 18. – № 1. – С. 19–29. [Grans-trem OK, Dambinova SA. Rol' glutamatnykh retseptorov v mekhanizmax formirovaniya epilepsii. *Nyehrokimi*. 2001;18(1):19-29. (In Russ.)]
 45. Politsky JM. Brain tumor-related epilepsy: a current review of the etiologic basis and diagnostic and treatment approaches. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(9):70. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0777-3>.
 46. Sontheimer H. Glutamate and tumor-associated epilepsy. *Oncotarget*. 2011;2:823-824. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.350>.
 47. Campbell SL, Buckingham SC, Haas BR, et al. Glutamate release by primary brain tumors induces epileptic activity. *Nat Med*. 2011;17:1269-1274. <https://doi.org/10.1038/nm.2453>.
 48. Очколяс В.Н. Альтерация NMDA- и AMPA-рецепторов глутамата в патогенезе симптоматической эпилепсии при опухолях и сосудистых заболеваниях головного мозга: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2015. – 26 с. [Ochkolyas VN. Al'teratsiya NMDA i AMPA retseptorov glutamate v patogeneze simptomaticheskoy epilepsii pri opukholyakh i sosudistykh zabolevaniyakh golovnogo mozga. [dissertation] Saint Petersburg; 2015. 26 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005567054>. Ссылка активна на 26.03.2019.
 49. Thom M. New perspectives in epilepsy neuropathology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(1):3-5. <https://doi.org/10.1111/nan.12464>.
 50. Singh R, Pathak DN. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase, catalase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in FeCl₃ induced epileptogenic foci in the rat brain. *Epilepsia*. 1990;31(1):15-26. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05354.x>.
 51. Persidsky Y, Ramirez SH, Haorah J, Kanmogne GD. Blood-brain barrier: structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2006;1(3):223-236. <https://doi.org/10.1007/s11481-006-9025-3>.
 52. Stewart PA, Hayakawa K, Farrell CL, del Maestro RF. Quantitative study of microvessel ultrastructure in human peritumoral brain tissue. Evidence for a blood-brain barrier defect. *J Neurosurg*. 1987;67(5):697-705. <https://doi.org/10.3171/jns.1987.67.5.0697>.
 53. Савченко А.Ю. Эпилепсия и патоморфологический субстрат пароксизмов при глиомах головного мозга // Актуальные вопросы стереонейрохирургии эпилепсии: сб. науч. трудов / Под ред. В.П. Берснева. – СПб.: РНХИ, 1993. – С. 122–125. [Savchenko AYu. Epilepsiya i patomorfologicheskij substrat paroksizmov pri gliomakh golovnogo mozga. In: Current problems of stereoneurosurgery for epilepsy. Ed. by V.P. Bersnev. Saint Petersburg: RNKhI; 1993. P. 122-125. (In Russ.)]
 54. Bouwen BL, Pieterman KJ, Smits M, et al. The impacts of tumor and tumor associated epilepsy on subcortical brain structures and long distance connectivity in patients with low grade glioma. *Front Neurol*. 2018;9:1004. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01004>.
 55. Boonyapisit K, Najm I, Klem G, et al. Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia*. 2003;44(1):69-76. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.08102.x>.
 56. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, et al. Expression of connexin 43 and connexin 32 gap-junction proteins in epilepsy-associated brain-tumors and in the perilesional epileptic cortex. *Acta Neuropathol*. 2001;101(5):449-459.
 57. Schaller B. Influences of brain tumor-associated pH changes and hypoxia in epileptogenesis. *Acta Neurol Scand*. 2005;111(2):75-83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00355.x>.
 58. Ransom BR. Glial modulation of neural excitability mediated by extracellular pH: a hypothesis. Chapter 3. *Prog Brain Res*. 1992;94:37-47. [https://doi.org/10.1016/s0079-6123\(08\)61737-9](https://doi.org/10.1016/s0079-6123(08)61737-9).
 59. Gerweck LE, Seetharaman K. Cellular pH gradient in tumour versus normal tissue-potential exploitation for the treatment of cancer. *Cancer Res*. 1996;56(6):1194-1198.
 60. Okada Y, Kloiber O, Hossman KA. Regional metabolism in experimental brain tumours in cats: relationship with acid/base, water, and electrolyte homeostasis. *J Neurosurg*. 1992;77:917-926. <https://doi.org/10.3171/jns.1992.77.6.0917>.
 61. Moody W. Effects of intracellular H⁺ on the electrical properties of excitable cells. *Ann Rev Neurosci*. 1984;7(1):257-278. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.07.030184.001353>.
 62. Balestrino M, Somjeo GG. Concentration of carbon dioxide, interstitial pH and synaptic transmission in hippocampal formation of the rat. *J Physiol*. 1988;396(1):247-266. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1988.sp016961>.
 63. Tang CM, Dichter M, Morad M. Modulation of the N-methyl-D-aspartate channel by extracellular H. *Proc Nat Acad Sci U S A*. 1990;87(16):6445-6649. <https://doi.org/10.1073/pnas.87.16.6445>.
 64. Hamberger A, Nystrom B, Larsson S, et al. Amino acids in the neuronal microenvironment of focal human epileptic lesions. *Epilepsy Res*. 1991;9(1):32-43. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(91\)90044-g](https://doi.org/10.1016/0920-1211(91)90044-g).
 65. Bateman DE, Hardy JA, McDermott JR, et al. Amino acid transmitter levels in gliomas and their relationship to the incidence of epilepsy. *Neurol Res*. 1988;10(2):112-114. <https://doi.org/10.1080/01616412.1988.11739825>.
 66. Sherwin A, Robitaille Y, Quesney F, et al. Excitatory amino acids are elevated in human epileptic cerebral cortex. *Neurology*. 1988;38(6):920-923. <https://doi.org/10.1212/wnl.38.6.920>.
 67. Vezzani A, Gramsbergen JB, Versari P, et al. Kynurenic acid synthesis by human glioma. *J Neurol Sci*. 1990;99(1):51-57. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(90\)90198-v](https://doi.org/10.1016/0022-510x(90)90198-v).
 68. Subramaniam S, O'Connor MJ, Masukana LM, McGonigle P. Polyamine effects on the NMDA receptor in human brain. *Exper Neurol*. 1994;130(2):323-330. <https://doi.org/10.1006/exnr.1994.1210>.
 69. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Оксидантный стресс – общий механизм повреждения при заболеваниях нервной

- системы // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1996. – Т. 96. – № 2. – С. 111–114. [Zavalishin IA, Zaharova MN. Oksidantnyj stress – obshchij mekhanizm povrezhdeniya pri zabolevaniyakh nervnoj sistemy. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1996;96(2):111–114. (In Russ.)]
70. Tada M, de Tribolet N. Recent advances in immunobiology of brain tumours. *J Neurocol*. 1993;17(3):261–271. <https://doi.org/10.1007/bf01049981>.
 71. Miller LG, Galpern WR, Dunlap K, et al. Interleukin-1 augments GABA-A receptor function in brain. *Mol Pharmacol*. 1991;39(2):105–108.
 72. Huettner C, Paulus W, Roggendorf W. Messenger RNA expression of the immunosuppressive cytokine IL-10 in human gliomas. *Am J Pathol*. 1995 Feb; 146(2):317–22
 73. Мухачева М.В. Иммунный статус при онкогенной эпилепсии // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2010. – Т. 42. – № 3. – С. 60–65. [Muhacheva MV. Immune status in oncogenic epilepsy. *Nevrologicheskii vestnik*. 2010;42(3):60–65. (In Russ.)]
 74. Дамбинова С.А. Нейрорецепторы глутамата. – Л.: Наука, 1989. – 143 с. [Dambinova SA. Neiroretseptory glutamata. Leningrad: Nauka; 1989. 143 p. (In Russ.)]
 75. Giulioni M, Marucci G, Cossu M, et al. CD34 Expression in low-grade epilepsy-associated tumors: relationships with clinicopathologic features. *World Neurosurg*. 2019;121:e761–e768. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.212>.
 76. Горбунова В.Н., Именитов Е.Н., Ледашева Т.А., и др. Опухоли головного мозга, онкогены и антионкогены. Ч. 3 // Молекулярная неврология / Под ред. А.А. Скоромца. – СПб.: Интермедика, 2004. – 430 с. [Gorbunova VN, Imenitov EN, Ledashcheva TA, et al. Oukholi golovnogo mozga, onkogeny i antionkogeny. Part 3. In: Molecular neuroscience. Ed. by A.A. Skoromets. Saint Petersburg: Intermedica; 2004. 430 p. (In Russ.)]
 77. Мацко Д.Е., Мацко М.В., Имянитов Е.Н. Нейроонкология // Практическая онкология. – 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 103–114. [Matsko DE, Matsko MV, Imenitov EN. Neurooncology. *Prakticheskaya onkologiya*. 2017;18(1):103–114. (In Russ.)]
 78. Phi JH, Kim SK. Clinical pearls and advances in molecular researches of epilepsy-associated tumors. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019;62(3):313–320. <https://doi.org/10.3340/jkns.2019.0033>.
 79. Kasper BS, Kasper EM. New classification of epilepsy-related neoplasms: the clinical perspective. *Epilepsy Behav*. 2017;67:91–97. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.020>.
 80. Ruda R, Pellerino A, Magistrello M, et al. Molecularly based management of gliomas in clinical practice. *Neurol Sci*. 2015;36(9):1551–1557. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2332-9>.
 81. Liubinas SV, D'Abaco GM, Moffat BM, et al. IDH1 mutation is associated with seizures and protoplasmic subtype in patients with low-grade gliomas. *Epilepsia*. 2014;55(9):1438–1443. <https://doi.org/10.1111/epi.12662>.
 82. Pekmezci M, Villanueva-Meyer JE, Goode B, et al. The genetic landscape of ganglioglioma. *Acta Neuropathol Commun*. 2018;6(1):47. <https://doi.org/10.1186/s40478-018-0551-z>.
 83. Adamek D, Siwek GP, Chrobak AA, et al. Angiocentric glioma from a perspective of A-B-C classification of epilepsy associated tumors. *Folia Neuropathol*. 2016;54(1):40–49. <https://doi.org/10.5114/fn.2016.58914>.
 84. Stockhammer F, Misch M, Helms H, et al. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure*. 2012;21(3):194–197. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2011.12.007>.
 85. Skardelly M, Brendle E, Noell S, et al. Predictors of preoperative and early postoperative seizures in patients with intra-axial primary and metastatic brain tumors: a retrospective observational single center study. *Ann Neurol*. 2015;78(6):917–928. <https://doi.org/10.1002/ana.24522>.
 86. Japp A, Gielen GH, Becker AJ. Recent aspects of classification and epidemiology of epilepsy-associated tumors. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:5–11. <https://doi.org/10.1111/epi.12436>.
 87. Vornetti G, Marucci G, Zenesini C, de Biase D, et al. Relationship among clinical, pathological and bio-molecular features in low-grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors. *J Clin Neurosci*. 2017;44:158–163. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.022>.
 88. Prabowo AS, Iyer AM, Veersema TJ, et al. BRAF V600E mutation is associated with mTOR signaling activation in glioneuronal tumors. *Brain Pathol*. 2014;24(1):52–66. <https://doi.org/10.1111/bpa.12081>.
 89. Fan X, Wang YY, Zhang CB, et al. Expression of RINT1 predicts seizure occurrence and outcomes in patients with low-grade gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(4):729–734. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1827-8>.
 90. Kerkhof M, Vecht CJ. Seizure characteristics and prognostic factors of gliomas. *Epilepsia*. 2013;54:12–17. <https://doi.org/10.1111/epi.12437>.
 91. You G, Sha Z, Yan W, et al. Seizure characteristics and outcomes in 508 Chinese adult patients undergoing primary resection of low-grade gliomas: a clinicopathological study. *Neuro Oncol*. 2012;14(2):230–241. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor205>.
 92. Robens BK, Gembй E, Fassunke J, et al. Abundance of LRP12 C-rs9694676 allelic promoter variant in epilepsy-associated gangliogliomas. *Life Sci*. 2016;155:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.01.049>.
 93. Pallud J, Audureau E, Blonski M, et al. Epileptic seizures in diffuse low-grade gliomas in adults. *Brain*. 2014;137(2):449–462. <https://doi.org/10.1093/brain/awt345>.
 94. Armstrong TS, Grant R, Gilbert MR, et al. Epilepsy in glioma patients: mechanisms, management, and impact of anticonvulsant therapy. *Neuro Oncol*. 2016;18(6):779–789. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nov269>.
 95. Майковский Е.Н. Патогенез эпилептического очага у человека // Актуальные вопросы стереонейрохирургии эпилепсии: сб. науч. трудов / Под ред. В.П. Берснева. – СПб.: РНХИ, 1993. – С. 78–82. [Majkovskij EN. Patogenez epilepticheskogo ochaga u cheloveka. In: Current problems of stereoneurosurgery for epilepsy. Ed. by V.P. Bersnev. Saint Petersburg: RNKhI; 1993. P. 78–82. (In Russ.)]

96. Morrell F, Wada JA, Engel J, Jr. Potential relevance of kindling and secondary epileptogenesis to the consideration of surgical treatment for epilepsy. In: Surgical treatment of the epilepsies. Ed. J.Jr. Engel. NY: Raven Press; 1987. P. 701-707.
97. Sranka M, Sedlack P, Nadvornik P. Observation of the kindling phenomenon in treatment of pain by stimulation in the thalamus. In: Neurosurgical treatment in psychiatry, pain & epilepsy. Ed. by W.H. Sweet, S. Obrador, J.G. Martin-Rodriguez. Baltimore: University Park Press; 1977. P. 651-654.
98. Sontheimer H. Glutamate and tumor-associated epilepsy. *Oncotarget*. 2011;2(11):823-824. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.350>.
99. Chang EF, Potts MB, Koles GE, et al. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008;108(2):227-235. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/2/0227>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Надежда Викторовна Толстых — врач невролог кабинета неврологии амбулаторно-консультативного отделения Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Zaratustra-e@yandex.ru.

Александр Феликсович Гурчин — канд. мед. наук, нейрохирург, старший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: agurchin@gmail.com.

Надежда Юрьевна Королева — зав. кабинетом неврологии амбулаторно-консультативного отделения, младший научный сотрудник лаборатории стереотаксических методов Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: koroleva.ny@gmail.com.

Игорь Дмитриевич Столяров — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией нейроиммунологии Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: sid@ihb.spb.ru.

Nadezhda V. Tolstykh — Neurologist, Office Neurology of Outpatient Advisory Department N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Zaratustra-e@yandex.ru.

Alexander F. Gurchin — Candidate of Medical Sciences, neurosurgeon, senior researcher of the Laboratory of Neuroimaging N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia.

Nadezhda Yu. Koroleva — the Head of the Office of Neurology of Outpatient Advisory Department, Junior Researcher of the Laboratory of Stereotactic Methods, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia.

Igor D. Stolyarov — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Laboratory of Neuroimmunology, N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Надежда Викторовна Толстых / Nadezhda V. Tolstykh
E-mail: Zaratustra-e@yandex.ru

УДК 577.171.55+616-008.63
https://doi.org/10.17816/MAJ19227-36

РОЛЬ АМИЛОИДОЗА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

А.Я. Гудкова¹, О.И. Антимонова², М.М. Шавловский^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург;

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

Для цитирования: Гудкова А.Я., Антимонова О.И., Шавловский М.М. Роль амилоидоза поджелудочной железы в патогенезе сахарного диабета 2-го типа // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 27–36. https://doi.org/10.17816/MAJ19227-36

Поступила: 24.04.2019

Одобрена: 20.05.2019

Принята: 30.05.2019

Распространение сахарного диабета 2-го типа в развитых странах принимает в настоящее время характер эпидемии. В первую очередь это связано с изменениями качества жизни. Заболевание, как правило, развивается в течение длительного времени, его клиническая картина обусловлена главным образом различными микро- и макрососудистыми осложнениями. Наряду с этими осложнениями часто происходит поражение самой поджелудочной железы, обусловленное образованием амилоида в островках Лангерганса, которое оказывает токсическое действие на гормонопродуцирующие клетки островков. В итоге гиперпродукция гормонов при сахарном диабете 2-го типа сменяется на их дефицит. Главным виновником развития амилоидоза поджелудочной железы при сахарном диабете 2-го типа — короткий пептид, гормон амилин, секретируемый совместно с инсулином и являющийся в некотором смысле антагонистом инсулина.

В обзоре рассмотрены структура, функции и амилоидогенные свойства амилина человека. Охарактеризованы основные представления о молекулярной и клеточной составляющих патогенеза амилоидоза поджелудочной железы. Обсуждены закономерности развития амилоидного поражения поджелудочной железы и возможные подходы для ранней диагностики и терапии этого значимого осложнения сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: амилоидоз; поджелудочная железа; сахарный диабет 2-го типа; амилин; IAPP; амилоид.

ROLE OF PANCREATIC AMYLOIDOSIS IN PATHOGENESIS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A.Ya. Gudkova¹, O.I. Antimonova², M.M. Shavlovsky^{1,2}

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

² Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gudkova AYa, Antimonova OI, Shavlovsky MM. Role of pancreatic amyloidosis in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):27-36. https://doi.org/10.17816/MAJ19227-36

Received: April 24, 2019

Revised: May 20, 2019

Accepted: May 30, 2019

The occurrence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in developed countries is currently becoming epidemic primarily due to the changes in quality of life. This disease typically makes progress for a long time, and its clinical pattern is mostly related to various micro- and macrovascular complications. In addition to said complications the pancreas itself often undergoes damage associated with amyloid formation in islets of Langerhans which results in a toxic effect on the hormone-producing islet cells. Ultimately, hormone overproduction in T2DM shifts to hormone deficiency. The crucial causative factor of the development of pancreatic amyloidosis in T2DM is a short peptide hormone, amylin (IAPP), which is cosecreted with insulin and considered to be a kind of insulin antagonist. The present review reports structure, functions and amyloidogenic properties of human IAPP. The basic concepts of molecular and cellular aspects concerning pathogenesis of pancreatic amyloidosis have been provided. Patterns of the development of pancreatic amyloid lesions and possible approaches for early diagnosis and treatment of this significant complication of T2DM have been discussed.

Keywords: amyloidosis; pancreas; type 2 diabetes mellitus; amylin; IAPP; amyloid.

Введение

Сахарный диабет 2-го типа (СД2, noninsulin dependent diabetes), главной особенностью которого является резистентность периферических тканей к инсулину, в настоящее вре-

мя принимает характер эпидемии в развитых странах с высоким уровнем жизни. В мире около 350 миллионов человек страдают этим заболеванием. По данным Всемирной органи-

Список сокращений

СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; IAPP — амилин.

амилоида в других органах [43]. В ряде работ отмечено, что IAPP и бета-амилоид могут формировать совместные агрегаты при сочетании СД2 и болезни Альцгеймера [44]. Представлены данные, что при диабете повышен риск развития болезни Альцгеймера. Нарушение гормональной функции IAPP может сказываться на течении сердечно-сосудистых заболеваний [45, 46].

Диагностика и терапия амилинового амилоидоза

К сожалению, в отличие от других амилоидозов, амилиновый амилоидоз прижизненно практически не диагностируют. Это связано с тем, что биопсия поджелудочной железы весьма опасная процедура, а в других органах и тканях амилиновый амилоид обычно не накапливается. Перспективной представляется разработка малоинвазивных методов обнаружения амилоидоза поджелудочной железы при СД2. Такими методами могли бы быть, например, сцинтиграфия после введения соединений, реагирующих с амилоидом. Возможно использование антител к IAPP с радиоактивной меткой. Раннее обнаружение амилинового амилоида в поджелудочной железе при СД2 позволяло бы проводить превентивное лечение, например, при помощи препаратов, блокирующих амилоидогенез.

Структурные отличия высокофибриллогенных IAPP человека и кошки от неамилоидогенных IAPP грызунов позволили предположить, что аминокислотные замены в IAPP человека могут значительно изменить свойства этого пептида. Действительно, рекомбинантный IAPP человека с заменами аминокислотных остатков 25, 28 и 29 на пролин не является фибриллогенным. Произведенные замены соответствуют таковым в IAPP крысы. Этот рекомбинантный вариант получил название «Прамлинтид» и разрешен для применения при диабетах [47–50]. Терапевтическое действие этого варианта IAPP главным образом основано на его гормональном эффекте. Данный препарат используют для терапии СД1 и СД2 в тех случаях, когда необходимо введение препаратов инсулина. Возможно, Прамлинтид целесообразно использовать совместно с лептином для терапии ожирения. Единственным препятствием для применения препарата является его плохая растворимость при физиологических условиях. Разработка хорошо растворимых аналогов IAPP человека, способных предотвращать амилоидогенез *in vivo*, представляется весьма актуальной задачей [51, 25]. Получены данные о лечебном эффекте низкомолекулярных непептидных соединений при амилиновом амилоидозе [52, 53].

Заключение

Амилиновый амилоидоз поджелудочной железы является часто встречающимся серьезным осложнением СД2. Амилоидное поражение островков Лангерганса угнетает секреторную способность всех гормон-производящих клеток. Таким образом, на определенном этапе развития СД2 гиперсекреция гормонов сменяется на гипосекрецию. Несмотря на это, амилоидное поражение поджелудочной железы не претерпевает обратного развития. Недостаточная выработка гормонов, как минимум инсулина и IAPP, усугубляет течение заболевания. Заместительная терапия инсулином не сопровождается восстановлением уровня IAPP в организме, поэтому помимо инсулина в качестве лечебного средства предлагается применять неамилоидогенные производные IAPP, оказывающие гормональное действие. Поскольку при СД1 также нарушена выработка IAPP, целесообразна заместительная амилиновая терапия диабетов всех типов с признаками инсулинозависимости. На настоящий момент не решен целый ряд проблем амилоидного поражения поджелудочной железы. В первую очередь к этим проблемам относятся необходимость ранней диагностики амилоидоза поджелудочной железы, разработка лекарственных средств для предотвращения образования амилинового амилоида и уменьшения токсического действия продуктов фибриллогенеза IAPP, а также выяснение триггерных механизмов амилинового амилоидогенеза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. WHO; 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. Opie EL. On the relation of chronic interstitial pancreatitis to the islands of Langerhans and to diabetes mellitus. *J Exp Med*. 1901;5(4):397-428. <https://doi.org/10.1084/jem.5.4.397>.
3. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annu Rev Biochem*. 2006;75(1):333-366. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.75.101304.123901>.
4. Шавловский М.М. Молекулярные и генетические основы этиопатогенеза амилоидозов // Медицинский академический журнал. – 2010. – Т. 10. – № 4. – С. 63–81. [Shavlovsky MM. Etiology and pathogenesis of amyloidoses: the molecular and genetic basis. *Meditinskii akademicheskii zhurnal*. 2010;10(4):63-81. (In Russ.)]
5. Cooper GJ, Leighton B, Dimitriadis GD, et al. Amylin found in amyloid deposits in human type 2 diabetes mellitus may be a hormone that regulates glycogen metabolism in skeletal

- muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(20):7763-7766. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.20.7763>.
6. Cooper GJ, Day AJ, Willis AC, et al. Amylin and the amylin gene: structure, function and relationship to islet amyloid and to diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta*. 1989;1014(3):247-258. [https://doi.org/10.1016/0167-4889\(89\)90220-6](https://doi.org/10.1016/0167-4889(89)90220-6).
 7. Mukherjee A, Morales-Scheihing D, Butler PC, Soto C. Type 2 diabetes as a protein misfolding disease. *Trends Mol Med*. 2015;27(7):439-449. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2015.04.005>.
 8. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016;23(4):209-213. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1257986>.
 9. Westermark P, Wernstedt C, Wilander E, et al. Amyloid fibrils in humane insulinoma and islets of Langerhans of the diabetic cat are derived from a neuropeptide-like protein also present in normal islets cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(11):3881-3885. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.11.3881>.
 10. Westermark P. Amyloid in the islets of Langerhans: thoughts and some historical aspects. *Ups J Med Sci*. 2011;116(2):81-89. <https://doi.org/10.3109/03009734.2011.573884>.
 11. Cooper GJ, Willis AC, Clark A, et al. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreas of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(23):8628-8632. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.23.8628>.
 12. Sanke T, Bell GI, Sample C, et al. An islet amyloid peptide is derived from an 89-amino acid precursor by proteolytic processing. *J Biol Chem*. 1988;263(33):17243-17246.
 13. Martin C. The physiology of amylin and insulin: maintaining the balance between glucose secretion and glucose uptake. *Diabetes Educat*. 2006;32(Suppl 3):101S-104S. <https://doi.org/10.1177/0145721706288237>.
 14. Pillay K, Govender P. Amylin uncovered: a review on the polypeptide responsible for type 2 diabetes. *Biomed Res Int*. 2013;2013:826706. <https://doi.org/10.1155/2013/826706>.
 15. Li Y, Hatmal MM, Langen R, Haworth IS. Idealized models of protofilaments of human islet amyloid polypeptide. *J Chem Inf Model*. 2012;52(11):2983-2991. <https://doi.org/10.1021/ci300300e>.
 16. Bhowmick DC, Singh S, Trikha S, Jeremic AM. The molecular physiopathogenesis of islet amyloidosis. *Handb Exp Pharmacol*. 2018;245:271-312. https://doi.org/10.1007/164_2017_62.
 17. Huppener JW, Jacobs HM, Wierup N, et al. Human islet amyloid polypeptide transgenic mice: *in vivo* and *ex vivo* models for the role of hIAPP in type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2008;2008:697035. <https://doi.org/10.1155/2008/697035>.
 18. Qiu WQ. Amylin and its G-protein-coupled receptor: a probable pathological process and drug target for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2017;356:44-51. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.05.024>.
 19. Cao P, Marek P, Noor H, et al. Islet amyloid: from fundamental biophysics to mechanisms of cytotoxicity. *FEBS Lett*. 2013;587(8):1106-1118. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.01.046>.
 20. Abedini A, Schmidt AM. Mechanisms of islet amyloidosis toxicity in type 2 diabetes. *FEBS Lett*. 2013;587(8):1119-1127. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.01.017>.
 21. Chiti F, Dobson CM. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease: a summary of progress over the last decade. *Annu Rev Biochem*. 2017;86:27-68. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045115>.
 22. Antimonova OI, Lebedev DV, Zabrodskaya YA, et al. Changing times: fluorescence-lifetime analysis of amyloidogenic SF-IAPP fusion protein. *J Struct Biol*. 2019;205(1):78-83. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2018.11.006>.
 23. Fox A, Snollaerts T, Casanova C, et al. Selection for non-amyloidogenic mutants of islet amyloid polypeptide (IAPP) identifies an extended region for amyloidogenicity. *Biochem*. 2010;49(36):7783-7789. <https://doi.org/10.1021/bi100337p>.
 24. Abedini A, Meng F, Raleigh DP. A single-point mutation converts the highly amyloidogenic human islet amyloid polypeptide into a potent fibrillization inhibitor. *J Am Chem Soc*. 2007;129(37):11300-11301. <https://doi.org/10.1021/ja072157y>.
 25. Scrocchi LA, Chen Y, Waschuk S, et al. Design of peptide-based inhibitors of human islet amyloid polypeptide fibrillogenesis. *J Mol Biol*. 2002;318(3):697-706. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00164-X](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00164-X).
 26. Scrocchi LA, Ha K, Chen Y, et al. Identification of minimal peptide sequences in the (8-20) domain of human islet amyloid polypeptide involved in fibrillogenesis. *J Struct Biol*. 2003;141(3):218-227. [https://doi.org/10.1016/S1047-8477\(02\)00630-5](https://doi.org/10.1016/S1047-8477(02)00630-5).
 27. Dunkelberger EB, Buchanan LE, Marek P, et al. Deamidation accelerates amyloid formation and alters amylin fiber structure. *J Am Chem Soc*. 2012;134(30):12658-12667. <https://doi.org/10.1021/ja3039486>.
 28. Ankarcona M, Winblad B, Monteiro C, et al. Current and future treatment of amyloid diseases. *J Intern Med*. 2016;280(2):177-202. <https://doi.org/10.1111/joim.12506>.
 29. Krampert M, Bernhagen J, Schmucker J, et al. Amyloidogenicity of recombinant human pro-islet amyloid polypeptide (ProIAPP). *Chem Biol*. 2000;7(11):855-871. [https://doi.org/10.1016/S1074-5521\(00\)00034-x](https://doi.org/10.1016/S1074-5521(00)00034-x).
 30. Akter R, Cao P, Noor H, et al. Islet amyloid polypeptide: structure, function, and pathophysiology. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2798269. <https://doi.org/10.1155/2016/2798269>.
 31. Hayden MR, Tyagi SC, Kerklo MM, Nicolls MR. Type 2 diabetes mellitus as a conformational disease. *J Pancreas*. 2005;6(4):287-302.
 32. Haataja L, Gurlo T, Huang CJ, Butler PC. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. *Endocr Rev*. 2008;29(3):303-316. <https://doi.org/10.1210/er.2007-0037>.
 33. Khemtémourian L, Killian JA, Höppener JW, Engel MF. Recent insights in islet amyloid polypeptide-induced membrane

- disruption and its role in beta-cell death in type 2 diabetes mellitus. *Exp Diabetes Res*. 2008;2008:421287. <https://doi.org/10.1155/2008/421287>.
34. Konrkowska B, Aitken JF, Kistler J, et al. The aggregation potential of human amylin determines its cytotoxicity towards islet β -cells. *FEBS J*. 2006;273(15):3614-3624. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05367.x>.
 35. Kapurniotu A. Amyloidogenicity and cytotoxicity of islet amyloid polypeptide. *Biopolymers*. 2001;60(6):438-459. [https://doi.org/10.1002/1097-0282\(2001\)60:6<438::AID-BIP10182>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1097-0282(2001)60:6<438::AID-BIP10182>3.0.CO;2-A).
 36. Lim YA, Rhein V, Baysang G, et al. A β and human amylin share a common toxicity pathway via mitochondria dysfunction. *Proteomics*. 2010;10(8):1621-1633. <https://doi.org/10.1002/pmic.200900651>.
 37. Engel MF. Membrane permeabilization by islet amyloid polypeptide. *Chem Phys Lipids*. 2009;160(1):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2009.03.008>.
 38. Ma Z, Westermark GT, Sakagashira S, et al. Enhanced *in vitro* production of amyloid-like fibrils from mutant (S20G) islet amyloid polypeptide. *Amyloid*. 2001;8(4):242-249. <https://doi.org/10.3109/13506120108993820>.
 39. Sakagashira S, Hiddinga HJ, Tateishi K, et al. S20G mutant amylin exhibits increased *in vitro* amyloidogenicity and increased intracellular cytotoxicity compared to wild-type amylin. *Am J Pathol*. 2000;157(6):2101-2109. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64848-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64848-1).
 40. Seino S. S20G mutation of the amylin gene is associated with type II diabetes in Japanese. *Diabetologia*. 2001;44(7):906-909. <https://doi.org/10.1007/s001250100531>.
 41. Lee SC, Hashim Y, Li JK, et al. The islet amyloid polypeptide (amylin) gene S20G mutation in Chinese subjects: evidence for associations with type 2 diabetes and cholesterol levels. *Clin Endocrinol*. 2001;54(4):541-546. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01244.x>.
 42. Esapa C, Moffitt JH, Novials A, et al. Islet amyloid polypeptide gene promoter polymorphisms are not associated with type 2 diabetes or with the severity of islet amyloidosis. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1740(1):74-78. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2005.02.001>.
 43. Gong W, Liu ZH, Zeng CH, et al. Amylin deposition in the kidney of patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2007;72(2):213-218. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002305>.
 44. Jackson K, Barisone GA, Diaz E, et al. Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease? *Ann Neurol*. 2013;74(4):517-526. <https://doi.org/10.1002/ana.23956>.
 45. Despa S, Margulies KB, Chen L, et al. Hyperamylinemia contributes to cardiac dysfunction in obesity and diabetes: a study in humans and rats. *Circ Res*. 2012;110(4):598-608. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.258285>.
 46. Kruger DF, Gatcomb PM, Owen SK. Clinical implications of amylin and amylin deficiency. *Diabetes Educat*. 1999;25(3):389-397. <https://doi.org/10.1177/014572179902500310>.
 47. Thompson RG, Pearson L, Schoenfeld SL, Kolterman OG. Pramlintide, a synthetic analog of human amylin, improves the metabolic profile of patients with type 2 diabetes using insulin. *Diabetes Care*. 1998;21(6):987-993. <https://doi.org/10.2337/diacare.21.6.987>.
 48. Weyer C, Maggs DG, Ruggles J, et al. The human amylin analog, pramlintide, reduces body weight in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(Issue 2 Supplement):A295. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00125-003-1190-9.pdf>.
 49. Ryan GJ, Jobe LJ, Martin R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Therapeut*. 2005;27(10):1500-1512. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.10.009>.
 50. Ryan GJ, Briscoe TA, Jobe LJ, Martin R. Review of pramlintide as adjunctive therapy in treatment of type 1 and type 2 diabetes. *Drug Des Dev Ther*. 2008;2:203-214. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S3225>.
 51. Ahmad E, Ahmad A, Singh S, et al. A mechanistic approach for islet amyloid polypeptide aggregation to develop anti-amyloidogenic agents for type-2 diabetes. *Biochimie*. 2011;93(5):793-805. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.12.012>.
 52. Aitken JF, Loomes KM, Konarkowska B, Cooper GJ. Suppression by polycyclic compounds of the conversion of human amylin into insoluble amyloid. *Biochem J*. 2003;374(3):779-784. <https://doi.org/10.1042/BJ20030422>.
 53. Radovan D, Opitz N, Winter R. Fluorescence microscopy studies on islet amyloid polypeptide fibrillation at heterogeneous and cellular interfaces and its inhibition by resveratrol. *FEBS Lett*. 2009;583(9):1439-1445. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.03.059>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Александра Яковлевна Гудкова — д-р мед. наук, профессор кафедры терапии факультетской с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова», заведующая лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКЦ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова». <https://orcid.org/0000-0003-0156-8821>. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.

Alexandra Ya. Gudkova — MD, PhD, Professor of the Department of Faculty Therapy with the Clinic of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Head of the Laboratory of Cardiomyopathies of Heart and Vascular Research Institute, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0156-8821>. E-mail: alexagood-1954@mail.ru.

Ольга Игоревна Антимонова — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. SPIN-код: 9214-2677. E-mail: oa0584@mail.ru.

Михаил Михайлович Шавловский — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярной генетики человека отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; ведущий научный сотрудник лаборатории кардиомиопатий Института сердечно-сосудистых заболеваний ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-2119-476X>. SPIN-код: 5009-9383. E-mail: mmsch@rambler.ru.

Olga I. Antimonova — Junior Researcher of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. SPIN-code: 9214-2677. E-mail: oa0584@mail.ru.

Mikhail M. Shavlovsky — MD, PhD, Professor, Head of the Laboratory of Human Molecular Genetics of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Leading Researcher of the Laboratory of Cardiomyopathies of Heart and Vascular Research Institute, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2119-476X>. SPIN-code: 5009-9383. E-mail: mmsch@rambler.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Ольга Игоревна Антимонова / Olga I. Antimonova
E-mail: oa0584@mail.ru

УДК 616.379-008.64 + 577.128
<https://doi.org/10.17816/MAJ19237-42>

THE SPECIFIC ACTIVITY OF PROTEINS INVOLVED IN IRON METABOLISM DEPENDS ON COMPENSATION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

I.V. Voynova¹, V.A. Kostevich¹, A.Yu. Elizarova¹, M.N. Karpenko¹, A.V. Sokolov^{1,2}

¹ Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Voynova IV, Kostevich VA, Elizarova AYU, et al. The specific activity of proteins involved in iron metabolism depends on compensation of type 2 diabetes mellitus. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):37-42. <https://doi.org/10.17816/MAJ19237-42>

Received: April 10, 2019

Revised: May 24, 2019

Accepted: May 30, 2019

Objective. We aimed to analyze the alterations of activity of iron metabolism members i.e. ceruloplasmin (Cp) and transferrin (Tf), in relation to the percentage of glycated hemoglobin. The latter is one of biochemical criteria of chronic hyperglycemia compensation in case of type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. Concentration and activity of Cp and Tf, concentration of iron, copper and lipoprotein cholesterol were measured by biochemical methods in blood serum samples obtained from healthy donors and patients with type 2 diabetes mellitus divided in three groups according to glycated hemoglobin level.

Results. The significant decrease in serum copper, ferroxidase activity of Cp and iron-binding capacity of Tf, as well as an increase of Tf concentration, in groups with compensated and uncompensated type 2 diabetes mellitus was found.

Conclusion. Our data demonstrate a statistical link between the degree of type 2 diabetes mellitus compensation and alteration of iron metabolism members' activity. Thus, an increase of hyperglycemia is associated with a decrease of both Cp ferroxidase activity and the degree of Tf saturation with iron. These alterations may explain the efficiency of treatment with iron chelators of such type 2 diabetes mellitus complications as trophic ulcers. The said disease condition is directly connected with the changes in iron efflux.

Keywords: diabetes mellitus; glycated hemoglobin; transferrin; ceruloplasmin; iron; copper; ferroxidase activity; lipoproteins.

ЗАВИСИМОСТЬ УДЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ УЧАСТНИКОВ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА ОТ СТЕПЕНИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-го ТИПА

И.В. Войнова¹, В.А. Костевич¹, А.Ю. Елизарова¹, М.Н. Карпенко¹, А.В. Соколов^{1,2}

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

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Войнова И.В., Костевич В.А., Елизарова А.Ю., и др. Зависимость удельной активности участников обмена железа от степени компенсации сахарного диабета 2-го типа // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 37–42. <https://doi.org/10.17816/MAJ19237-42>

Поступила: 10.04.2019

Одобрена: 24.05.2019

Принята: 30.05.2019

Цель исследования — проанализировать изменения активности участников обмена железа, церулоплазмину и трансферрина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от процентного содержания гликированного гемоглобина, который является биохимическим критерием степени компенсации хронической гипергликемии.

Материалы и методы. С помощью биохимических методов измерены концентрация и активность церулоплазмину и трансферрина, концентрация железа, меди, холестерина липопротеинов в сыворотке крови, полученной от здоровых доноров и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, объединенных в три группы в зависимости от процентного содержания гликированного гемоглобина.

Результаты. Обнаружены достоверное снижение концентрации меди, ферроксидазной активности церулоплазмину и способности трансферрина насыщаться железом, а также увеличение концентрации трансферрина при компенсированном и некомпенсированном сахарном диабете 2-го типа.

Заключение. Установлена статистическая связь степени компенсации сахарного диабета 2-го типа с активностью участников обмена железа. Так, по мере усиления гипергликемии снижается как активность церу-

List of abbreviations

Cp — ceruloplasmin, HbA1c — glycated hemoglobin, HDL — high-density lipoproteins, LDL — low-density lipoproteins, T2D — type 2 diabetes mellitus, Tf — transferrin, TIBC — total iron-binding capacity (of blood serum).

лоплазмина, так и насыщение трансферрина ионами железа. Выявленные изменения объясняют причину эффективности лечения хелаторами железа таких осложнений сахарного диабета 2-го типа, как трофические язвы, которые связаны с изменением оттока железа.

Ключевые слова: сахарный диабет; гликированный гемоглобин; трансферрин; церулоплазмин; железо; медь; ферроксидазная активность; липопротеины.

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is associated with iron metabolism disorders, including those of hereditary etiology [1]. Indeed, T2D is found in about 80% of cases of hereditary hemochromatosis, which is associated with mutations in genes controlling iron metabolism: *HFE* (hemochromatosis protein), *HAMP* (hepcidin), *TFR2* (transferrin receptor), *SLC40A1* (ferroportin), and *HFE2* (hemojuvelin) [1]. Cp is the major ferroxidase in blood plasma [2]. Aceruloplasminemia being the result of a mutation in ceruloplasmin (*Cp*) gene is also associated with T2D. Recently double knock-out of *Cp* and its homologue hephaestin (*Hp*) genes was demonstrated to cause T2D symptoms in mice [3].

Chronic hyperglycemia in T2D is connected with non-enzymatic biopolymers modification by glucose, as well as by products of glucose oxidation: glyoxal, methylglyoxal etc. The percentage of glycated hemoglobin (HbA1c) is the widely accepted biochemical criterion of chronic hyperglycemia and its compensation. HbA1c level between 5.7% and 6.4% marks prediabetes or hyperglycemia compensated by therapy, while in case of uncompensated T2D HbA1c level exceeds 6.5%. Continuously high level of glucose leads an increase of HbA1c percentage due to relatively low rate of red blood cells renewal (half-life period is about 60–90 days). However, other proteins, e.g. human serum albumin, are also targeted by non-enzymatic glycation [4]. Diminution of Cp activities due to aggregation, losing of copper ions and therefore the decreasing ferroxidase activity after *in vitro* modification by methylglyoxal or aminoacetone has been shown. The latter metabolites' levels are elevated in blood plasma in T2D patients [5, 6]. The level of the so-called non-ceruloplasmin copper is increased in blood serum of T2D patients [7]. Although Cp does not form a stable complex with transferrin (Tf) [8], its physiological function is acceleration of loading into Tf of ferric ions produced during Cp-catalyzed ferroxidase reaction [9]. Recently the glycation sites in both Cp and Tf were identified in T2D patients [10, 11]. However, no significant correlations between HbA1c and serum iron, as well as between HbA1c and TIBC were found in T2D [12]. Taking into account that alteration of Cp ferroxidase activity in case of hereditary pathology of copper metabolism is usually compensated by low-density lipo-

protein (LDL)-associated ferroxidase activity [13], the study of the link between T2D and cholesterol level can also be informative.

This study aims at analyzing the alteration of activity of the proteins of iron-metabolism proteins, e.g. Cp and Tf. In parallel the lipoproteins and cholesterol, iron and copper levels were assayed in blood serum from healthy donors and T2D patients divided in three groups according to HbA1c level.

Materials and methods

This study included samples from 364 donors divided in three groups: Group 1 — 110 donors without T2D (HbA1c<5.8%); Group 2 — 195 patients with compensated stage of T2D (5.9%<HbA1c<6.9%); Group 3 — 59 patients with uncompensated T2D (HbA1c>6.9%). Acute phase of inflammation characterized by elevated level of C-reactive protein (>10 mg/L) was an exclusion criterion. Local institutional ethics committee approved the study (No. 2/19, 25.03.2019) and all participating subjects gave written informed consent to be included in the study for blood sampling. Blood serum samples were the courtesy of biochemical laboratories of Saint Petersburg State Clinical and Diagnostic Center No. 1.

Percentage of HbA1c was determined by the certified method [14] based on fast liquid chromatographic separation of hemoglobin obtained from red blood cells lysate using D-10 chromatograph and the reagent kit from Bio-Rad Laboratories (USA).

Concentrations of Cp and Tf in blood serum were determined with radial immunodiffusion according to Mancini [15]. Highly purified Cp and Tf were used to obtain monovalent rabbit antisera and to plot calibration curves reflecting the dependence of the area of immune precipitate on concentration of Cp or Tf [8, 16, 17].

Ferroxidase activity of Cp was determined with the help of automated method adapted for biochemical analyzer BS-200 (Mindray, China). The method is based on assaying the residual Fe(II) concentration after adding ferrozine as a chromogenic substrate and incubating the Fe(II)-containing reagent with a serum sample [18]. One unit corresponds to the amount of the enzyme (Cp) in serum that provides oxidation of 1 μM Fe(II) per 1 min in the medium containing 367 μM Mohr's salt (Fe(II) source) in 450 mM sodium acetate buffer (pH 5.8).

decreases. In general, these changes correspond to the results of *in vitro* modification of Cp by metabolites typical of T2D. Indeed, incubation of Cp with methylglyoxal and aminoacetone is followed by the loss of its copper ions and a decrease of its ferroxidase activity [5, 6]. We hypothesized that changes in Cp ferroxidase activity might be compensated by increasing the LDL content. The latter also function as ferroxidase in association with copper ions [13]. However, no significant differences in LDL cholesterol were found among the results of the three groups. Only a slight decrease of HDL cholesterol in the group with uncompensated T2D was found in comparison with healthy donors and patients with compensated T2D.

No significant differences were found in serum iron and total iron-binding capacity of serum (TIBC) among all groups. However, concentration of serum Tf was higher in patients with compensated T2D as compared with healthy donors, and in patients with uncompensated T2D compared both with patients who had compensated T2D and healthy donors. In contrast, the ratio between TIBC and Tf, which characterizes the specific capacity of Tf to bind Fe(III), decreased in patients with compensated T2D in comparison with healthy donors. The same ratio was observed in patients with uncompensated T2D compared either with patients who had compensated T2D or with healthy donors. Indeed, one molecule of Tf can bind two ferric ions. In case of healthy donors, this ratio was 1.6 mole of iron per 1 mole of Tf, but in case of patients with compensated and uncompensated T2D this value was reduced to 1.26 and 1 mole of iron per 1 mole of Tf, respectively. It should be noticed, that such complications of T2D as trophic ulcers are connected with alterations of iron efflux from tissues and the failure of tissues' adaptation to hypoxic stress. Usin natural and non-natural iron chelators, e.g. lactoferrin, which is a homolog of Tf, can mitigate the severity of T2D and of metabolic syndrome [21].

Conclusion

In general, activity and concentrations of iron-metabolism proteins, involving in normal transport of iron in blood plasma, were in coincidence: during development of pathological features of hyperglycemia the concentrations of Cp and of Tf are rising, but specific activity of these proteins is suppressed. Under normal conditions the activity of proteins participating in iron metabolism, particularly in the transport of that element in plasma, is in conformity with their concentrations. However, the onset of hyperglycemia is followed by an increase of concentrations of both Cp and Tf and a concomitant drop of their specific acti-

vity. A careful suggestion can be made that elevated concentrations occur in response to the decreasing activity of Cp and Tf due to their modification by glucose and its metabolites. The changes observed can explain the efficiency of iron chelators in therapy of such complications of T2D as trophic ulcers that are connected with alterations of iron efflux from tissues.

Funding. This research was supported by grant МК-5874.2018.4.

Ethical approval. This study was approved by The Local ethics committee of the Institute of Experimental Medicine (No. 2/19, 25.03.2019).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest in financial or any other sphere.

References

- Alfadhel M, Babiker A. Inborn errors of metabolism associated with hyperglycaemic ketoacidosis and diabetes mellitus: narrative review. *Sudan J Paediatr.* 2018;18(1):10-23. <https://doi.org/10.24911/SJP.2018.1.3>.
- Yoshida K, Furihata K, Takeda S, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet.* 1995;9(3):267-272. <https://doi.org/10.1038/ng0395-267>.
- Zheng J, Chen M, Liu G, et al. Ablation of hephaestin and ceruloplasmin results in iron accumulation in adipocytes and type 2 diabetes. *FEBS Lett.* 2018;592(3):394-401. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12978>.
- Pandey R, Dingari NC, Spegazzini N, et al. Emerging trends in optical sensing of glycemic markers for diabetes monitoring. *Trends Analyt Chem.* 2015;64:100-108. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.09.005>.
- Kang JH. Oxidative modification of human ceruloplasmin by methylglyoxal: an *in vitro* study. *J Biochem Mol Biol.* 2006;39(3):335-338. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2006.39.3.335>
- Dutra F, Ciriolo MR, Calabrese L, Bechara EJ. Aminoacetone induces oxidative modification to human plasma ceruloplasmin. *Chem Res Toxicol.* 2005;18(4):755-760. <https://doi.org/10.1021/tx049655u>.
- Squitti R, Mendez AJ, Simonelli I, Ricordi C. Diabetes and Alzheimer's disease: can elevated free copper predict the risk of the disease? *J Alzheimers Dis.* 2017;56(3):1055-1064. <https://doi.org/10.3233/JAD-161033>.
- Sokolov AV, Voynova IV, Kostevich VA, et al. Comparison of interaction between ceruloplasmin and lactoferrin/transferrin: to bind or not to bind. *Biochemistry (Mosc).* 2017;82(9):1073-1078. <https://doi.org/10.1134/S0006297917090115>.
- Osaki S. Kinetic studies of ferrous ion oxidation with crystalline human ferroxidase (ceruloplasmin). *J Biol Chem.* 1966;241(21):5053-5059.
- Golizeh M, Lee K, Ilchenko S, et al. Increased serotransferrin and ceruloplasmin turnover in diet-controlled patients with

- type 2 diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2017;113:461-469. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.373>.
11. Silva AM, Coimbra JT, Castro MM, et al. Determining the glycation site specificity of human holo-transferrin. *J Inorg Biochem*. 2018;186:95-102. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2018.05.016>.
 12. Misra G, Bhattar SK, Kumar A, et al. Iron profile and glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci (Basel)*. 2016;4(4):E22. <https://doi.org/10.3390/medsci4040022>.
 13. Topham RW, Frieden E. Identification and purification of a non-ceruloplasmin ferroxidase of human serum. *J Biol Chem*. 1970;245(24):6698-6705.
 14. Klenk DC, Hermanson GT, Krohn RI, et al. Determination of glycosylated hemoglobin by affinity chromatography: comparison with colorimetric and ion-exchange methods, and effects of common interferences. *Clin Chem*. 1982;28(10):2088-2094.
 15. Cegla UH. [Serum levels of alpha-2-macroglobulin, ceruloplasmin, transferrin, alpha-1-antitrypsin and complement (beta-1-C) before and following 3- and 6-day injections of D-penicillamine in man. (In German)]. *Z Rheumatol*. 1975;34(9-10):301-308.
 16. Sokolov AV, Kostevich VA, Romanico DN, et al. Two-stage method for purification of ceruloplasmin based on its interaction with neomycin. *Biochemistry (Mosc)*. 2012;77(6):631-838. <https://doi.org/10.1134/S0006297912060107>.
 17. Sokolov AV, Pulina MO, Zakharova ET, et al. Effect of lactoferrin on the ferroxidase activity of ceruloplasmin. *Biochemistry (Mosc)*. 2005;70(9):1015-1019. <https://doi.org/10.1007/s10541-005-0218-9>.
 18. Erel O. Automated measurement of serum ferroxidase activity. *Clin Chem*. 1998;44(11):2313-2319.
 19. Abe A, Yamashita S, Noma A. Sensitive, direct colorimetric assay of copper in serum. *Clin Chem*. 1989;35(4):552-554.
 20. Yamashita S, Abe A, Noma A. Sensitive, direct procedures for simultaneous determinations of iron and copper in serum, with use of 2-(5-Nitro-2-pyridylazo)-5-(N-propyl-N-sulfopropylamino)phenol (Nitro-PAPS) as ligand. *Clin Chem*. 1992;38(7):1373-1375.
 21. Elizarova AYu, Kostevich VA, Voynova IV, Sokolov AV. Lactoferrin as a promising remedy for metabolic syndrome therapy: from molecular mechanisms to clinical trials. *Med Acad J*. 2019;19(1):45-64. <https://doi.org/10.17816/MAJ19145-64>.

Information about the authors / Сведения об авторах

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.

Valeria A. Kostevich — PhD (Biology), Senior Researcher of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1405-1322>; SPIN-code: 2726-2921. E-mail: hfa-2005@yandex.ru.

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.

Marina N. Karpenko — PhD (Biology), Senior Researcher of The Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-1082-0059>; SPIN-code: 6098-2715. E-mail: mnkarpenko@mail.ru.

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

Валерия Александровна Костевич — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1405-1322>; SPIN-код: 2726-2921. E-mail: hfa-2005@yandex.ru.

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.

Марина Николаевна Карпенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник физиологического отдела им. И.П. Павлова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-1082-0059>; SPIN-код: 6098-2715. E-mail: mnkarpenko@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; 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.

Алексей Викторович Соколов — д-р биол. наук, заведующий лабораторией биохимической генетики отдела молекулярной генетики, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; 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.

✉ **Corresponding author / Контактное лицо**

Alexey V. Sokolov / Алексей Викторович Соколов
E-mail: biochemsokolov@gmail.com

УДК 159.91

<https://doi.org/10.17816/MAJ19243-52>

ВЛИЯНИЕ ДОВУЗОВСКОЙ ВОЕННОЙ ПОДГОТОВКИ НА ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

К.И. Павлов¹, М.И. Петренко¹, А.В. Сырцев¹, А.Н. Архимук¹, Е.А. Михеева¹, С.В. Николаева¹,
Н.М. Андиева¹, В.Н. Мухин², В.Н. Сысоев³

¹ ВУНЦ ВМФ «Военно-морская академия», Санкт-Петербург;

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

³ ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

Для цитирования: Павлов К.И., Петренко М.И., Сырцев А.В., и др. Влияние довузовской военной подготовки на психофизиологические и кардиоваскулярные характеристики когнитивных функций // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 43–52. <https://doi.org/10.17816/MAJ19243-52>

Поступила: 06.03.2019

Одобрена: 30.04.2019

Принята: 30.05.2019

Цель работы — установить связь психофизиологических и кардиоваскулярных характеристик когнитивных функций с опытом довузовской военной подготовки курсантов. Объект исследования — курсанты первого курса военного института (военно-морского) ВУНЦ ВМФ «Военно-морская академия» ($n = 125$). Выделено две группы: первая группа — без опыта довузовской военной подготовки ($n = 81$), вторая группа — выпускники суворовских (нахимовских) училищ ($n = 44$). Выполняли антропометрические измерения, физиологические и психофизиологические пробы, электроэнцефалографию, анализ вариабельности сердечного ритма и пальцевую фотоплетизмографию. Достоверность межгрупповых отличий определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Установлено, что курсанты исследуемых групп имеют ряд отличительных особенностей антропометрических показателей, психофизиологических характеристик когнитивных функций, а также их электрофизиологических проявлений, свидетельствующих о влиянии опыта довузовской военной подготовки на эти особенности.

Ключевые слова: когнитивные функции; биоэлектрическая активность мозга; вариабельность сердечного ритма; электроэнцефалография; фотоплетизмография.

THE EFFECT OF MILITARY-TRAINING EXPERIENCE ON PSYCHOPHYSIOLOGICAL AND CARDIOVASCULAR CHARACTERISTICS OF COGNITIVE FUNCTIONS

K.I. Pavlov¹, M.I. Petrenko¹, A.V. Syrtsev¹, A.N. Archimuk¹, E.A. Mikheeva¹, S.V. Nikolaeva¹, N.M. Andieva¹,
V.N. Mukhin², V.N. Sysoev³

¹ Saint Petersburg, Russia, N.G. Kuznetsov Naval Academy;

² Saint Petersburg, Russia, Institute of Experimental Medicine;

³ Saint Petersburg, Russia, S.M. Kirov Military Medical Academy

For citation: Pavlov KI, Petrenko MI, Syrtsev AV, et al. The effect of military-training experience on psychophysiological and cardiovascular characteristics of cognitive functions. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):43-52. <https://doi.org/10.17816/MAJ19243-52>

Received: March 6, 2019

Revised: April 30, 2019

Accepted: May 30, 2019

The aim of our research is to studying the effect of military-training experience on physical development, cognitive functions and their electrophysiological and cardiovascular characteristics. The object was cadets of the first course of the Naval institute ($n = 125$). All cadets have been divided into two groups: cadets of the 1st group had no of military-professional experience ($n = 81$), cadets of the 2nd group was graduated from Suworov Military (Nakhimov Naval) High Schools ($n = 44$). We used anthropometrical measurements, physiological and psychophysiological tests, methods of electroencephalography, photoplethysmography and analysis of heart rate variability. To confirm significance of differences between groups ANOVA was used. Cadets of the investigated groups had many distinctive features in physical development, cognitive functions and their electrophysiological and cardiovascular characteristics witch demonstrated the effect of military-training experience.

Keywords: cognitive functions; bioelectrical activity of cortex; heart rate variability; EEG; photoplethysmography.

Список сокращений

АСВ — амплитуда систолической волны; ВМКН — время медленного кровенаполнения; ВНС — вегетативная нервная система; ВПА — военно-профессиональная адаптация; ВР — вариационный размах; ВСР — вариабельность сердечного ритма; ДВП — довузовская военная подготовка; ДКИ — дикротический индекс; ДПВ — длительность пульсовой волны; ДСИ — диастолический индекс; И — амплитуда инцизуры; ИН — индекс напряжения; МОЧСС — математическое ожидание мгновенной частоты сердечных сокращений; МУ — модуль упругости; ПЭС — показатель эластичности сосудов артериального русла; ССМКН — средняя скорость медленного кровенаполнения; тест РДО — тест «реакция на движущийся объект»; ФПГ — фотоплетизмография; ЭЭГ — электроэнцефалография; HF — относительная мощность в частотных диапазонах высокой частоты; LF — относительная мощность в частотных диапазонах низкой частоты; LF/HF — коэффициент вазосимпатического баланса; RMSSD — среднеквадратическое различие смежных RR-интервалов; SD — стандартное отклонение RR-интервалов; TP — общая спектральная мощность модуляций сердечного ритма; VLF — относительная мощность в частотных диапазонах очень низкой частоты.

Литература

- Петренко М.И., Архимук А.Н., Сырцев А.В., и др. Социально-психологические особенности аттитудов воспитанников НВМУ, КМКВК и курсантов военно-морских институтов ВУНЦ ВМФ «Военно-морская академия». – СПб.: ВУНЦ ВМФ ВМА, 2018. – 102 с. [Petrenko MI, Archimuk AN, Syrtsev AV, et al. Sotsial'no-psikhologicheskie osobennosti attitudov vospitannikov NVMU, KMKVK i kursantov voenno-morskikh institutov VUNTs VMF "Voennomorskaya akademiya". Saint Petersburg: VUNTs VMF VMA; 2018. 102 p. (In Russ.)]
- Мухин В.Н., Яковлев Н.М., Клименко В.М. Связь вариабельности сердечного ритма с уровнем активации лобной коры // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97. – № 11. – С. 1281–1288. [Mukhin VN, Yakovlev NM, Klimenko VM. Association of heart rate variability and frontal cortex activation. *Russian journal of physiology*. 2011;97(11):1281-1288. (In Russ.)]
- Mather M, Joo Yoo H, Clewett DV, et al. Higher locus coeruleus MRI contrast is associated with lower parasympathetic influence over heart rate variability. *Neuroimage*. 2017;150:329-335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.025>.
- Critchley HD, Corfield DR, Chandler MP, et al. Cerebral correlates of autonomic cardiovascular arousal: a functional neuroimaging investigation in humans. *J Physiol*. 2000;523 Pt 1:259-270. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00259.x>.
- Павлов К.И., Мухин В.Н., Сырцев А.В., и др. Вариабельность сердечного ритма в изучении когнитивных функций и военно-профессиональной адаптации // Медицинский академический журнал. – 2017. – Т. 17. – № 4. – С. 7–16. [Pavlov KI, Mukhin VN, Syrtsev AV, et al. Heart rate variability method in the study of cognitive functions and military occupational adaptation. *Med Akad Z*. 2017;17(4):7-16. (In Russ.)]
- Хохлова Л.А., Каменская В.Г. Особенности фоновой ЭЭГ у девушек с разной степенью ювенильности // Психология образования в поликультурном пространстве. – 2016. – № 35. – С. 33–42. [Khokhlova LA, Kamenskaya VG. Peculiarities of the background EEG of girls with different juvenility levels. *Psikhologiya obrazovaniya v polikul'turnom prostranstve*. 2016;(35):33-42. (In Russ.)]
- Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 624 с. [Gnezditsky VV. Obratnaya zadacha EEG i klinicheskaya elektroentsefalografiya (kartirovanie i lokalizatsiya istochnikov elektricheskoy aktivnosti mozga). Moscow: MEDpress-inform; 2004. 624 p. (In Russ.)]
- Зенков Л.П., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: руководство для врачей. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 488 с. [Zenkov LP, Ronkin MA. Funktsional'naya diagnostika nervnykh boleznej: rukovodstvo dlya vrachej. 5th ed. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 488 p. (In Russ.)]
- Цыган В.Н., Богословский М.М., Миролюбов А.В. Электроэнцефалография. – СПб.: Наука, 2008. – 192 с. [Cigan VN, Bogoslovsky MM, Mirolyubov AV. Elektroentsefalografiya. Saint Petersburg: Nauka; 2008. 192 p. (In Russ.)]
- Stenfors CU, Hanson LM, Theorell T, Osika WS. Executive cognitive functioning and cardiovascular autonomic regulation in a population-based sample of working adults. *Front Psychol*. 2016;7:1536. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01536>.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87. [Bayevsky RM, Ivanov GG, Chireikin LV. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma pri ispol'zovanii razlichnykh elektrokardiograficheskikh system. *Journal of arrhythmology*. 2001;(24):65-87. (In Russ.)]
- Delgado-Moreno R, Robles-Pérez JJ. Combat stress decreases memory of warfighters in action. *J Med Syst*. 2017;41(8):124. <https://doi.org/10.1007/s10916-017-0772-x>.
- Флейшман А.Н., Мартынов И.Д., Петровский С.А., Кораблина Т.В. Ортостатическая тахикардия: диагностическое и прогностическое значение very low frequency вариабельности ритма сердца // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – № 4. – С. 136–148. [Fleishman AN, Martynov ID, Petrovsky SA, Korablina TV. Orthostatic tachycardia: diagnostic and prognostic value of very low frequency of heart rate variability. *Bulletin of Siberian medicine*. 2014;13(4):136-148. (In Russ.)]
- Su S, Lampert R, Lee F, et al. Common genes contribute to depressive symptoms and heart rate variability: the twins heart study. *Twin Res Hum Genet*. 2010;13(1):1-9. <https://doi.org/10.1375/twin.13.1.1>.
- Tripathi KK. Very low frequency oscillations in the power spectra of heart rate variability during dry supine immersion and exposure to non-hypoxic hypobaria. *Physiol Meas*. 2011;32(6):717-729. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/32/6/008>.
- Koko KR, McCauley BD, Gaughan JP, et al. Spectral analysis of heart rate variability predicts mortality and instability from vascular injury. *J Surg Res*. 2018;224:64-71. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.11.029>.
- Bernardi L, Valle F, Coco M, et al. Physical activity influences heart rate variability and very-low-frequency components in Holter electrocardiograms. *Cardiovasc Res*. 1996;32(2):234-237. [https://doi.org/10.1016/0008-6363\(96\)00081-8](https://doi.org/10.1016/0008-6363(96)00081-8).
- Billman GA. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Cardiovasc Res*. 1996;32(2):234-237. [https://doi.org/10.1016/0008-6363\(96\)00081-8](https://doi.org/10.1016/0008-6363(96)00081-8).
- Houle MS, Billman GA. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity. *Am J Physiol*. 1999;276(1):H215-23. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.1.H215>.
- Полищук В.И., Терехова Л.Г. Техника и методика реографии и реоплетизмографии. – М.: Медицина, 1983. – 176 с. [Polishchuk VI, Terekhova LG. Tekhnika i metodika reografii i reopletizmografii. Moscow: Medicine; 1983. 176 p. (In Russ.)]

Сведения об авторах / Information about the authors

Константин Иванович Павлов — канд. психол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения), Военный учебно-научный центр Военно-морского флота Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова. E-mail: youngexp@yandex.ru.

Максим Иванович Петренко — начальник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения), Военный учебно-научный центр Военно-морского флота Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова, Санкт-Петербург.

Алексей Витальевич Сырцев — канд. психол. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения), Военный учебно-научный центр Военно-морского флота Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова, Санкт-Петербург.

Алексей Николаевич Архимук — канд. пед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения), Военный учебно-научный центр Военно-морского флота Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова, Санкт-Петербург.

Екатерина Александровна Михеева — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения), Военный учебно-научный центр Военно-морского флота Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова, Санкт-Петербург.

Сардана Валерьевна Николаева — научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения), Военный учебно-научный центр Военно-морского флота Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова, Санкт-Петербург.

Нелли Муратовна Андиева — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (профессионального психологического обеспечения), Военный учебно-научный центр Военно-морского флота Военно-морская академия им. Адмирала Флота Советского Союза Н.Г. Кузнецова, Санкт-Петербург.

Валерий Николаевич Мухин — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Физиологический отдел им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург.

Владимир Николаевич Сысоев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой военной психофизиологии ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова», Санкт-Петербург.

Konstantin I. Pavlov — PhD, Senior Scientific Researcher, Department of Occupational Psychological Support, N.G. Kuznetsov Naval Academy, Saint Petersburg, Russia. E-mail: youngexp@yandex.ru.

Maxim I. Petrenko — Lieutenant Colonel of Medical Service, the Head of Department of Occupational Psychological Support, N.G. Kuznetsov Naval Academy, Saint Petersburg, Russia.

Aleksy V. Syrtsev — PhD, Senior Scientific Researcher, Department of Occupational Physiology Support, N.G. Kuznetsov Naval Academy, Saint Petersburg, Russia.

Aleksy N. Archimuk — PhD, Senior Scientific Researcher, Department of Occupational Psychological Support, N.G. Kuznetsov Naval Academy, Saint Petersburg, Russia.

Ekaterina A. Mikheeva — Senior lieutenant of Medical Service, Senior Scientific Researcher, Department of Occupational Psychological Support, N.G. Kuznetsov Naval Academy, Saint Petersburg, Russia.

Sardana V. Nikolaeva — Scientific Researcher, Department of Occupational Psychological Support, N.G. Kuznetsov Naval Academy, Saint Petersburg, Russia.

Nelli M. Andieva — Junior Scientific Researcher, Department of Occupational Psychological Support, N.G. Kuznetsov Naval Academy, Saint Petersburg, Russia.

Valery N. Mukhin — MD, PhD, Senior Scientific Researcher, I.P. Pavlov Department of Physiology, Institute of Experimental Medicine, Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

Vladimir N. Sysoev — MD, Professor, the Head of Department of Military Psychophysiology, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Константин Иванович Павлов / Konstantin I. Pavlov
E-mail: youngexp@yandex.ru

УДК 612.6.052+577.1

<https://doi.org/10.17816/MAJ19253-56>

ЭФФЕКТ БУПРОПИОНА ЗАВИСИТ ОТ ВРОЖДЕННОЙ СТРАТЕГИИ ПОВЕДЕНИЯ КРЫС

Д.А. Жуков¹, В.В. Немец², Е.П. Виноградова³¹ ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова» РАН, Санкт-Петербург;² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-ПетербургДля цитирования: Жуков Д.А., Немец В.В., Виноградова Е.П. Эффект бупропиона зависит от врожденной стратегии поведения крыс // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 53–56. <https://doi.org/10.17816/MAJ19253-56>

Поступила: 18.04.2019

Одобрена: 16.05.2019

Принята: 30.05.2019

Цель — исследован эффект антидепрессанта бупропиона на поведение крыс, подвергнутых хроническому умеренному непредсказуемому стрессу. Стрессу подвергали крыс с противоположными стратегиями поведения — активной и пассивной.

Материалы и методы. В популяции аутбредных животных Вистар были выделены особи с противоположной стратегией поведения на основании теста условного рефлекса активного избегания. Животные двух групп были протестированы в тесте Порсолта и в крестообразном приподнятом лабиринте, а затем подвергнуты хроническому стрессу.

Результаты. После стресса дефицит поведения был более выражен у крыс с изначальной активной стратегией поведения. После введения бупропиона поведение в тесте Порсолта восстановилось только у крыс с изначально активной стратегией поведения. На поведение животных с изначально пассивной стратегией поведения введение бупропиона не повлияло.

Заключение. Установлена различная природа постстрессорных нарушений у животных с различной — активной и пассивной — стратегией поведения.

Ключевые слова: выученная беспомощность; бупропион; стратегия поведения.

BUPROPION EFFECT DEPENDS ON RATS' COPING STYLE

D.A. Zhukov¹, V.V. Nemez², E.P. Vinogradova³¹ Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia;² Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;³ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, RussiaFor citation: Zhukov DA, Nemez VV, Vinogradova EP. Bupropion effect depends on rats' coping style. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):53-56. <https://doi.org/10.17816/MAJ19253-56>

Received: April 18, 2019

Revised: May 16, 2019

Accepted: May 30, 2019

Objective. The effect of antidepressant bupropion on the behavior of rats subjected to chronic mild unpredictable stress was investigated. Rats with opposite coping styles — active and passive — were subjected to stress.

Materials and methods. In the population of outbred animals Wistar were isolated individuals with the opposite coping styles on the basis of the acquisition of active avoidance. The animals of these two groups were tested in the Porsolt's test and in the elevated plus-maze, and then subjected to chronic stress.

Results. Behavioral deficits were more pronounced in rats with initial active coping style. After administration of bupropion behavior in the Porsolt's test was restored only in rats with initially active coping style. On the behavior of animals with an initially passive coping style, bupropion had no impact.

Conclusion. Our findings suggest the different nature of post-stress disorders in animals with different active and passive coping styles.

Keywords: learned helplessness; bupropion; coping style.

Введение

Состояние выученной беспомощности (модели депрессивного расстройства человека) формируется в результате неконтролируемого стресса [1]. Одним из вариантов неконтролируемого стресса является хронический умеренный непредсказуемый стресс (ХС) [2]. Ранее

нами было показано, что реакция на стресс различается у крыс Вистар с противоположными стратегиями поведения — активной и пассивной [3]. Поведенческий дефицит отмечен только у животных с активной стратегией поведения.

Список сокращений

БУП — бупропион; УРАИ — условный рефлекс активного избегания; ХС — хронический умеренный непредсказуемый стресс.

Примечательно, что действие БУП не проявилось в отношении тревожности животных, определяемой временем, проводимом в закрытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта. Это указывает на то, что дефицит поведения, купируемый введением БУП, представляет собой депрессивное расстройство, в проявлении которого повышенная тревожность имеет вторичное значение.

Способность к выработке УРАИ — признак с высокой наследуемостью, поэтому в различных лабораториях в результате расходящейся селекции были получены пары линий крыс с высокой и низкой способностью к выработке УРАИ [5]. Поведение животных парных линий различно и в других тестах [6], в связи с этим можно говорить не столько о противоположной способности к обучению, сколько о двух стратегиях поведения.

Две стратегии поведения — активная и пассивная — описаны для многих биологических видов не только позвоночных животных, но и для, например, актиний [7]. У человека две полярные стратегии поведения были названы поведенческими типами А и Б [8]. Для типа А характерны двигательная активность, высокая социальность и амбициозность, для типа Б — противоположные качества. У людей с поведенческим типом А повышен риск ишемической болезни сердца, он в несколько раз выше, чем у людей полярного типа Б. Частично это связано с адреналовым типом стрессорной реакции у людей типа А и кортикоидным типом стресса у людей типа Б.

Повышенная секреция глюкокортикоидов обнаружена и у животных с пассивной стратегией поведения [9]. Различия в физиологических механизмах обладателей полярных стратегий поведения, разумеется, не ограничиваются периферической гормональной реакцией. Нейрохимические механизмы формирования стресса различны для двух групп животных и людей, что подтверждают результаты нашего исследования — различная реактивность на БУП, который представляет собой ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина [10–12].

Различная реактивность на неконтролируемое воздействие, в частности на ХС, свидетельствует, что формирование выученной беспомощности зависит не только от силы воздействия, но и от врожденных особенностей поведения. Ранее нами это было показано на линейных крысах [9]. Аналогичные данные получены на линейных мышах. Длительный опыт поражений в агонистических контактах, то есть хронический социальный стресс, приводит к выученной беспомощности мышей ли-

нии С57, тогда как мышцы линии, для которых характерна пассивная стратегия поведения, оказались резистентны к этому воздействию [13].

Выводы

Введение БУП сокращает время неподвижности в тесте принудительного плавания (тесте Порсолта) после хронического стресса только у группы крыс Вистар с высокой скоростью выработки активного избегания.

Заключение

Чувствительность в тесте Порсолта только крыс с поведением типа А при введении БУП свидетельствует, что поведенческий дефицит вследствие хронического стресса у этих животных является состоянием выученной беспомощности. Отсутствие эффекта БУП на поведение животных группы Б указывает на иной характер вызванных стрессом изменений в их физиологии и поведении.

Дополнительная информация

Работа выполнена при поддержке гранта Президиума РАН Фундаментальная наука медицине «Активная стратегия поведения как фактор риска депрессии».

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме 63.1 (0134-2017-0001) «Исследование молекулярных, генетических и эпигенетических механизмов адаптивного поведения».

Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено протоколом этического комитета биологического факультета СПбГУ (№ 131-03-4, 14.03.2016).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Drugan RC, Basile AS, Ha JH, et al. Analysis of the importance of controllable versus uncontrollable stress on subsequent behavioral and physiological functioning. *Brain Res Brain Res Protoc.* 1997;2(1):69-74.
2. Willner P. The chronic mild stress (CMS) model of depression: history, evaluation and usage. *Neurobiol Stress.* 2016;6:78-93. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.002>.
3. Виноградова Е.П., Немец В.В., Жуков Д.А. Активная стратегия поведения как фактор риска депрессивноподобных нарушений после хронического умеренного стресса // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 63. – № 5. – С. 589–596. [Vinogradova EP, Nemets VV, Zhukov DA. Active coping style as a risk factor of depressive-like disorder after chronic mild stress. *Zh Vyssh*

- Nerv Deiat Pavlov*. 2013;63(5):589-596. (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0044467713050109>.
4. WorldLII. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimentation and other scientific purposes – Explanatory Report – 1986. COETSER 1 [cite 1986 March 18]. Available from: <http://www.worldlii.org/int/other/COETSER/1986/1.html>.
 5. Melis MR, Sanna F, Argiolas A. Rats selectively bred for showing divergent behavioral traits in response to stress or novelty or spontaneous yawning with a divergent frequency show similar changes in sexual behavior: the role of dopamine. *Rev Neurosci*. 2019;30(4):427-454. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0058>.
 6. Виноградова Е.П., Жуков Д.А. Выработка пассивного избегания у крыс линий КНА и KLA // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1998. – Т. 84. – № 1-2. – С. 131–132. [Vinogradova EP, Zhukov DA. Acquisition of passive avoidance in KHA and KLA rat strains. *Fiziol Zhur. im I.M. Sechenov*. 1998;84(1-2):131-132. (In Russ.)]
 7. Lane SM, Briffa M. Boldness is for rookies: preflight boldness and fighting success in a sea anemone. *Animal Behav*. 2017;132(10):13-20. <https://doi.org/10.1016/j.anbehav.2017.07.012>.
 8. Friedman M, Rosenman R. Association of specific overt behaviour pattern with blood and cardiovascular findings; blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *J Am Med Assoc*. 1959;169(12):1286-1296. <https://doi.org/10.1001/jama.1959.03000290012005>.
 9. Жуков Д.А. Реакция особи на неконтролируемое воздействие зависит от стратегии поведения // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1996. – Т. 82. – № 4. – С. 21–29. [Zhukov DA. Reaktsiya osobi na nekontroliruemoe vozdejstvie zavisit ot strategii povedeniya. *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 1996;82(4):21-29. (In Russ.)]
 10. Carrasco MC, Vicens P, Vidal J, Redolat R. Effects of acute administration of bupropion on behavior in the elevated plus-maze test by NMRI mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004;28(7):1135-1141. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.06.005>.
 11. Muscat R, Papp M, Willner P. Antidepressant-like effects of dopamine agonists in an animal model of depression. *Biol Psychiatry*. 1992;31(9):937-946. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(92\)90119-k](https://doi.org/10.1016/0006-3223(92)90119-k).
 12. Santamaña A, Arias HR. Neurochemical and behavioral effects elicited by bupropion and diethylpropion in rats. *Behav Brain Res*. 2010;211(1):132-139. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.03.023>.
 13. Вишневецкая Г.Б., Августинович Д.Ф., Кудрявцева Н.Н. Устойчивость мышей линии DBA/2J к действию стресса постоянных социальных поражений // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66. – № 3. – С. 338–351. [Vishnevetskaya GB, Avgustinovich DF, Kudryavtseva NN. Resistance of DBA/2J mice to the chronic social defeat stress. *Zh Vyssh Nerv Deiat Pavlov*. 2016;66(3):338-351. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0044467716030138>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Дмитрий Анатольевич Жуков — д-р биол. наук доцент, старший научный сотрудник лаборатории сравнительной генетики поведения Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург. Web of Science Researcher ID: J-8616-2018. E-mail: dazhukov0@gmail.com.

Всеволд Владимирович Немец — научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург. SPIN-код: 4081-8098. E-mail: seva_nemets@list.ru.

Екатерина Павловна Виноградова — канд. биол. наук, доцент кафедры высшей нервной деятельности и психофизиологии, Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>. SPIN-код: 4899-1537. Web of Science Researcher ID: F-6877-2015. E-mail: katvinog@yahoo.com.

Dmitry A. Zhukov — PhD, DrSci, senior scientist of the Department of Comparative Behavioral Genetics Pavlov Institute of Physiology, Saint Petersburg, Russia. Web of Science Researcher ID: J-8616-2018. E-mail: dazhukov0@gmail.com.

Vsevolod V. Nemez — Scientist, Almazov National Medical Research Center, Russia. SPIN-code: 4081-8098. E-mail: seva_nemets@list.ru.

Ekaterina P. Vinogradova — PhD, Associative Professor of the Department of Higher Nervous Activity and Psychophysiology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-2275-4084>. SPIN-code: 4899-1537. Web of Science Researcher ID: F-6877-2015. E-mail: katvinog@yahoo.com.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Дмитрий Анатольевич Жуков / Dmitry A. Zhukov
E-mail: dazhukov0@gmail.com

УДК 612.821.6:615.214.2:615.27:615.357
<https://doi.org/10.17816/MAJ19257-62>

ВЛИЯНИЕ АЦИЗОЛА НА ЭФФЕКТЫ ПИКРОТОКСИНА, ВВЕДЕННОГО В НЕОСТРИАТУМ КРЫС

А.Ф. ЯКИМОВСКИЙ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург;
 ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», Санкт-Петербург

Для цитирования: Якимовский А.Ф. Влияние ацизола на эффекты пикротоксина, введенного в неостриатум крыс // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 57–62. <https://doi.org/10.17816/MAJ19257-62>

Поступила: 29.04.2019

Одобрена: 22.05.2019

Принята: 30.05.2019

Цель исследования — изучить влияние донатора цинка ацизола на нарушения поведения у крыс, вызванные внутростриарным введением блокатора ГАМК-А-рецепторов пикротоксина.

Материалы и методы. У крыс Вистар вырабатывали условный рефлекс активного избегания в «челночной камере» и оценивали спонтанную двигательную активность в «открытом поле». Пикротоксин (2 мкг в 1 мкл раствора) вводили ежедневно в течение 15 дней двусторонне в роstralный неостриатум крыс. Внутривентрикулярно вводили донатор цинка ацизол (24 мкг/кг).

Результаты. Пикротоксин вызывал устойчивую потерю условно-рефлекторного избегательного навыка и индуцировал хореомиоклонический гиперкинез конечностей и туловища — аналога гиперкинеза при хореи Гентингтона у человека. Ацизол способствовал восстановлению условно-рефлекторного навыка, предупреждал развитие гиперкинеза или существенно увеличивал латентный период его возникновения, укорачивал продолжительность гиперкинеза.

Заключение. С учетом полученных ранее данных можно предположить, что ацизол, повышая содержание цинка в организме и, особенно, в головном мозге, способствует восстановлению нарушенных когнитивных функций, предупреждает развитие пикротоксин-индуцированного гиперкинеза. Ацизол может стать перспективным препаратом в лечении экстрапирамидных нарушений гиперкинетического типа у человека.

Ключевые слова: неостриатум; ацизол; пикротоксин; хореический гиперкинез; спонтанное двигательное поведение; условный рефлекс избегания.

THE INFLUENCE OF ACIZOL INTO EFFECTS OF PICROTOXIN, INJECTED IN RAT'S NEOSTRIATUM

A.F. Yakimovskii

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;
 Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

For citation: Yakimovskii AF. The influence of acizol into effects of picrotoxin, injected in rat's neostriatum. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):57-62. <https://doi.org/10.17816/MAJ19257-62>

Received: April 29, 2019

Revised: May 22, 2019

Accepted: May 30, 2019

The aim of the article. The article is devoted to investigation of zinc donator acizol influence to rat's behavior, broken by intrastriatal injection of GABA-A receptor antagonist picrotoxin.

Materials and methods. Adult male Wistar rats with avoidance conditioning reflexes in "shuttle box" and free locomotor activity in "open field" were used. Daily microinjection of picrotoxin (2 mcg/1 mcl) bilateral into rostral neostriatum in term of 15 days were made. Zinc donator acizol was injected intraperitoneal (24 mg/kg).

Results. Steady losses of avoidance conditioning and choreo-mioclonic hyperkineses of limbs and body, similar with human Huntington's chorea by picrotoxin were produced. Acizol is contribute to restore avoidance conditioning and to prevent the development of hyperkineses or essentially extend latency and lover duration of it.

Conclusion. With the early data obtained, there is reason to propose, that acizol, to increasing the zinc content in the body, especially in the brain, is recover damaged cognitive function and to prevent the picrotoxin-induced hyperkineses. Acizol should be proposed as perspective drug in extrapyramidal hyperkinetic deviation treatment in human.

Keywords: neostriatum; acizol; picrotoxin; choreic hyperkineses; spontaneous locomotor activity; condition reflex of avoidance.

Список сокращений

УРАИ — условный рефлекс активного избегания

Дисбаланс в эфферентных потоках приводит к гиперкинезам [7, 10], который цинк нормализует. В пользу того что полученный в данных экспериментах поведенческий эффект связан с повышением содержания цинка в ткани неостриатума, свидетельствует и зарегистрированная динамика восстановления УРАИ, совпадающая с таковой в других наших исследованиях с введением цинка непосредственно в неостриатум крыс [3].

Выводы

1. Ацизол, многократно введенный крысам внутривентрикулярно в дозе 24 мг/кг, способствует восстановлению условного рефлекса активного избегания в челночной камере, нарушенного под влиянием внутривентрикулярного введения антагониста ГАМК-А-рецепторов пикротоксина.
2. Ацизол предупреждает возникновение или снижает интенсивность развившегося у крыс под влиянием пикротоксина хореомиоклонического гиперкинеза.
3. Донатор цинка ацизол, благодаря отчетливому антигиперкинетическому действию, может быть использован в неврологической практике при терапии экстрапирамидных гиперкинезов у человека.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических стандартов. Все международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования животных были соблюдены.

Литература

1. Селиверстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Лечение гиперкинезов при болезни Гентингтона // *Medica mente. Неврология.* – 2018. – Т. 4. – № 1. – С. 20–24. [Seliverstov YuA, Klyushnikov SA, Illarioshkin SN. Treatment of hyperkinesis in Huntington's disease. *Medica Mente. Neurology.* 2018;4(1):20-24. (In Russ.)]
2. Якимовский А.Ф., Варшавская В.М. Этиопатогенез хореи Гентингтона: итоги и перспективы экспериментального моделирования // *Медицинский академический журнал.* – 2006. – Т. 6. – № 2. – С. 28–40. [Yakimovskii AF, Varshavskaya VM. Etiopatogenesis of Huntington's disease: results and perspectives of experimental modeling. *Medical academic journal.* 2006;6(2):28-40. (In Russ.)]
3. Якимовский А.Ф., Крыжановская С.Ю. Влияние внутривентрикулярных введений ацетата цинка на нормальное и патологическое двигательное поведение крыс // *Медицинский академический журнал.* – 2015. – Т. 15. – № 2. – С. 50–54. [Yakimovskii AF, Kryzhanovskaya SYu. The effect of intrastriatal zinc acetate injections on normal and pathological locomotor behavior in rats. *Medical academic journal.* 2015;15(2):50-54. (In Russ.)]
4. Баринов В.А., Алексанин С.С., Радионов И.А., Шантырь И.И. Ацизол в комплексе мер защиты от токсических продуктов горения и лечения пострадавших // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* – 2011. – Т. 5. – № 1. – С. 14–19. [Barinov VA, Aleksanin SS, Radionov IA, Shantyr II. Acyzol within the package of measures for protection from toxic burning products and treatment of injured. *Medico-biological and socio-psychological problems of safety in emergency situations.* 2011;5(1):14-19. (In Russ.)]
5. Якимовский А.Ф., Шантырь И.И., Власенко М.А., и др. Влияние ацизола на содержание биоэлементов в плазме крови, паренхиматозных органах и головном мозге крыс // *Биомедицинская химия.* – 2018. – Т. 64. – № 2. – С. 183–187. [Yakimovskii AF, Shantyr II, Vlasenko MA, et al. The influence of acyzolum to bioelements content in rat's plasma, parenchymal organs and brain. *Biomedical chemistry.* 2018;64(2):183-187. (In Russ.). <https://doi.org/10.18097/PBMC20186402183>.
6. Якимовский А.Ф., Шантырь И.И., Власенко М.А., Яковлева М.В. Влияние ацизола на содержание цинка в плазме крови и головном мозге крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2016. – Т. 162. – № 9. – С. 268–270. [Yakimovskii AF, Shantyr II, Vlasenko MA, Yakovleva MV. The influence of acizol to zinc blood plasma and brain tissue in rats. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2016;162(9):268-270. (In Russ.)]
7. Якимовский А.Ф. Нейробиология цинка // *Успехи современной биологии.* – 2019. – Т. 139. – № 3. – С. 267–279. [Yakimovskii AF. Neurobiology of zinc. *Advances in current biology.* 2019;139(3):267-279. (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0042132419030104>.
8. Smart TG, Hosie AM, Miller PS. Zn²⁺ ions: modulators of excitatory and inhibitory synaptic activity. *Neuroscientist.* 2004;10(5):432-442. <https://doi.org/10.1177/1073858404263463>.
9. Kay AR, Toth K. Is zinc a modulator? *Science signaling.* 2008;1(19):1-7. <https://stke.sciencemag.org/cgi/content/full/sigtrans;1/19/re3>.
10. Mabrouk OS, Mela F, Calcagno M, et al. GluN2A and GluN2B NMDA receptor subunits differentially modulate striatal output pathways and contribute to levodopa-induced abnormal involuntary movements in dyskinetic rats. *ACS Chemical Neuroscience.* 2013;4(5):808-816. <https://doi.org/10.1021/cn400016d>.
11. Frederickson ChJ, Suh SW, Silva D, et al. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J Nutrition.* 2000;130(5):1471S-1483S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1471S>.

Сведения об авторе / Information about the author

Андрей Федорович Якимовский — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии двигательного поведения Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; старший научный сотрудник лаборатории физиологии высшей нервной деятельности Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: jakim2010@gmail.com.

Andrey F. Yakimovskii — MD, Professor, Chief of Laboratory of Normal and Pathological Locomotor Behaviour Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; Senior Research Scientist in Laboratory of Physiology Higher Nervous Activity Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia. E-mail: jakim2010@gmail.com.

ЦЕЛЕСТИНОВЫЙ СИНИЙ В — ЗОНД ДЛЯ РЕГИСТРАЦИИ ПРОДУКЦИИ ХЛОРНОВАТИСТОЙ КИСЛОТЫ И НОСІ-МОДИФИЦИРОВАННЫХ БЕЛКОВ

В.Е. Луценко¹, Д.В. Григорьева¹, И.В. Горудко¹, С.Н. Черенкевич¹, Н.П. Горбунов², В.А. Костевич^{2,3}, О.М. Панасенко^{3,4}, А.В. Соколов^{2,3,5}

¹ ГУ ВО «Белорусский государственный университет», Минск, Беларусь;

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

³ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА», Москва;

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Луценко В.Е., Григорьева Д.В., Горудко И.В., и др. Целестиновый синий В — зонд для регистрации продукции хлорноватистой кислоты и НОСІ-модифицированных белков // Медицинский академический журнал. — 2019. — Т. 19. — № 2. — С. 63–71. <https://doi.org/10.17816/MAJ19263-71>

Поступила: 01.04.2019

Одобрена: 20.05.2019

Принята: 30.05.2019

Цель исследования — изучить продукцию хлорноватистой кислоты (НОСІ) и ее производных, обусловленную активностью миелопероксидазы нейтрофилов крови человека, флуоресцентным методом с использованием целестинового синего В.

Материалы и методы. Нейтрофилы выделяли из венозной крови здоровых доноров. В качестве агонистов использовали форбол 12-мирикат 13-ацетат, N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин, лектины растительного происхождения, белки, модифицированные гипогалоидными кислотами. В качестве ингибиторов активности миелопероксидазы нейтрофилов и/или перехватчиков НОСІ использовали N-ацетилцистеин, гидразид 4-аминобензойной кислоты, изониазид и церулоплазмин.

Результаты. В ходе исследований с применением широкого спектра агонистов и ингибиторов активности миелопероксидазы нейтрофилов и/или перехватчиков НОСІ было доказано, что целестиновый синий В окисляется в суспензии стимулированных нейтрофилов в результате продукции ими НОСІ и ее производных, обусловленной активностью миелопероксидазы. Окисление целестинового синего В наблюдалось и НОСІ-модифицированным сывороточным альбумином человека (HSA-Cl). Моноклональные антитела класса IgM против HSA-Cl ингибировали окисление целестинового синего В в растворе модифицированного белка.

Заключение. Разработанный метод позволяет с высокой чувствительностью анализировать НОСІ-модифицированные белки (хлорамины и др.), исследовать влияние различных агонистов и лекарственных препаратов на респираторный взрыв нейтрофилов, экзоцитоз и активность миелопероксидазы.

Ключевые слова: целестиновый синий В; хлорноватистая кислота; миелопероксидаза; нейтрофилы; флуоресценция.

CELESTINE BLUE B AS A SENSOR FOR HYPOCHLOROUS ACID AND HOCL-MODIFIED PROTEINS REGISTRATION

V.E. Lutsenko¹, D.V. Grigorieva¹, I.V. Gorudko¹, S.N. Cherenkevich¹, N.P. Gorbunov², V.A. Kostevich^{2,3}, O.M. Panasencko^{3,4}, A.V. Sokolov^{2,3,5}

¹ Belarusian State University, Minsk, Belarus;

² Research Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

³ Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia;

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

⁵ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Lutsenko VE, Grigorieva DV, Gorudko IV, et al. Celestine blue B as a sensor for hypochlorous acid and HOCL-modified proteins registration. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):63-71. <https://doi.org/10.17816/MAJ19263-71>

Received: April 1, 2019

Revised: May 20, 2019

Accepted: May 30, 2019

Список сокращений

4-АВАН — гидразид 4-аминобензойной кислоты; САВА — *Caragana arborescens* агглютинин; СВ — целестиновый синий В; Соп А — *Canavalia ensiformis* агглютинин; СР — церулоплазмин; cyth b — цитохалазин b; fMLP — N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин; H₂O₂ — пероксид водорода; НОСІ — хлорноватистая кислота; HSA — сывороточный альбумин человека; HSA-Cl — модифицированный хлорноватистой кислотой сывороточный альбумин человека; INH — изониазид; МРО — миелопероксидаза; NAC — N-ацетилцистеин; *O₂ — супероксидный анион-радикал; PBS — фосфатно-солевой буфер; РНА-L — *Phaseolus vulgaris* агглютинин; РМА — форбол-12-мирикат-13-ацетат; SBA — *Glycine hispida* агглютинин; VAA — *Viscum Album* агглютинин; WGA — *Triticum vulgare* агглютинин.

Objective — the study of hypochlorous acid (HOCl) and its derivatives production, which catalyzed by human neutrophil myeloperoxidase, using “turn-on” fluorescent sensor — celestine blue B.

Materials and methods. Neutrophils were isolated from the venous blood of healthy donors. Phorbol 12-myristate 13-acetate, N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, plant lectins, HOCl-modified proteins were used as agonists. N-acetylcysteine, 4-aminobenzoic acid hydrazide, isoniazid and ceruloplasmin were used as regulators of neutrophil myeloperoxidase activity and/or HOCl scavengers.

Results. Using a wide range of agonists and inhibitors, it has been shown that celestine blue B is oxidized *in vitro* by HOCl and its derivatives as a result of neutrophil myeloperoxidase activity. The oxidation of celestine blue B by HOCl-modified human serum albumin (HSA-Cl) and inhibition of this process by monoclonal antibody against HSA-Cl (IgM class) was also found.

Conclusion. Based on the developed method using celestine blue B, it is possible to conduct a sensitive analysis for the presence of HOCl-modified proteins (chloramines, etc.), to investigate the effect of various agonists and drugs on myeloperoxidase activity and exocytosis from the neutrophil granules.

Keywords: celestine blue B; HOCl; myeloperoxidase; neutrophils; fluorescence.

Введение

Хлорноватистая кислота (HOCl) образуется в живых организмах из пероксида водорода (H_2O_2) и хлорид-ионов в реакции, катализируемой гем-содержащим ферментом азурофильных гранул нейтрофилов — миелопероксидазой (MPO). Критический этап активации нейтрофилов — сборка NADPH-оксидазного комплекса в ответ на провоспалительный стимул, который обеспечивает так называемый «кислородный (респираторный) взрыв». Его результатом является синтез нейтрофилами супероксидного анион-радикала ($\cdot O_2^-$), который спонтанно либо с участием ферментов дисмутирует до H_2O_2 (субстрата MPO) для синтеза HOCl [1].

HOCl представляет собой мощный антимикробный агент, который играет ключевую роль в иммунной системе, способствуя уничтожению патогенов [1]. Однако чрезмерная продукция HOCl сопровождается модификацией белков, липидов, нуклеиновых кислот, приводит к развитию галогенирующего стресса, который ассоциирован с возникновением многочисленных заболеваний [2]. Так, участие MPO и/или наличие HOCl-модифицированных белков, аминокислот, липидов, нуклеотидов и других производных характерно для таких заболеваний, как атеросклероз, астма, сепсис, артрит, метаболический синдром, болезни Альцгеймера и Паркинсона, некоторые виды рака и др. [2, 3].

Вследствие высокой биологической активности MPO разработка высокочувствительных и селективных зондов для регистрации продукции HOCl остается важной задачей в биологии и медицине [4]. При этом флуоресцентный метод с использованием чувствительных молекулярных зондов признан одним из самых мощных инструментов для обнаружения малых количеств HOCl и ее производных в биологических образцах благодаря сочетанию высокой чувствительности, простоты и эффективности [5].

Однако прямая регистрация продукции HOCl в биологических системах затруднена из-за ее высокой реакционной способности. По этой причине для регистрации HOCl используют перехватчик — таурин. Применяемые для регистрации хлораминов таурина ароматические тиолы не позволяют эффективно определять образование хлораминов при нейтральном pH, а также могут служить субстратом пероксидазного цикла MPO [6]. Недавно было показано, что перспективным красителем для регистрации HOCl является целестиновый синий В (СВ), который с высокой скоростью образует гликоль розовой окраски, характеризующийся максимумом флуоресценции при 590 нм в случае возбуждения светом с длиной волны 460 нм [7, 8]. В данной работе флуоресцентным методом с использованием СВ было изучено влияние стимуляторов различной природы на продукцию HOCl и HOCl-модифицированных белков нейтрофилами.

Цель данной работы состояла в изучении продукции HOCl и ее производных нейтрофилами крови человека с использованием СВ в качестве флуоресцентного хемосенсора (тип turn-on).

Материалы и методы

В работе применяли: цитрат натрия, форбол-12-миристан-13-ацетат (PMA), N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (fMLP), целестиновый синий В (СВ), гидразид 4-аминобензойной кислоты (4-АВАН), гистопак-1077, сывороточный альбумин человека (HSA) фирмы Sigma-Aldrich (США); декстран Т70 фирмы Roth (Германия); лектины фирмы НПК Лектинотест (Украина). Остальные реактивы получены от заводов «Реахим» (Россия) и Белмедпрепараты (Беларусь).

Перечень используемых лектинов растений: WGA (*Triticum vulgare* агглютинин) — GlcNAc-

Соблюдение этических норм. Исследование одобрено протоколом локального этического комитета при ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Winterbourn CC, Kettle AJ. Redox reactions and microbial killing in the neutrophil phagosome. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(6):642-660. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4827>.
2. Panasenko OM, Gorudko IV, Sokolov AV. Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. *Biochemistry (Mosc)*. 2013;78(13):1466-1489. <https://doi.org/10.1134/S0006297913130075>.
3. Aratani Y. Myeloperoxidase: its role for host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch Biochem Biophys*. 2018;640:47-52. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.01.004>.
4. Liu SR, Wu SP. Hypochlorous acid turn-on fluorescent probe based on oxidation of diphenyl selenide. *Org Lett*. 2013;15(4):878-881. <https://doi.org/10.1021/ol400011u>.
5. Zhang R, Song B, Yuan J. Bioanalytical methods for hypochlorous acid detection: recent advances and challenges. *Trends Analyt Chem*. 2018;99:1-33. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.11.015>.
6. Bertoza LC, Zeraik ML, Ximenes VF. Dansylglycine, a fluorescent probe for specific determination of halogenating activity of myeloperoxidase and eosinophil peroxidase. *Anal Biochem*. 2017;532:29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.05.029>.
7. Sokolov AV, Kostevich VA, Kozlov SO, et al. Kinetic method for assaying the halogenating activity of myeloperoxidase based on reaction of celestine blue B with taurine halogenamines. *Free Radic Res*. 2015;49(6):777-789. <https://doi.org/10.3109/10715762.2015.1017478>.
8. Козлов С.О., Кудрявцев И.В., Грудина Н.А., и др. Активированные нейтрофилы, продуцирующие HOCL, выявляющиеся при проточной цитометрии и конфокальной микроскопии с помощью целестинового синего В // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2016. – Т. 1. – № 3–2. – С. 86–91. [Kozlov SO, Kudryavtsev IV, Grudinina NA, et al. Activated producing HOCL neutrophils revealed by flow cytometry and confocal microscopy with celestine blue B. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(3-2):86-91. (In Russ.)]. https://doi.org/10.12737/article_590823a4895537.04307905.
9. Sokolov AV, Acquasaliente L, Kostevich VA, et al. Thrombin inhibits the anti-myeloperoxidase and ferroxidase functions of ceruloplasmin: relevance in rheumatoid arthritis. *Free Radic Biol Med*. 2015;86:279-294. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.016>.
10. Михальчик Е.В., Смолина Н.В., Астамирова Т.С., и др. Альбумин сыворотки крови, модифицированный в условиях окислительного/галогенирующего стресса, усиливает люминолзависимую хемилюминесценцию нейтрофилов человека // *Биофизика*. – 2013. – Т. 58. – № 4. – С. 681–689. [Mikhachik EV, Smolina NV, Astamirova TC, et al. Human serum albumin modified under oxidative/halogenative stress enhances luminol-dependent chemiluminescence of human neutrophils. *Biophys*. 2013;58(4):530-536. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S0006350913040118>.
11. Gorudko IV, Grigorieva DV, Shamova EV, et al. Hypochlorous acid-modified human serum albumin induces neutrophil NADPH oxidase activation, degranulation, and shape change. *Free Radic Biol Med*. 2014;68:326-334. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.12.023>.
12. Freydsottir J. Production of monoclonal antibodies. *Methods Mol Med*. 2000;40:267-279. <https://doi.org/10.1385/1-59259-076-4:267>.
13. Keshari RS, Verma A, Barthwal MK, Dikshit M. Reactive oxygen species-induced activation of ERK and p38 MAPK mediates PMA-induced NETs release from human neutrophils. *J Cell Biochem*. 2013;114(3):532-540. <https://doi.org/10.1002/jcb.24391>.
14. Ganji SH, Kamanna VS, Kashyap ML. Niacin decreases leukocyte myeloperoxidase: mechanistic role of redox agents and Src/p38MAP kinase. *Atherosclerosis*. 2014;235(2):554-561. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.948>.
15. Lindemann O, Strodthoff C, Horstmann M, et al. TRPC1 regulates fMLP-stimulated migration and chemotaxis of neutrophil granulocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2015;1853(9):2122-2130. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.12.037>.
16. Grigorieva DV, Gorudko IV, Kostevich VA, et al. Myeloperoxidase exocytosis from activated neutrophils in the presence of heparin. *Biochemistry (Moscow)*. Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2018;12(2):136-142. <https://doi.org/10.1134/S199075081802004X>.
17. Huang J, Smith F, Panizzi P. Ordered cleavage of myeloperoxidase ester bonds releases active site heme leading to inactivation of myeloperoxidase by benzoic acid hydrazide analogs. *Arch Biochem Biophys*. 2014;548:74-85. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2014.02.014>.
18. Forbes LV, Furtmüller PG, Khalilova I, et al. Isoniazid as a substrate and inhibitor of myeloperoxidase: identification of amine adducts and the influence of superoxide dismutase on their formation. *Biochem Pharmacol*. 2012;84(7):949-960. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.07.020>.
19. Sokolov AV, Kostevich VA, Varfolomeeva EY, et al. Capacity of ceruloplasmin to scavenge products of the respiratory burst of neutrophils is not altered by the products of reactions catalyzed by myeloperoxidase. *Biochem. Cell Biol*. 2018;96(4):457-467. <https://doi.org/10.1139/bcb-2017-0277>.
20. Varfolomeeva EY, Semenova EV, Sokolov AV, et al. Ceruloplasmin decreases respiratory burst reaction during pregnancy. *Free Radic Res*. 2016;50(8):909-919. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1197395>.
21. Storkey C, Davies MJ, Pattison DI. Reevaluation of the rate constants for the reaction of hypochlorous acid (HOCL) with cysteine, methionine, and peptide derivatives using a new competition kinetic approach. *Free Radic Biol Med*. 2014;73:60-66. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.04.024>.

22. Van Damme EJ. History of plant lectin research. *Methods Mol Biol.* 2014;1200:3-13. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1292-6_1.
23. Кобелев А.В., Сироткин А.С. Лектины: обзор свойств и перспектив использования в биотехнологии // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. — 2018. — Т. 14. — № 2. — С. 60–67. [Kobelev AV, Sirotkin AS. Lectins: a review of properties and prospects for use in biotechnology. *Yu.A. Ovchinnikov bulletin of biotechnology and physical and chemical biology.* 2018;14(2):60-67. (In Russ.)]
24. Pereira-da-Silva G, Caroline FC, Roque-Barreira MC. Neutrophil activation induced by plant lectins: modulation of inflammatory processes. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2012;11(6):433-441. <https://doi.org/10.2174/187152812803589985>.
25. Timoshenko AV, Gorudko IV, Gabius HJ. Lectins from medicinal plants: Bioeffectors with diverse activities. In: *Phytochemicals – Biosynthesis, Function and Application.* Ed. by R. Jetter. Vol. 44. Cham: Springer; 2014. P. 43-56. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04045-5_3.
26. Луценко В.Е., Григорьева Д.В., Черенкевич С.Н., и др. Флуоресцентный метод оценки функциональной активности нейтрофилов // Актуальные вопросы биологической физики и химии. — 2018. — Т. 3. — № 3. — С. 612–618. [Lutsenko VE, Grigorieva DV, Cherenkevich SN, et al. Fluorescent method for estimation neutrophils functional activity. *Aktual'nye voprosy biologicheskoy fiziki i khimii.* 2018;3(3):612-618. (In Russ.)]
27. Gorudko IV, Vakhrusheva TV, Mukhortova AV, et al. The priming effect of halogenated phospholipids on the functional responses of human neutrophils. *Biochemistry (Moscow). Supplement Series A: Membrane and Cell Biology.* 2010;4(3):262-271. <https://doi.org/10.1134/S1990747810030037>.
28. Salavej P, Spalteholz H, Arnhold J. Modification of amino acid residues in human serum albumin by myeloperoxidase. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(3):516-525. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.09.007>.
29. Vlasova II, Sokolov AV, Kostevich VA, et al. Myeloperoxidase-induced oxidation of albumin and ceruloplasmin: role of tyrosines. *Biochemistry (Moscow).* 2019;84(6):652-662. <https://doi.org/10.1134/S0006297919060087>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Вероника Евгеньевна Луценко — аспирант кафедры биофизики физического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. SPIN-код: 1647-2893. E-mail: nika.lutsenko@tut.by.

Дарья Владимировна Григорьева — канд. биол. наук, старший научный сотрудник НИЛ биофизики и биотехнологии кафедры биофизики физического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. <https://orcid.org/0000-0003-0210-5474>; SPIN-код: 2479-7785. E-mail: dargr@tut.by.

Ирина Владимировна Горудко — канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры биофизики физического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. SPIN-код: 8968-3125. E-mail: irinagorudko@gmail.com.

Сергей Николаевич Черенкевич — д-р биол. наук, профессор, академик НАН Беларуси, профессор кафедры биофизики физического факультета Белорусского государственного университета, Минск, Беларусь. SPIN-код: 6493-9551. E-mail: cherenkevich@bsu.by.

Николай Петрович Горбунов — аспирант, научный сотрудник отдела молекулярной генетики ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4636-0565>; SPIN-код: 6289-7281. E-mail: niko_laygo@mail.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 ФМБА», Москва. <https://orcid.org/0000-0002-1405-1322>; SPIN-код: 2726-2921. E-mail: hfa-2005@yandex.ru.

Veronika E. Lutsenko — PhD student, Department of Biophysics, Physics Faculty, Belarusian State University, Minsk, Belarus. SPIN-code: 1647-2893. E-mail: nika.lutsenko@tut.by.

Daria V. Grigorieva — PhD (Biology), Senior Researcher, Research Laboratory of Biophysics and Biotechnology, Department of Biophysics, Physics Faculty, Belarusian State University, Minsk, Belarus. <https://orcid.org/0000-0003-0210-5474>; SPIN-code: 2479-7785. E-mail: dargr@tut.by.

Irina V. Gorudko — PhD (Biology), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biophysics, Physics Faculty, Belarusian State University, Minsk, Belarus. SPIN-code: 8968-3125. E-mail: irinagorudko@gmail.com.

Sergey N. Cherenkevich — Doctor of Sciences (Biology), Professor, Academician of the NAS of Belarus, Professor of the Department of Biophysics, Physics Faculty, Belarusian State University, Minsk, Belarus. SPIN-code: 6493-9551. E-mail: cherenkevich@bsu.by.

Nikolay N. Gorbunov — PhD student, Research fellow of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4636-0565>; SPIN-code: 6289-7281. E-mail: niko_laygo@mail.ru.

Valeria A. Kostevich — PhD (Biology), Senior Researcher of the Department of Molecular Genetics, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; Research fellow of 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.

Олег Михайлович Панасенко — д-р биол. наук, профессор, заведующий отделом биофизики ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины ФМБА», Москва; старший научный сотрудник отдела медицинской физики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-5245-2285>; SPIN-код: 3035-6808. E-mail: o-panas@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 ФМБА», 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.

Oleg M. Panasenko — Doctor of Sciences (Biology), Professor, Head of Department of Biophysics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia; Senior Researcher of Department of Medical Physics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-5245-2285>; SPIN-code: 3035-6808. E-mail: o-panas@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, Russia; Senior Researcher of Department of Biophysics, Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia; 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.

✉ **Контактное лицо / Corresponding author**

Вероника Евгеньевна Луценко / Veronika E. Lutsenko
nika.lutsenko@tut.by

УДК 616.12-008, 616-72

<https://doi.org/10.17816/MAJ19273-80>

ОСОБЕННОСТИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.Р. Прудников

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Беларусь

Для цитирования: Прудников А.Р. Особенности атеросклеротического поражения коронарных и периферических артерий у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца // Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19. – № 2. – С. 73–80. <https://doi.org/10.17816/MAJ19273-80>

Поступила: 30.04.2019

Одобрена: 18.05.2019

Принята: 30.05.2019

Цель — определить особенности атеросклеротического поражения коронарных и периферических артерий у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца.

Материалы и методы. Исследованы пациенты мужского пола с верифицированными диагнозами: ишемическая болезнь сердца — стабильная стенокардия напряжения 2-го функционального класса; ишемическая болезнь сердца — инфаркт миокарда различной локализации и тяжести. Всем обследованным выполняли ультразвуковое исследование периферических артерий с оценкой стенки сосуда, комплекса интима-медиа и описанием атеросклеротических бляшек при их наличии.

Результаты. Установлено преобладание неконцентрических атеросклеротических бляшек 3-го типа согласно классификации Gray-Weal и Geroulakos в периферических артериях. Выявлено, что атеросклеротические бляшки в сонных артериях в сочетании с утолщением комплекса интима-медиа встречаются чаще в группе пациентов с инфарктом миокарда. Количество баллов по шкале Syntax score I, отражающее тяжесть атеросклеротического поражения в коронарных артериях, значимо не различалось в изучаемых группах. Отмечено наличие прямых корреляционных взаимосвязей средней силы ($p < 0,05$) между параметрами тяжести атеросклероза периферических артерий и баллами по шкале Syntax score I, а также количеством пораженных коронарных артерий в изучаемых группах.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи атеросклероза сонных и коронарных артерий, что определяет значимость использования ультразвукового исследования периферических артерий (в частности, брахиоцефальных) для оценки риска развития повторных острых коронарных событий.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование; ишемическая болезнь сердца; стабильная стенокардия напряжения; атеросклеротическая бляшка; инфаркт миокарда.

FEATURES OF ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF THE CORONARY AND PERIPHERAL ARTERIES AMONG PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

A.R. Prudnikov

Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Belarus

For citation: Prudnikov AR. Features of atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral arteries among patients with various forms of ischemic heart disease. *Medical Academic Journal*. 2019;19(2):73-80. <https://doi.org/10.17816/MAJ19273-80>

Received: April 30, 2019

Revised: May 18, 2019

Accepted: May 30, 2019

The aim of the article. To determine the features of atherosclerotic lesions of the coronary and peripheral arteries in patients with various forms of coronary heart disease.

Material and methods. Male patients with verified IHD diagnoses: stable angina pectoris of 2 FC and patients with myocardial infarction of different localization and severity were investigated. All of the examined patients were underwent ultrasound examination of peripheral arteries with assessment of vessel wall, intima-media complex and description of atherosclerotic plaques if they were presented in vessels.

Results. The predominance of non-concentric atherosclerotic plaques of type 3 according to the classification of Gray-Weal and Geroulakos in peripheral arteries is noted. It was found that atherosclerotic plaques in the carotid arteries, combined with the thickening of the intima-media complex were more common in the group of patients

Список сокращений

АСБ — атеросклеротическая бляшка; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КГ — контрольная группа; КИМ — комплекс интима-медиа; ОСА — общая сонная артерия; ССН — стабильная стенокардия напряжения; ТИМ — толщина комплекса интима-медиа; УЗИ — ультразвуковое исследование.

with myocardial infarction. The amount of Syntax score I points, reflecting the severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries, did not differ significantly in the studied groups. The presence of direct correlation relationships of average force ($p < 0,05$) between the parameters of peripheral artery atherosclerosis severity and Syntax score I points, as well as the number of affected coronary arteries in the study groups was noted.

Conclusion. The results indicate a close relationship between carotid and coronary atherosclerosis, which determines the importance of using ultrasound examination of peripheral arteries (in particular, brachiocephalic) to assess the risk of recurrent acute coronary events.

Keywords: ultrasound examination; coronary heart disease; stable stress angina; atherosclerotic plaque; myocardial infarction.

Введение

Атеросклероз по-прежнему является самой массовой и распространенной хронической патологией и основной причиной развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [1]. В течение последних десятилетий отмечается тенденция к увеличению доли тяжелых клинических форм атеросклероза, что заслуживает самого пристального внимания [2]. Так, по данным J.S. Berger et al. и исследования RAMISCA, при вовлеченности в атеросклеротический процесс нескольких сосудистых регионов увеличивается доля мультифокального поражения среди пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и повышается риск развития неблагоприятных коронарных событий [3, 4].

Для диагностики атеросклеротического поражения сосудов, выявления степени стенозирования просвета артерий и определения тактики дальнейшего лечения в качестве золотого стандарта применяют ангиографию [5]. Однако этот инвазивный метод исследования представляется незаменимым только при экстренной патологии, например, как необходимый этап для экстракции тромба из симптом-связанной артерии и ее последующего стентирования. Данный метод не позволяет определять наличие субклинического атеросклероза, который является не менее опасной патологией на фоне отсутствия в течение долгого времени клинической симптоматики поражения того или иного сосудистого региона [6].

Еще один метод диагностики атеросклероза — ультразвуковое исследование (УЗИ). При сопоставлении результатов УЗИ и аутопсийных данных после эндартерэктомии оказалось, что более 90 % субклинического поражения артерий, более 75 % гетерогенных бляшек и 80 % нестабильных изъязвленных и кальцинированных бляшек было достоверно определено с помощью УЗИ, что наряду с простотой применения и неинвазивностью делает этот метод вполне информативным для диагностики атеросклеротического поражения сосудов на всех стадиях развития патологического процесса и позволяет выявлять наличие субклинического мультифокального атеросклероза [7].

Цель — определить особенности атеросклеротического поражения коронарных и периферических артерий у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца.

Материалы и методы

Были проведены исследования пациентов мужского пола с верифицированными после коронарографии (с подсчетом баллов по шкале Syntax score I) и/или тредмил-теста диагнозами:

- ИБС: стабильная стенокардия напряжения 2-го функционального класса ($n = 52$);
- ИБС: инфаркт миокарда различной локализации и степени тяжести ($n = 23$).

Контрольную группу (КГ) составили 26 практически здоровых мужчин.

Клиническое обследование проводили на базе кардиологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» и клиники ВГМУ. Пациенты и лица КГ статистически значимо не различались ($p > 0,05$) по параметрам, представленным в табл. 1.

Не были включены в исследование пациенты моложе 30 и старше 70 лет и со следующей патологией: верифицированными онкологическими, гематологическими и воспалительными заболеваниями, острыми и прогрессирующими заболеваниями печени и почек, хронической венозной недостаточностью при наличии тромбозов и тромбофлебитов, заболеваниями щитовидной железы при наличии клинических проявлений, системными заболеваниями соединительной ткани, сердечной недостаточностью 3–4-го функционального класса, тяжелыми нарушениями ритма (атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени, синоатриальная блокада 2–3-й степени).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ВГМУ (протокол № 1 от 15.02.2017). Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Для УЗИ артерий были использованы ультразвуковые аппараты Vivid 3 Expert, Samsung X-300. Всем обследованным выполняли УЗИ общих сонных артерий, экстракраниальных от-

- признаки встречались статистически значимо чаще у пациентов с ИБС, чем в КГ ($p < 0,001$). Неконцентрические АСБ преобладали у 41,3 % мужчин с ИМ и у 43,7 % мужчин с ССН ($p < 0,05$), АСБ 3-го типа по классификации Gray-Weal и Geroulakos выявлена у 55,3 % мужчин с ИМ и у 68,9 % мужчин с ССН ($p < 0,05$). В 64,0 % изученных артерий в группе пациентов с ИМ и в 52,2 % в группе пациентов с ССН согласно классификации Sorensen отсутствовало тяжелое (2–3-й степеней) атеросклеротическое поражение ($p < 0,05$).
- У больных ИМ по сравнению с больными ССН значимо чаще встречались АСБ в сонных артериях (2,5 против 1,46; $p = 0,006$), а также утолщение КИМ в сочетании с АСБ в сонных артериях (3,52 против 2,34; $p = 0,011$). Суммарная площадь АСБ в сонных артериях была значимо выше у пациентов с ИМ, чем у пациентов в группе с ССН (0,61 против 0,41 см², $p = 0,045$). У мужчин с ИМ атеросклеротическое поражение периферических артерий встречалось значимо чаще, чем у мужчин в группе с ССН (30,7 против 15,3 % в группе пациентов с ССН, $p = 0,001$), что может приводить к формированию нестабильных АСБ и развитию неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
 - Тяжесть коронарного атеросклероза, рассчитанная по баллам шкалы Syntax score I, статистически значимо не различалась в изучаемых группах (8,5 — у мужчин с ИМ и 11 — у мужчин с ССН, $p > 0,05$). У мужчин с ИМ выявлено поражение коронарных артерий, преимущественно одного сосуда (более 60 % пациентов), тогда как в группе пациентов с ССН у 30,7 % пациентов гемодинамически значимое поражение коронарных артерий отсутствовало ($p > 0,05$).
 - Установлены прямые корреляционные взаимосвязи средней силы между параметрами тяжести атеросклероза периферических артерий и баллами по шкале Syntax score I (характеризующей тяжесть поражения коронарных сосудов в целом) и количеством пораженных коронарных артерий. Полученные результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи атеросклероза сонных артерий и коронарных артерий, что определяет важность использования УЗИ периферических артерий (в том числе брахиоцефальных) для оценки риска развития повторных острых коронарных событий.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Беларусь — на шестом месте по смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в мире [интернет]. — Thinktanks.by, 2017. [Belarus — na shestom meste po smertnosti ot serdechno-sosudistykh zabolevaniy v mire [cite 2017 May 21] (In Russ.)]. Доступно по: <https://thinktanks.by/publication/2017/05/21/belarus-na-shestom-meste-po-smertnosti-ot-serdechno-sosudistykh-zabolevaniy-v-mire.html>. Ссылка активна на 29.04.2019.
- Щупакова А.Н. Атеросклероз и хроническая абдоминальная ишемия [интернет]. — LAP Lambert Academic Publishing, 2016. [Shchupakova AN. Ateroskleroz i khronicheskaya abdominalnaya ishemiya. LAP Lambert Academic Publishing; 2016 [cite 2016 February 17]. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.lap-publishing.com>. Ссылка активна на 29.04.2019.
- Найден Т.В., Бартош-Зеленая С.Ю., Плавинский С.Л., Евсикова И.А. Предикторы изолированных и сочетанных атеросклеротических поражений на субклинической стадии у мужчин среднего возраста и их взаимосвязь с метаболическим синдромом // Артериальная гипертензия. — 2017. — Т. 23. — № 1. — С. 56–68. [Nayden TV, Bartosh-Zelenaya SYu, Plavinskiy SL, Evsikova IA. Predictors of subclinical isolated and combined atherosclerotic lesions in middle-aged men and its correlation with metabolic syndrome. *Arterial Hypertension*. 2017;23(1):56-68. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-1-56-68>.
- Morillas P, Quiles J, Cordero A, et al. Impact of clinical and subclinical peripheral arterial disease in mid-term prognosis of patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104(11):1494-1498. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.014>.
- Тагиева Н.П., Шахнович Р.М., Миронов В.М., Руда М.Я. Инвазивные методы выявления нестабильных атеросклеротических бляшек в коронарных артериях // Кардиология. — 2014. — Т. 54. — № 11. — С. 46–56. [Tagiyeva NR, Shakhnovich RM, Mironov VM, Ruda MYa. Invasive methods of detection of unstable atherosclerotic plaques in coronary arteries. *Cardiology*. 2014;54(11):46-56. (In Russ.)]
- Кузнецов В.А., Ярославская Е.И. Роль ультразвука в выявлении суррогатных маркеров атеросклероза // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2011. — № 1. — С. 98–104. [Kuznetsov VA, Yaroslavskaya EI. The ultrasound role in the atherosclerosis surrogate markers revealing. *Ultrasound & functional diagnostics*. 2011;(1):98-104. (In Russ.)]
- Кузнецов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. — М.: Видар-М, 2015. — 392 с. [Kuznetsov VP. *Osnovy ultrazvukovogo issledovaniya sosudov*. Moscow: Vidar-M; 2015. 392 p. (In Russ.)]
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей. — М., 2013. — 74 с. [Natsionalnyye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s zabolevaniyami arteriy nizhnikh konechnostey. Moscow; 2013. 74 p. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.chelsma.ru/files/misc/recommendations_lla.pdf. Ссылка активна на 15.04.2019.

9. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. — М., 2013. — 72 с. [Natsionalnyye rekomendatsii po vedeniyu patsiyentov s zabolevaniyami brakhiosefalnykh arteriy. Moscow; 2013. 72 p. (In Russ.)]. Доступно по: http://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf. Ссылка активна на 15.04.2018.
10. Schäberle W, Herwig B. *Ultrasonography in vascular diagnosis: a therapy-oriented textbook and atlas*. Springer Berlin Heidelberg; 2005. 356 p.
11. Щупакова А.Н., Литвяков А.М. Клиническая ультразвуковая диагностика. — Минск: Книжный дом, 2004. — 368 с. [Shchupakova AN, Litvyakov AM. *Klinicheskaya ultrazvukovaya diagnostika*. Minsk: Knizhnyj dom; 2004. 368 p. (In Russ.)]
12. Головина А.Е., Катамадзе Н.О., Бондарева Е.Б., и др. Роль ультразвуковой визуализации субклинического атеросклероза сонных артерий в прогнозировании сердечно-сосудистого риска в рамках первичной кардиоваскулярной профилактики // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2017. — № 1. — С. 5–16. [Golovina AE, Katamadze NO, Bondareva EB, et al. The role of ultrasound imaging of subclinical carotid atherosclerosis in predicting of cardiovascular risk in primary prevention of cardiovascular diseases. *Journal of atherosclerosis and dyslipidemias*. 2017;(1):5-16. (In Russ.)]
13. Прудников А.Р., Щупакова А.Н. Мультифокальный атеросклероз — один из главных факторов риска, ускоряющих развитие острых сердечно-сосудистых событий // *Медицинский академический журнал*. — 2018. — Т. 18. — № 2. — С. 29–42. [Prudnikov AR, Shchupakova AN. Multifocal atherosclerosis is one of the major risk factors that accelerates the development of acute cardiovascular events. *Med Akad Z*. 2018;18(2):29-42. (In Russ.)]
14. Балахонова Т.В., Трипотень М.И., Погорелова О.А. Ультразвуковые методы оценки толщины комплекса интима-медиа артериальной стенки // *SonoAce Ultrasound*. — 2010. — № 21. — С. 57–63. [Balakhonova TV, Tripoten MI, Pogorelova OA. *Ultrazvukovye metody otsenki tolshchiny kompleksa intima-media arterialnoy stenki*. *SonoAce Ultrasound*. 2010;(21):57-63. (In Russ.)]
15. Ершова А.И., Бойцов С.А., Драпкина О.М., Балахонова Т.В. Ультразвуковые маркеры доклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий в оценке сердечно-сосудистого риска // *Российский кардиологический журнал*. — 2018. — № 23. — С. 92–98. [Ershova AI, Boytsov SA, Drapkina OM, Balakhonova TV. *Ultrasound markers of premanifest atherosclerosis of carotid and femoral arteries in assessment of cardiovascular risk*. *Russian journal of cardiology*. 2018;(23):92-98. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-8-92-98>.
16. Генкель В.В., Салашенко А.О., Алексеева О.А., и др. Клинико-функциональные и биохимические характеристики пациентов с различными ультразвуковыми фенотипами каротидного атеросклероза // *Атеросклероз*. — 2017. — Т. 13. — № 1. — С. 11–18. [Genkel VV, Salashenko AO, Alekseyeva OA, et al. *Clinico-functional and biochemical characteristics of patients with different ultrasound phenotypes of carotid atherosclerosis*. *Atherosclerosis*. 2017;13(1):11-18. (In Russ.)]
17. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. — 2012. — № 1. — С. 12–16. [Barbarash OL, Kashtalap VV. *Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense?* *Complex issues of cardiovascular diseases*. 2012;(1):12-16. (In Russ.)]
18. Катамадзе Н.О., Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н. Диагностика субклинического атеросклероза как элемент современной стратегии стратификации сердечно-сосудистого риска // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2012. — Т. 11. — № 2. — С. 76–84. [Katamadze NO, Bershteyn LL, Grishkin YuN. *Subclinical atherosclerosis diagnostics as a component of a modern strategy for cardiovascular risk stratification*. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;11(2):76-84. (In Russ.)]

Сведения об авторе / Information about the author

Александр Русланович Прудников — аспирант кафедры внутренних болезней, магистр медицинских наук УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». <https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>. SPIN-код: 1384-3522. E-mail: prudnikov92@yandex.ru.

Alexander R. Prudnikov — Post-Graduate Student of the Internal Diseases Department of Vitebsk State Order of Friendship of Peoples Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus. <https://orcid.org/0000-0001-9458-0867>. SPIN-code: 1384-3522. E-mail: prudnikov92@yandex.ru.



ПАМЯТИ СЕРГЕЯ АЛЕКСАНДРОВИЧА КЕТЛИНСКОГО (1940–2019)

12 июня 2019 г. на 79-м году жизни после продолжительной болезни скончался член-корреспондент РАН, лауреат премии Правительства Российской Федерации, профессор, доктор биологических наук Сергей Александрович Кетлинский.

Сергей Александрович родился в Ленинграде в 1940 г. в семье писателей. В 1968 г. С.А. Кетлинский окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова и затем работал врачом скорой помощи. В 1968 г. поступил в ординатуру при Институте экспериментальной медицины. В лаборатории профессора В.П. Михайлова он становится идеологом нового направления исследований, посвященных ингибиторам клеточного деления — кейлонам. На эту тему он подготовил публикации в международных изданиях, доклады на европейских конгрессах, написал кандидатскую и докторскую диссертации, а также монографию «Кейлоны и регуляция деления клеток» (1984). Сергей Александрович заведовал лабораторией гистологии Института экспериментальной медицины, а с 1982 г. становится сотрудником Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов, где его научная деятельность была сосредоточена на молекулярных аспектах иммунологии, изучении медиаторов иммунитета — цитокинов.

В 1982 г. сотрудники лаборатории иммунофармакологии, возглавляемой С.А. Кетлинским, одними из первых в СССР и России начинают углубленно заниматься цитокинами и их рецепторами, участвуют в создании библиотеки кДНК из активированных мононуклеаров донорской крови, на основе которой создавались рекомбинантные цитокины не только для научно-исследовательских целей, но и в качестве лекарственных препаратов. Под руководством Сергея Александровича создавались отечественные диагностические тест-системы для количественного определения цитокинов с помощью иммуноферментного анализа, известные сегодня в России и за ее пределами.

В 1990 г. С.А. Кетлинскому было присвоено звание «профессор» по специальности «аллергология и иммунология». В этом же году он был назначен заместителем директора по научной работе Государственного научно-исследовательского института особо чистых биопрепаратов. В 2001 г. Сергей Александрович был приглашен правительством Японии в университет г. Канадзава для изучения роли хемокинов в патогенезе опухолей. Он внес большой вклад в формирование представлений об иммунопатогенезе ВИЧ-инфекции и создание отечественной вакцины против вируса иммунодефицита человека. В 2005 г. С.А. Кетлинскому

присвоено звание члена-корреспондента РАН. В 2006 г. за конструирование бактериальных продуцентов, организацию биотехнологического производства субстанций и препаратов на основе рекомбинантных цитокинов человека и внедрение медицинского препарата Беталейкин Сергей Александрович был отмечен премией Правительства Российской Федерации в области науки и техники. В 2008 г. С.А. Кетлинский был награжден дипломом Российского общества иммунологов за выдающиеся достижения в области иммунологии. С.А. Кетлинский — автор более 200 статей в российских и зарубежных журналах, 21 изобретения, 10 патентов, 6 монографий. Под его руководством были защищены 5 докторских и 10 кандидатских диссертаций. Книга Сергея Александровича «Эндогенные иммуномодуляторы» (1992) получила диплом РАМН и премию акад. Н.Ф. Гамалеи. За разработку иммуномодуляторов С.А. Кетлинский был награжден дипломами и медалями ВДНХ.

С.А. Кетлинский предложил программу изучения цитокинов и создания на их основе генно-инженерных лекарственных препаратов. В результате реализации программы создано производство рекомбинантных препаратов, сертифицированное по международным требованиям GMP, разработаны и внедрены в клиническую практику лекарственные средства для лечения социально значимых заболеваний. Широкий научный кругозор, блестящее знание современных тенденций развития исследований, концептуальный научный подход к развитию молекулярной иммунологии, научная принципиальность позволили С.А. Кетлинскому сформировать школу исследователей-единомышленников и достигнуть высоких научных результатов.

Ушел наш друг, очень хороший, чуткий и интеллигентный человек, жизненная позиция которого основывалась на принципах справедливости, ответственности, доброты и взаимопомощи. Таким мы и будем его помнить.

*Редакционная коллегия, редакционный совет журнала,
сотрудники Государственного научно-исследовательского института
особо чистых биопрепаратов*



ПАМЯТИ НИКОЛАЯ СЕРГЕЕВИЧА САПРОНОВА (1937–2019)

29 июня 2019 г. ушел из жизни крупный отечественный ученый-фармаколог доктор медицинских наук профессор заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент Российской академии наук Николай Сергеевич Сапронов.

Н.С. Сапронов родился 11 сентября 1937 г. во Владивостоке. В 1962 г. окончил Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт МЗ РСФСР и в соответствии с распределением в течение двух лет работал главным санитарным врачом одного из целинных районов Оренбургской области.

В 1964 г. Н.С. Сапронов был зачислен в академическую аспирантуру в отдел фармакологии Института экспериментальной медицины АМН СССР (в настоящее время — ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»), с которым связана вся его научная деятельность. После окончания аспирантуры и защиты кандидатской диссертации (1968) был оставлен для работы в отделе фармакологии в должности младшего научного сотрудника. В 1975 г. прошел по конкурсу на должность старшего научного сотрудника. В 1980 г. защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В 1985 г. был избран по конкурсу на должность руководителя лаборатории экспериментальной фармакологии в отделе фармакологии.

С 1990 г. Н.С. Сапронов утвержден в должности заместителя директора Института по научной работе, которую исполнял до 2009 г.

В 1992–2011 гг. в качестве руководителя отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова продолжал и творчески развивал научные идеи своего учителя — академика С.В. Аничкова, чье имя получил отдел. В 2009–2010 гг. Н.С. Сапронов исполнял обязанности директора Института экспериментальной медицины. С 2011 г. — он главный научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова.

В 1992 г. Н.С. Сапронову присвоено научное звание профессора по специальности «фармакология». За высокие достижения и вклад в развитие отечественной науки он удостоен почетного звания заслуженного деятеля науки Российской Федерации (1996). В 1999 г. Н.С. Сапронов избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук.

Н.С. Сапронов — крупный отечественный ученый, развивавший оригинальное направление исследований, которое дало важные теоретические и практические результаты. Работы Н.С. Сапронова в области нейрофармакологии и нейроэндокринологии, посвященные изысканиям новых нейропротекторных средств для фармакологической коррекции поражений нервной системы и заболеваний внутренних органов, в генезе которых ведущим является нейрогенный фактор, широко известны в нашей стране и далеко за ее пределами. Наиболее значительные достижения связаны с изучением роли моноаминергических структур головного мозга в регуляции эндокринных функций организма и гормональных факто-

ров в формировании высших функций мозга. Эти темы рассмотрены в его монографиях «Фармакология гипофизарно-надпочечниковой системы» (1998), «Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг» (2002), «Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и мозг» (2005), «Психонейроэндокринология» (2010), «Гонадолиберины» (2012), «Ментальные нарушения и гормоны» (2017). Николай Сергеевич стал инициатором создания в стране Российской ассоциации психонейроэндокринологов. Наряду с теоретическими изысканиями принимал непосредственное участие в прикладных фармакологических исследованиях, разрабатывая новые высокоэффективные препараты. Под его руководством созданы оригинальные препараты Крамизол, Таурефар, Тауритман и др.

По результатам экспериментально-клинических исследований Н.С. Сапронов опубликовал более 650 научных работ, в числе которых 18 монографий и книг, 25 патентов на новые лекарственные препараты и способы лечения различных заболеваний, подготовил более 200 зарубежных публикаций. Н.С. Сапронов многократно выступал с изложением полученных результатов на отечественных и зарубежных научных форумах самого различного уровня, достойно представляя отечественную науку.

Большое внимание в своей работе Н.С. Сапронов уделял подготовке научных кадров. При

его консультативном участии и под его научным руководством подготовлено 8 докторов и 23 кандидата наук.

Незаурядные организаторские способности и заслуженно высокий авторитет в коллективе позволяли Н.С. Сапронову успешно сочетать научную деятельность с общественной работой. Он являлся членом правления Российского и председателем Санкт-Петербургского научного общества фармакологов, членом Нью-Йоркской академии наук, президентом Российской ассоциации психонейроэндокринологов, членом ряда отечественных и международных научных обществ, членом межведомственного научного совета «Фармакология и фармация», председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций в ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», членом редколлегии и редакционных советов ряда научных журналов («Медицинский академический журнал», «Экспериментальная и клиническая фармакология», «Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии», «Психонейрофармакология и биологическая наркологию» и др.).

Уход из жизни Николая Сергеевича — большая утрата для российской науки, родных и близких, друзей и коллег.

Выражаем искреннее соболезнование родным и близким, коллегам и сотрудникам Николая Сергеевича Сапронова.

*Редакционная коллегия и редакционный совет журнала,
сотрудники отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»,
правление Санкт-Петербургского фармакологического общества*

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/>).

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.

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 требо-

вания 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. рубризатор 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 «Медицинский академический журнал», а также размещение ее 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 Require-

ments 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 (приставленном списке литературы) каждый источник следует 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), иероглифами 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 ТРАНСЛИТЕРА-

ЦИЮ 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. [Shetakova 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 (перевод 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: epide-

miologicheskaya 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*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

• Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*. 2nd 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*. 2nd 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 5th 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 5th 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. Prognozirovanie 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 подрисуночной

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 возвраща-

ется 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 редакторских 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. Иногородным 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.

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