

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научно-теоретический журнал. Выходит один раз в два месяца. Основан в 1946 г.

Входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК
Учредитель — Российская академия медицинских наук

Главный редактор И.И. ДЕДОВ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Э.К. АЙЛАМАЗЯН, А.И. АРЧАКОВ, Л.И. АФТАНАС, А.А. БАРАНОВ, В.В. БЕРЕГОВЫХ (зам. гл. редактора), Л.А. БОКЕРИЯ, Н.Н. ВОЛОДИН, Н.Ф. ГЕРАСИМЕНКО, Е.К. ГИНТЕР, П.В. ГЛЫБОЧКО, Е.З. ГОЛУХОВА, В.В. ЗВЕРЕВ, Р.С. КАРПОВ, С.И. КОЛЕСНИКОВ, В.В. КУХАРЧУК, Г.А. МЕЛЬНИЧЕНКО, Н.А. МУХИН, Е.Л. НАСОНОВ, Г.Г. ОНИЩЕНКО, В.И. ПЕТРОВ, В.И. ПОКРОВСКИЙ, В.П. ПУЗЫРЁВ, В.Г. САВЧЕНКО, В.И. СЕРГИЕНКО, Г.А. СОФРОНОВ, В.И. СТАРОДУБОВ, Г.Т. СУХИХ, В.А. ТУТЕЛЬЯН (зам. гл. редактора), И.Б. УШАКОВ, Р.М. ХАИТОВ, Е.И. ЧАЗОВ, В.П. ЧЕХОНИН, В.И. ЧИССОВ, Е.В. ШЛЯХТО

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР: А.А. КУБАНОВ

2016/том 71/№ 1

Журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 16.09.1992 г. Регистрационный номер 01574.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Воспроизведение или использование другим способом любой части издания без согласия редакции является незаконным и влечет за собой ответственность, установленную действующим законодательством РФ

Тираж 1000 экз. Подписные индексы: в агентстве Роспечать — 71488, в агентстве «Пресса России» — 38814

Издательство «ПедиатрЪ»: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62, тел./факс: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

ООО «ХОМОПРИНТ»: 117623, Москва, ул. Типографская, д. 10

THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

Published bimonthly. Founded in 1946.

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)
Founder — The Russian Academy of Medical Sciences

Editor-in-chief I.I. Dedov

EDITORIAL BOARD:

E.K. AILAMAZYAN, A.I. ARCHAKOV, L.I. AFTANAS, A.A. BARANOV, V.V. BEREGOVYKH (deputy editors-in-chief),
L.A. BOKERIYA, N.N. VOLODIN, N.F. GERASIMENKO, E.K. GINTHER, P.V. GLYBOCHKO, L.Z. GOLUKHOVA,
V.V. ZVEREV, R.S. KARPOV, S.I. KOLESNIKOV, V.V. KUKHARCHUK, G.A. MELNICHENKO, N.A. MUKHIN,
E.L. NASONOV, I.I. ONISHCHENKO, V.I. PETROV, V.I. POKROVSKII, V.P. PUZYREV, V.G. SAVCHENKO,
V.I. SERGIENKO, G.A. SOFRONOV, V.I. STARODUBOV, G.T. SUKHIKH, V.A. TUTELYAN (deputy editors-in-chief),
I.B. USHAKOV, R.M. KHAITOV, E.I. CHAZOV, V.P. CHEKHONIN, V.I. CHISSOV, E.V. SHLYAKHTO

RESEARCH EDITOR: A.A. KUBANOV

2016/ 71 (1)

Mass media registration certificate dated September, 16, 1992. Series № 01574 Federal service for surveillance over non-violation
of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.
No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher. While reprinting publications one must make reference
to the journal «Annals Of The Russian Academy Of Medical Sciences»

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue «Rospechat» 71488

Publisher «PEDIATR»: 2/62, Lomonosov avenue, Moscow, 119991, tel./fax: +7 (499) 132-30-43, <http://vestnikramn.spr-journal.ru>
e-mail: vestnikramn@nczd.ru

Printed in the printing office «KHOMOPRINT», 10, Tipografskaya st., Moscow, 117623

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИНФЕКЦИОННЫХ
БОЛЕЗНЕЙ****INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES**

А.А. Калошин, Е.И. Леонова, А.В. Солдатенкова, Н.А. Михайлова Исследование протективных свойств рекомбинантного комплекса белка F наружной мембраны и анатоксина *Pseudomonas aeruginosa*

5 *A.A. Kaloshin, E.I. Leonova, A.V. Soldatenkova, N.A. Mihailova* Assessment of Protective Properties of the Recombinant Complex of the Outer Membrane Protein F and the Toxoid of *Pseudomonas aeruginosa*

Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, М.А. Рашидова, Л.Ф. Шолохов, Л.А. Гребёнкина, О.А. Вантеева Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита

11 *L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, M.A. Rashidova, L.F. Sholokhov, L.A. Grebenkina, O.A. Vanteeva* Lipid Peroxidation State in Women of Reproductive Age with Acute Form of Viral Hepatitis

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЛОГИИ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ****CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR SURGERY:
CURRENT ISSUES**

О.С. Левченкова, В.Е. Новиков Возможности фармакологического preconditionирования

16 *O.S. Levchenkova, V.E. Novikov* Possibilities of Pharmacological Preconditioning

Л.Н. Маслов, С.Ю. Цибульников, А.В. Мухомедзянов, А.С. Семенов, А.В. Цепоккина, М.В. Хуторная, А.Г. Кутихин, И.Ф. Нам Посткондиционирование сердца: анализ экспериментальных и клинических данных

25 *L.N. Maslov, S.Yu. Tsibu'nikov, A.V. Mukhomedzyanov, A.S. Sementsov, A.V. Tsepokina, M.V. Khutornaya, A.G. Kutikhin, I.F. Nam* Postconditioning the Heart: Analysis of Experimental and Clinical Data

В.А. Бывальцев, Е.Г. Белых, И.А. Степанов Выбор способа лечения церебральных аневризм различных локализаций в условиях развития современных эндоваскулярных технологий: метаанализ

31 *V.A. Byval'tsev, E.G. Belykh, I.A. Stepanov* The Choice of the Treatment Method for Cerebral Aneurysms of Different Locations in the Era of Advanced Endovascular Technologies: A Meta-Analysis

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ НЕВРОЛОГИИ
И НЕЙРОХИРУРГИИ****NEUROLOGY AND NEUROSURGERY:
CURRENT ISSUES**

Л.В. Поскотинова, Е.В. Кривоногова, Н.М. Хасанова, М.Н. Красникова Возможность прогноза моторных и когнитивных нарушений по данным межполушарной асимметрии когнитивного вызванного потенциала P300 и симптомокомплекса при болезни Паркинсона

41 *L.V. Poskotinova, E.V. Krivonogova, N.M. Khasanova, M.N. Krasnikova* The Predictability of Motor and Cognitive Impairment According to Brain Asymmetry of Cognitive Evoked Potentials P300 and Features of Symptom Complex in Patients with Parkinson's Disease

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПАТОФИЗИОЛОГИИ****PATHOPHYSIOLOGY:
CURRENT ISSUES**

В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий Нестабильность конформации белка — общий компонент патогенеза болезней человека

46 *V.N. Sakharov, P.F. Litvitskiy* Disorders of Protein Conformation as a Typical Component of Various Human Disease Pathogenesis

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ****PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES**

А.В. Грибанов, Ю.С. Джос Половые различия спектральных характеристик фоновой ЭЭГ у детей младшего школьного возраста

52 *A.V. Gribanov, Y.S. Dzhos* Sex Differences of Spectral Characteristics of Baseline EEG in Primary School-Aged Children

- Д.Ю. Овсянников, Е.В. Степанова, М.А. Беляшова, Е.А. Дегтярёва* Синдром Жёна: описание серии наблюдений **61** *D.Yu. Ovsyannikov, E.V. Stepanova, M.A. Belyashova, E.A. Degtyareva* Jeune Syndrome: Case Series Report
- М.А. Сновская, Л.С. Намазова-Баранова, Е.Л. Семикина, С.Г. Макарова, О.В. Кожевникова, А.С. Батырова, А.А. Марушина* Возрастная эпидемиология распространенности антительного ответа у детей с пищевой аллергией **68** *M.A. Snovskaya, L.S. Namazova-Baranova, E.L. Semikina, S.G. Makarova, O.V. Kozhevnikova, A.S. Batyrova, A.A. Marushina* Age-specific Epidemiology of the Antibody Response Prevalence in Children with Food Allergy

СОСТОЯНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ

STATUS OF MEDICAL SCIENCE

- М.В. Зуева* Фундаментальные науки и фундаментальная медицина **77** *M.V. Zueva* Fundamental Sciences and Fundamental Medicine

ЮБИЛЕИ

ANNIVERSARIES, CONGRATULATIONS

Иван Иванович Дедов

Давид Георгиевич Заридзе

Наталья Валентиновна Полунина

Михаил Федосович Савченков

84 *Ivan Ivanovich Dedov*

86 *David Georgievich Zaridze*

88 *Natal'ya Valentinovna Polunina*

90 *Mikhail Fedosovich Savchenkov*

DOI: 10.15690/vramn584

А.А. Калошин, Е.И. Леонова, А.В. Солдатенкова, Н.А. Михайлова

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Российская Федерация

Исследование протективных свойств рекомбинантного комплекса белка F наружной мембраны и анатоксина *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa вызывает осложнения после ожогов, травм и хирургических вмешательств, являясь одной из основных причин нозокомиальных инфекций. Этот патоген обладает высокой резистентностью к большинству антибактериальных средств, поэтому иммунопрофилактика рассматривается как один из приоритетных подходов для борьбы с синегнойной инфекцией. **Цель исследования:** изучить защитные свойства рекомбинантного комплекса белка F наружной мембраны (OprF) и атоксической формы экзотоксина A (анатоксина) от экспериментальной синегнойной инфекции. **Методы.** Рекомбинантные белки, содержащие дополнительную шести-гистидиновую последовательность, синтезировали в клетках *Escherichia coli* с помощью изопропил-β-D-тиогалактопиранозидом и очищали методом аффинной хроматографии с использованием Ni-сефарозы. Внутривнутрибрюшинно иммунизировали мышей препаратами рекомбинантных белков. В качестве адьюванта использовали гидроксид алюминия. Экспериментальное заражение осуществляли внутривнутрибрюшинным введением живой вирулентной культуры *P. aeruginosa* штамма PA103. **Результаты.** При двукратной иммунизации мышей комплексом, содержащим 25 мкг OprF и 50 мкг анатоксина, выявлен наилучший протективный эффект (индекс эффективности защитных свойств в этом случае составил 4,0). Индексы эффективности для рекомбинантных белков, вводимых двукратно в тех же дозах по отдельности, соответствовали 2,0 для OprF и 2,3 для анатоксина и не увеличивались после трехкратной иммунизации животных. Уменьшение в два раза доз (12,5 мкг OprF и 25 мкг анатоксина) при трехкратном введении способствовало увеличению выживаемости мышей, иммунизированных отдельными белками (индексы эффективности — 3 для OprF и 3,5 для анатоксина), однако при введении комплекса белков в тех же дозах индекс эффективности не увеличился и составил 2,8. **Заключение.** Показано, что максимальный протективный эффект формируется в короткие сроки при использовании комплексной иммунизации двумя рекомбинантными белками OprF и анатоксином в дозах 25 и 50 мкг.

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, белок F наружной мембраны, экзотоксин A, анатоксин.

(Для цитирования: Калошин А.А., Леонова Е.И., Солдатенкова А.В., Михайлова Н.А. Исследование протективных свойств рекомбинантного комплекса белка F наружной мембраны и анатоксина *Pseudomonas aeruginosa*. Вестник РАМН. 2016;71(1):5–10. doi: 10.15690/vramn584)

A.A. Kaloshin, E.I. Leonova, A.V. Soldatenkova, N.A. Mihailova

Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Assessment of Protective Properties of the Recombinant Complex of the Outer Membrane Protein F and the Toxoid of *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa induces the complications after burns, injuries, surgical interventions and appears to be one of the main causative agents of nosocomial infections. This pathogen has the high resistance to the antibacterial preparations, therefore the immunoprophylaxis is considered as one of the major approaches to reduce *Pseudomonas* infection. **Objective:** The aim of our investigation is to study the protective properties of the recombinant complex of the outer membrane protein F (OprF) and a non-toxic variant of the exotoxin A (toxoid) against *Pseudomonas* infection.

Methods: The recombinant proteins which contained the additional histidine residues were synthesized into *Escherichia coli* with isopropyl-β-D-thiogalactopyranoside (IPTG). The recombinant proteins were purified by affinity chromatography on Ni-Sepharose. The preparations of recombinant proteins were injected intraperitoneally into the mice. Aluminum hydroxide was used as an adjuvant. For an experimental infection in mice, animals were challenged intraperitoneally by a live virulent culture of *P. aeruginosa* (PA-103 strain). **Results:** The best protective effect for the complex containing 25 μg OprF and 50 μg toxoid was identified when we used the double immunization of mice (Index of efficiency of the protective properties in this case was 4.0). Indexes of efficiency of separated recombinant proteins which were injected twice in the same doses were 2.0 for OprF and 2.3 for toxoid. The triple immunization of animals was inefficient for separated recombinant proteins in the same doses. The injection of doses which were lowered twice (12.5 μg for OprF and 25 μg for toxoid) resulted in increased survival of mice immunized by individual proteins (indexes of efficiency: 3 for OprF and 3.5 for toxoid). However when we administered to the complex of proteins with the same doses Index of efficiency was 2.8. **Conclusion:** It was shown that the maximum protective effect in a short time is achieved by the combination of double immunization and the mixture of the recombinant proteins OprF and the 25 and 50 μg doses of recombinant toxoid.

Key words: *Pseudomonas aeruginosa*, outer membrane protein F (OprF), exotoxin A, toxoid.

(For citation: Kaloshin AA, Leonova EI, Soldatenkova AV, Mihailova NA. Assessment Protective Properties of the Recombinant Complex of the Outer Membrane Protein F and the Toxoid of *Pseudomonas aeruginosa*. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(1):5–10. doi: 10.15690/vramn584)

Обоснование

Условно-патогенный микроорганизм *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) является одной из основных причин нозокомиальных инфекций. Этот патоген часто вызывает осложнения после ожогов, травм и хирургических вмешательств. Особенностью *P. aeruginosa* является высокая резистентность практически всех штаммов к большинству применяемых в клинике антибиотиков, что обуславливает трудность терапии синегнойной инфекции в условиях стационара [1–3]. Иммунопрофилактика может рассматриваться как один из приоритетных подходов для эрадикации возбудителя.

В Советском Союзе разработкой вакцин против синегнойной инфекции занимались с середины прошлого века. При этом использовали как инактивированные цельные культуры [4], так и компоненты бактериальных клеток [5]. Эти вакцины не были разрешены для использования в клинике, поскольку содержали массу токсических компонентов. Для устранения нежелательных побочных эффектов в дальнейшем проводились исследования по созданию препаратов, содержащих выделенные и очищенные протективные белки наружной мембраны [6, 7]. Однако процесс получения очищенных белков трудоемок и сложен. Преодолеть классические технологические трудности позволяет использование генно-инженерных технологий.

В лаборатории протективных антигенов ФГБУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» получена и исследована рекомбинантная форма белка F наружной мембраны (OrgF) *P. aeruginosa*. Этот консервативный и иммуногенный белок, участвующий в формировании пор, является чрезвычайно важным для жизнедеятельности бактерии [8]. Показано, что рекомбинантный белок OrgF обладает антигенными свойствами и защищает мышей от экспериментальной синегнойной инфекции, вызываемой нетоксигенным штаммом [9].

Одним из наиболее значимых факторов патогенности синегнойной палочки является экзотоксин А, блокирующий синтез белков в клетках млекопитающих. Именно поэтому для эффективной иммунологической защиты организма от *P. aeruginosa*, кроме присутствия антител, связывающихся с поверхностными антигенами микроорганизма, важно достаточное содержание антител для нейтрализации молекул токсина, продуцируемого бактериями [10].

Нами были получены рекомбинантные формы экзотоксина А *P. aeruginosa* и выявлено, что атоксическая форма (анатоксин) защищала мышей от введения летальных доз функционального рекомбинантного экзотоксина А *P. aeruginosa* [11].

Результаты испытаний протективных свойств рекомбинантных OrgF и анатоксина позволили приступить к исследованию их комплексного применения с целью защиты от штамма синегнойной палочки, секретирующего экзотоксин А.

Цель исследования: оценить результаты комплексного применения рекомбинантных OrgF и анатоксина с целью защиты от штамма синегнойной палочки, секретирующего экзотоксин А.

Методы

Дизайн исследования

Проведено экспериментальное контролируемое проспективное исследование с целью получения и очистки

рекомбинантных белков, оценки их защитных свойств по отдельности и в комплексе при двукратной и трехкратной иммунизации.

Условия проведения

Исследования проводились в лаборатории протективных антигенов и клинике лабораторных животных ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова».

Продолжительность исследования

Исследования проводились с февраля 2014 по май 2015 г.

Методы регистрации исходов

Синтез рекомбинантных белков проводили путем индукции экспрессии с помощью изопропил-β-D-тиогалактопиранозид (ИПТГ). Очистку рекомбинантного белка осуществляли методом аффинной хроматографии с использованием Ni-сефарозы (Amersham, США) в 8 М буферном растворе мочевины. Биомассу, содержащую рекомбинантный белок, денатурировали в растворе следующего состава: 8 М мочевина; 0,1 М NaH₂PO₄; 0,01 М Трис; pH 8,0. Денатурацию осуществляли в течение ночи при комнатной температуре в шейкере (Ecotron, Швейцария) с частотой вращения 120–160 об/мин. Затем с целью удаления нерастворившихся компонентов клеток полученный лизат дважды центрифугировали со скоростью 16 000 g при комнатной температуре в течение 20–30 мин. Лизат переносили в колбу, добавляли к нему суспензию Ni-сефарозы и инкубировали 2 ч при комнатной температуре в шейкере с легким покачиванием (40 об/мин). Полученную суспензию пропускали через колонку (Bio-Rad, США). С использованием хроматографической системы Biologic LP (Bio-Rad) проводили отмывку сорбента со связавшимся белком. Использовали тот же буфер, который применяли при растворении биомассы, но с pH 6,3, а затем с pH 5,9. Элюцию проводили аналогичным буферным раствором с pH 4,5.

Для перевода белков в нативное состояние использовали ступенчатый диализ против физиологического раствора, содержащего 6, 4, 2 и 1 М мочевину. На конечном этапе диализ проводили против физиологического раствора без мочевины. Содержание белков определяли при длине волны 280 нм в спектрофотометре Genesys 6 (Thermo Scientific, США). При расчете концентрации рекомбинантных белков использовали следующие коэффициенты экстинкции: 0,7 для OrgF и 0,73 для анатоксина, вычисленные в программе OMIGA 2.0 software (<http://www.highbeam.com/doc/1G1-61963309.html>). Анализ белковых продуктов проводили в приборе для капиллярного электрофореза QIAxcel Advanced (QIAGEN, Германия).

Рекомбинантные белки для иммунизации животных разводили в физиологическом растворе, добавляли гель гидроксида алюминия в соотношении 1 мг Al(OH)₃ на 1 мг белка и проводили сорбцию в течение 12 ч при температуре 4 °С. Препараты в объеме 0,5 мл вводили внутривентриально мышам массой 16–18 г. При индукции экспериментальной инфекции через 2 нед после последней иммунизации животных заражали внутривентриально живой вирулентной культурой *P. aeruginosa* штамма PA-103 в объеме 0,5 мл. Подсчет погибших животных проводили в течение 7 дней.

Этическая экспертиза

Все работы с животными проводили в соответствии с положениями «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Статистический анализ

ЛД₅₀ вычисляли по формуле Кербера в модификации Ашмарина–Воробьева:

$$ЛД_{50} = IgA - Ig4 (B_1 / C_1 + B_2 / C_2 + B_3 / C_3) - 0,5,$$

где А — максимальная инфекционная доза в опыте, В — количество животных, павших в группе, С — первоначальное количество животных в группе.

Стандартную ошибку ЛД₅₀ (СЛД₅₀) вычисляли по следующей формуле:

$$СЛД_{50} = (ЛД_{84} - ЛД_{16}) : \Delta (2 \times N),$$

где N — количество животных в группе. ЛД₈₄ и ЛД₁₆ рассчитывали с использованием пробит-анализа [12].

Результаты

Рекомбинантные белки ОргF (Мг 38,9 кДа) и анатоксин (Мг 65,8 кДа) получены в очищенном виде в результа-

те аффинной хроматографии в колонках с никельактивированным сорбентом (рис.). На первом этапе очищенные рекомбинантные белки использовали для двукратной иммунизации мышей. Четырем группам животных вводили рекомбинантные белки по отдельности в дозах 25 или 50 мкг. Мыши пятой группы получали смесь двух белков: 25 мкг рекомбинантного ОргF и 50 мкг рекомбинантного анатоксина. Интервал между иммунизациями составлял 2 нед. После курса иммунизации животным вводили от 12,5 до 200 млн микробных клеток (мк) живой культуры *P. aeruginosa*. Животных контрольной группы (мыши той же партии, которым вводили физиологический раствор хлорида натрия) заражали дозами от 6,25 до 100 млн мк. ЛД₅₀ для группы интактных мышей составила 19 млн мк. В группе животных, иммунизированных рекомбинантным ОргF в дозе 25 мкг, ЛД₅₀ составила 37,9 млн мк; для животных, иммунизированных рекомбинантным анатоксином в дозе 50 мкг, это значение соответствовало

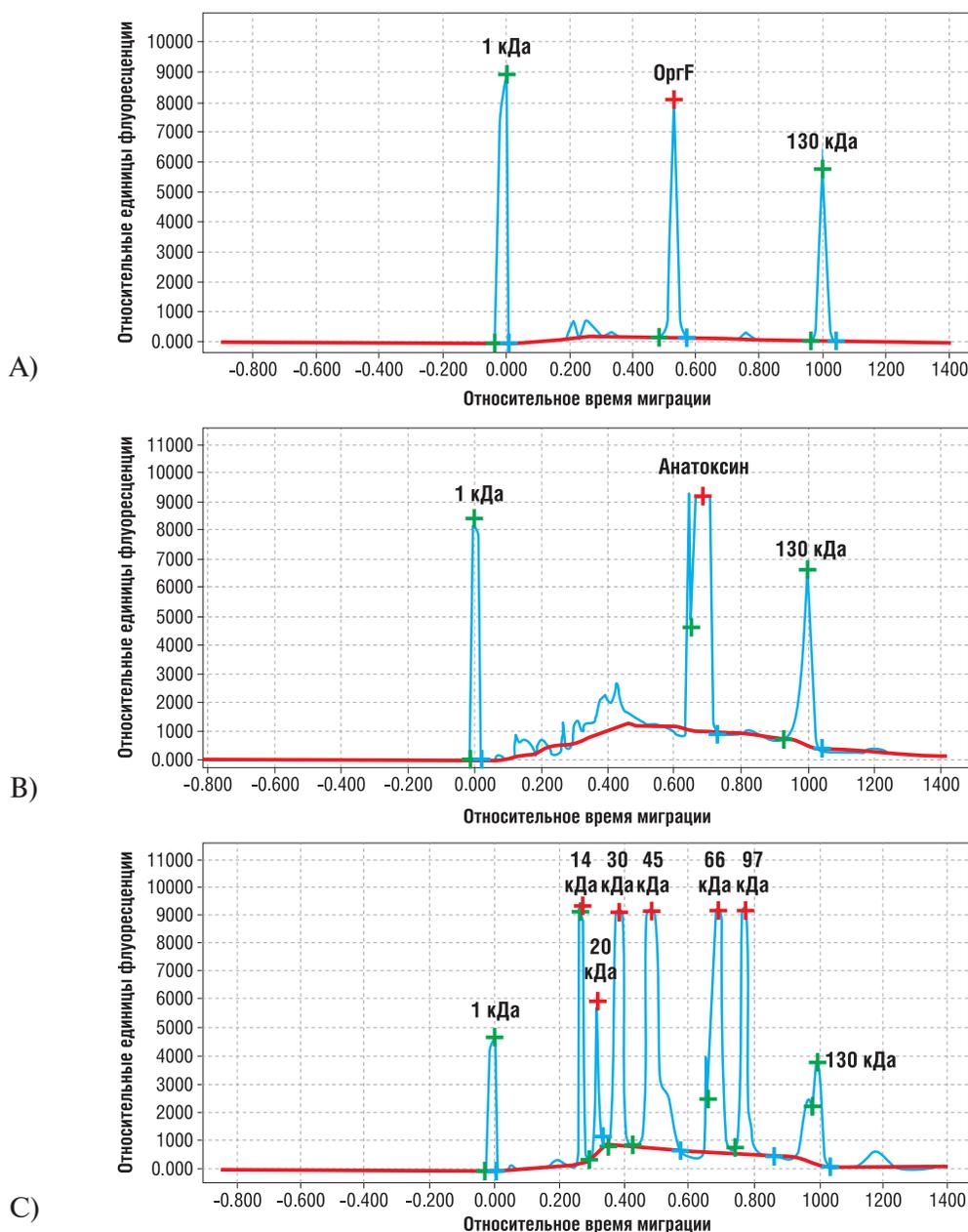


Рис. Анализ белковых продуктов, полученных в результате очистки рекомбинантных белков ОргF (А) и анатоксина (В); С — весовой белковый маркер

Примечание. Отмечены размеры фрагментов весового белкового маркера в капилляре С: 14, 20, 30, 45, 66 и 97 кДа. В каждом капилляре присутствовал туннельный маркер: два фрагмента размерами 1 и 130 кДа.

Таблица 1. Защитные свойства рекомбинантных ОргF и анатоксина при двукратной иммунизации

Вводимые препараты (доза)	Доза заражения, млн мк	Количество мышей павших/выживших, п	ЛД ₅₀ ±SЛД ₅₀ , млн мк	ИЭ
ОргF — 25 мкг, гидроксид алюминия — 25 мкг	200	10/0	37,9±11,3	2,0
	50	5/5		
	12,5	2/8		
ОргF — 50 мкг, гидроксид алюминия — 50 мкг	200	10/0	33±10,1	1,7
	50	6/4		
	12,5	2/8		
Анатоксин — 25 мкг, гидроксид алюминия — 25 мкг	200	10/0	28,7±8,4	1,5
	50	9/1		
	12,5	5/5		
Анатоксин — 50 мкг, гидроксид алюминия — 50 мкг	200	9/1	41,8±10,6	2,3
	50	5/5		
	12,5	2/8		
ОргF — 25 мкг, анатоксин — 50 мкг, гидроксид алюминия — 75 мкг	200	6/4	75,8±22,1	4,0
	50	4/6		
	12,5	2/8		
Контроль (физ. р-р)	100	9/1	19±5,0	-
	25	6/4		
	6,25	2/8		

Примечание. ИЭ — индекс эффективности.

41,8 млн мк. Использование рекомбинантного ОргF в дозе 50 мкг не выявило преимуществ (ЛД₅₀ 33 млн мк). Иммунизация животных 25 мкг рекомбинантного анатоксина оказалась недостаточно эффективной (ЛД₅₀ 28,7 млн мк). Наилучший результат (ЛД₅₀ 75,8 млн мк) выявлен при комплексной иммунизации обоими рекомбинантными белками (табл. 1).

Далее была проведена трехкратная иммунизация трех групп мышей: рекомбинантным ОргF в дозе 25 мкг,

рекомбинантным анатоксином в дозе 50 мкг и их комплексом, содержащим те же дозы активных компонентов. Как оказалось, данная иммунизационная схема не была эффективной во всех вариантах. Значения ЛД₅₀ для животных иммунизированных групп составили 27,4 млн мк для рекомбинантного ОргF, 32,2 млн мк для рекомбинантного анатоксина и 28,7 млн мк для комплекса. ЛД₅₀ в контрольной группе составила 19 млн мк (табл. 2).

Таблица 2. Защитные свойства рекомбинантных ОргF и анатоксина при трехкратной иммунизации

Вводимые препараты (доза)	Доза заражения, млн мк	Количество мышей павших/выживших, п	ЛД ₅₀ ±SЛД ₅₀ , млн мк	ИЭ
ОргF — 25 мкг, гидроксид алюминия — 25 мкг	200	10/0	27,4±6,6	1,4
	50	11/4		
	12,5	2/8		
Анатоксин — 50 мкг, гидроксид алюминия — 50 мкг	200	10/0	32,2±10,1	1,7
	50	5/7		
	12,5	4/6		
ОргF — 25 мкг, анатоксин — 50 мкг, гидроксид алюминия — 75 мкг	200	10/0	28,7±7,6	1,5
	50	9/6		
	12,5	3/7		
Контроль (физ. р-р)	100	10/0	19±5,0	-
	25	7/3		
	6,25	0/10		

Примечание. ИЭ — индекс эффективности.

Таблица 3. Защитные свойства рекомбинантных ОргF и анатоксина с уменьшенными дозами при трехкратной иммунизации

Вводимые препараты (доза)	Доза заражения, млн мк	Количество мышей павших/выживших, п	ЛД ₅₀ ± SЛД ₅₀ , млн мк	ИЭ
ОргF — 12,5 мкг, гидроксид алюминия — 12,5 мкг	200	10/0	57,4 ± 11,7	3
	50	4/6		
	12,5	0/10		
Анатоксин — 25 мкг, гидроксид алюминия — 25 мкг	200	1/9	66 ± 13,7	3,5
	50	4/6		
	12,5	0/10		
ОргF — 12,5 мкг, анатоксин — 25 мкг, гидроксид алюминия — 37,5 мкг	200	12/1	57,4 ± 12,4	2,8
	50	5/8		
	12,5	2/11		
Контроль (физ. р-р)	100	10/0	19 ± 5,0	-
	25	6/4		
	6,25	1/9		

Примечание. ИЭ — индекс эффективности.

На последнем этапе проведена трехкратная иммунизация животных с использованием уменьшенных доз рекомбинантных белков. Для этого мышам первой группы вводили 12,5 мкг рекомбинантного ОргF, мышам второй группы — 25 мкг рекомбинантного анатоксина, третьей группы — 12,5 мкг ОргF и 25 мкг анатоксина. При данной схеме выявлено существенное увеличение выживаемости мышей, иммунизированных отдельными рекомбинантными белками: в группе иммунизированных рекомбинантным ОргF ЛД₅₀ составляла 57,4 млн мк, а для животных, иммунизированных рекомбинантным анатоксином, — 66 млн мк. При этом иммунизация двумя белками одновременно по данной схеме не способствовала увеличению защитных свойств (ЛД₅₀ 57,4 млн мк; табл. 3).

Обсуждение

Ранее показано, что рекомбинантный ОргF обладал защитными свойствами от экспериментальной инфекции, вызываемой живой вирулентной культурой *P. aeruginosa* штамма PA-170015, не секретирующего экзотоксин А [4], а рекомбинантный анатоксин — от рекомбинантного функционального экзотоксина А [7]. Оптимальные иммунизирующие дозы на одно животное (при двукратном введении) составляли 25 мкг ОргF и 50 мкг для анатоксина, поэтому их использовали при получении комплексного препарата.

В проведенных экспериментах оба рекомбинантных белка проявили защитные свойства от *P. aeruginosa* штамма PA-103, обладающего высоким уровнем синтеза экзотоксинов. Кроме того, подтверждены оптимальные дозы применяемых белков при двукратной иммунизации. Индексы эффективности (ИЭ) защитных свойств (отношение ЛД₅₀ для иммунизированных мышей к ЛД₅₀ в контрольной группе) составили 2,0 для 25 мкг рекомбинантного ОргF и 2,3 для 50 мкг рекомбинантного анатоксина. При комплексной иммунизации обоими рекомбинантными белками ИЭ увеличивался до 4,0 (см. табл. 1).

С целью повышения защитных свойств рекомбинантных белков была апробирована схема трехкратной иммунизации. Однако при использовании ранее подобранных доз, оптимальных для двукратной иммунизации, эта прививочная схема не проявила положительного эффекта.

ИЭ протективных свойств составили 1,4 для ОргF, 1,7 для анатоксина и 1,5 для комплекса (см. табл. 2). Вполне вероятно, что дополнительное введение антигенов приводило к иммунодепрессии, поэтому следующим шагом при оптимизации иммунизационных схем стало использование уменьшенных доз рекомбинантных белков при трехкратном введении. Такая схема приводила к существенному увеличению защитных свойств при иммунизации мышей отдельными белками (ИЭ для ОргF — 3, ИЭ для анатоксина — 3,5). В то же время комплекс двух белков не показал преимуществ. ИЭ в этой группе составил 2,8 (см. табл. 3).

Заключение

На основании экспериментальных данных подтверждена эффективность использования комплексной иммунизации двумя рекомбинантными белками, которые способны вызывать иммунные реакции как к поверхностным антигенам микроорганизма, так и к одному из самых серьезных факторов патогенности возбудителя — экзотоксину А. Однако данный факт установлен только при двукратной схеме иммунизации мышей в дозах введения ОргF 25 мкг и анатоксина 50 мкг. Возможно, что при трехкратной иммунизации двумя белками низкая эффективность обуславливается излишней антигенной нагрузкой. Именно поэтому в дальнейшем планируется исследование комплекса рекомбинантных ОргF и анатоксина с варьированием доз белковых препаратов и адъюванта, а также изучение их влияния на систему приобретенного и врожденного иммунитета.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий» на 2014 год.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Falagas ME, Koletsis PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant (PDR) Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. *J Med Microbiol.* 2006;55(12):1619–1629. doi: 10.1099/jmm.0.46747-0
2. Strateva T, Yordanov D. Pseudomonas aeruginosa — a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol.* 2009;58(9):1133–1148. doi: 10.1099/jmm.0.009142-0.
3. Бобровнический В.И. Современные подходы к диагностике и лечению синегнойной инфекции у больных муковисцидозом // *Медицинский журнал.* — 2012. — №1. — С. 4–9. [Bobrovnichii VI. Modern approaches to diagnosis and treatment of Pseudomonas aeruginosa infection in a patient with cystic fibrosis. *Meditsinskii zhurnal.* 2012;1:4–9. (In Russ).]
4. Мороз А.Ф. Применение поливалентной вакцины с защитным эффектом против Pseudomonas aeruginosa / Сб. материалов Всесоюзной конференции по ранам и раневой инфекции. — М.; 1977. С. 73–74. [Moroz AF. Primenenie polivalentnoi vaksiny s zashchitnym efektom protiv Pseudomonas aeruginosa. (Conference proceedings) Sb. materialov Vsesoyuznoi konferentsii po ranam i ranевой infektsii. Moscow; 1977. p. 73–74. (In Russ).]
5. Станиславский Е.С. и др. Бесклеточная псевдомонас-вакцина. Лабораторные испытания эффективности экспериментальных псевдомонас-вакцин // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* — 1982. — №10. — С. 25–29. [Stanislavskii ES, et al. Beskletochnaya psevdomonas-vaksina. Laboratornye ispytaniya effektivnosti eksperimental'nykh psevdomonas-vaksins. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii.* 1982;10:25–29. (In Russ).]
6. Макаренко Т.А., Станиславский Е.С. Иммунологическое изучение белков клеточной стенки Pseudomonas aeruginosa // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* — 1996. — №2. — С. 7–9. [Makarenko TA, Stanislavskii ES. Immunologicheskoe izuchenie belkov kletchoi stenki Pseudomonas aeruginosa. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii.* 1996;2:7–9. (In Russ).]
7. Kim DK, Kim JJ, Kim JH, et al. Comparison of two immunization schedules for a Pseudomonas aeruginosa outer membrane proteins vaccine in burn patients. *Vaccine.* 2000;19(9–10):1274–1283. doi:10.1016/S0264-410X(00)00235-8
8. Krishnan S, Prasadarao NV. Outer membrane protein A and OprF — Versatile roles in Gramnegative bacterial infections. *FEBS Journal.* 2012;279(6):919–931. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08482.x.
9. Калошин А.А., Гатыпова Е.В., Михайлова Н.А. Получение рекомбинантных форм белка F наружной мембраны (OprF) Pseudomonas aeruginosa и исследование их иммуногенных свойств // *Биотехнология.* — 2011. — №2. — С. 74–84. [Kaloshin AA, Gatyrova EV, Mikhailova NA. Obtaining of Recombinant Forms of Outer Membrane Protein F from Pseudomonas aeruginosa and Assessment of their Immunogenic Properties. *Biotechnologiya (Mosc.).* 2011;2:74–84. (In Russ).]
10. Вертиев Ю.В., Бродвинова Н.С., Мороз А.Ф. Экзотоксин А Pseudomonas aeruginosa и его роль в патогенезе синегнойной инфекции // *Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии.* — 1981. — №2. — С. 13–19. [Vertiev YV, Brodvinova NS, Moroz AF. Ekzotoksin A Pseudomonas aeruginosa i ego rol' v patogeneze sinegnoinoi infektsii. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunologii.* 1981;2:13–19. (In Russ).]
11. Калошин А.А., Исаков М.А., Михайлова Н.А., Вертиев Ю.В. Получение рекомбинантной атотоксической формы экзотоксина А Pseudomonas aeruginosa // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2012. — Т. 154. — №9. — С. 330–335. [Kaloshin AA, Isakov MA, Mikhailova NA, Vertiev JV. Preparation of Recombinant Atoxic Form of Exotoxin A from Pseudomonas Aeruginosa. *Bull Exp Biol Med.* 2013;154(3):346-350.] doi: 10.1007/s10517-013-1947-1
12. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. — Л.: *Медицинская литература;* 1962. 180 с. [Ashmarin IP, Vorob'ev AA. *Statisticheskie metody v mikrobiologicheskikh issledovaniyakh.* Leningrad: Meditsinskaya literatura; 1962. 180 p. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Калошин Алексей Алексеевич, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории протективных антигенов ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а, тел.: +7 (495) 916-25-87, e-mail: alex-k-1973@yandex.ru

Леонова Евгения Игоревна, младший научный сотрудник лаборатории протективных антигенов ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а, тел.: +7 (495) 916-25-87, e-mail: evgeniya-leonova@mail.ru

Солдатенкова Алёна Владимировна, научный сотрудник лаборатории протективных антигенов ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а, тел.: +7 (495) 916-25-87, e-mail: lesic7@yandex.ru

Михайлова Наталья Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией протективных антигенов, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Адрес: 105064, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а, тел./факс: +7 (495) 917-56-30, e-mail: n_michailova@inbox.ru

DOI: 10.15690/vramn525

Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, М.А. Рашидова, Л.Ф. Шолохов,
Л.А. Гребёнкина, О.А. Вантеева

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Российская Федерация

Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита

Цель исследования: оценить состояние липидного статуса и системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста с острой формой течения гепатита. **Методы:** обследовано 36 женщин, больных острым вирусным гепатитом, и 28 практически здоровых женщин соответствующего возраста. Использованы спектрофотометрические и флуорометрические методы исследования. **Результаты.** У пациентов с острым вирусным гепатитом относительно группы контроля отмечалось увеличение уровней триглицеридов (на 21%) и липопротеидов очень низкой плотности (на 17%), при одновременном снижении содержания холестерина липопротеидов высокой плотности (на 38%). В системе липоперекисации выявлено увеличение активных продуктов перекисного окисления липидов — тиобарбитуровой кислоты (в 2,21 раза) на фоне снижения супероксиддисмутазной активности системы антиоксидантной защиты — в 1,43 раза. **Заключение.** Острое течение гепатита характеризуется рядом метаболических нарушений, что требует более тщательного подхода при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, острый вирусный гепатит, женщины, репродуктивный возраст. (Для цитирования: Колесникова Л.И., Даренская М.А., Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., Гребенкина Л.А., Вантеева О.А. Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста, больных острой формой вирусного гепатита. *Вестник РАМН.* 2016;71(1):11–15. doi: 10.15690/vramn525)

11

Обоснование

Вирусные гепатиты считаются одной из важнейших медико-социальных проблем современности, что определяется стойкой тенденцией роста заболеваемости, повсеместной распространенностью, значительной частотой хронизации и неблагоприятных исходов [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно насчитывается 350 млн человек, инфицированных вирусом гепатита В, и от 100 до 200 млн — вирусом гепатита С. В России носителей вируса гепатита В — более 5 млн, вируса С — более 2 млн человек [2]. Приблизительно 780 тыс. человек умирают ежегодно от инфекции гепатита В, 650 тыс. — от цирроза и рака печени в результате хронической инфекции гепатита В и еще 130 тыс. — от острого гепатита В [3]. Прогнозируют, что

к 2020 г. показатель заболеваемости может увеличиться в 2 раза [4]. Неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию поддерживают латентные и малосимптомные формы болезней, являясь при этом основным фактором риска формирования всей группы хронических болезней печени [5]. Согласно многочисленным исследованиям, вирусный гепатит является системным заболеванием и приводит к изменению состояния многих органов и систем организма, в том числе основных констант гомеостаза [6]. Одной из причин развития различных форм вирусных гепатитов считается неполноценность иммунного ответа, которая в свою очередь может быть обусловлена изменением функционального состояния системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты крови (ПОЛ-АОЗ) [7]. Многокомпонентная антиоксидантная система служит защитным

L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya, M.A. Rashidova, L.F. Sholokhov,
L.A. Grebenkina, O.A. Vanteeva

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

Lipid Peroxidation State in Women of Reproductive Age with Acute Form of Viral Hepatitis

Objective: The objective of this study was to identify features of the lipid status and lipid peroxidation-antioxidant defense system in women of reproductive age with acute form of hepatitis. **Methods:** The study involved 36 women with acute viral hepatitis and 28 healthy women of the same age. Spectrophotometric and fluorometric methods were used. **Results:** In patients with acute viral hepatitis we detected an increase in triglycerides levels — by 21% and very low density lipoprotein values — by 17% in relative to control group, high-density lipoprotein cholesterol content reduced by 38%. In group with acute viral hepatitis the TBA-reactive products level increased by 2.21 times and superoxide dismutase activity decreased by 1.43 times in comparison with control group. **Conclusion:** The acute form of hepatitis is characterized by series of metabolic disorders that require a more careful approach in therapeutic and diagnostic administration.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant protection, acute viral hepatitis, women, reproductive age.

(For citation: Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Rashidova MA, Sholokhov LF, Grebenkina LA, Vanteeva OA. Lipid Peroxidation State in Women of Reproductive Age with Acute Form of Viral Hepatitis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):11–15. doi: 10.15690/vramn525)

буфером, определяющим переход в патологическое состояние, соответственно, сбой в ее функционировании будет способствовать развитию состояния окислительного стресса и определять степень тяжести заболевания [8, 9]. Особую актуальность наличие вирусного гепатита имеет у женщин, так как зачастую сопровождается изменениями в системе нейроэндокринной регуляции и нарушениями репродуктивной сферы [10, 11].

Цель настоящей работы — оценить состояние липидного статуса и системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста с острой формой течения гепатита.

Методы

Дизайн исследования

В исследование были отобраны женщины репродуктивного возраста, которые на основании клинико-анамнестических и лабораторных данных были разделены на 2 группы: пациентки с острыми вирусными гепатитами В, С и контрольная группа (практически здоровые женщины). Всем женщинам проведено исследование показателей активности печеночных ферментов, липидного статуса и системы ПОЛ-АОЗ.

Критерии соответствия

Критерии включения в группы с гепатитами:

- репродуктивный возраст — 18–40 лет;
- отсутствие эндокринной патологии;
- верифицированный диагноз острой формы гепатита В и С;
- информированное согласие пациентки на исследование.

Критерии исключения из группы с гепатитами:

- несоответствие критериям включения;
- наличие тяжелых соматических заболеваний.

Критерии включения в контрольную группу:

- репродуктивный возраст — 18–40 лет;
- отсутствие на момент обследования острого заболевания или обострения хронического заболевания;
- информированное согласие женщины на исследование.

Условия проведения

Исследования проводились в лабораториях патофизиологии, физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» и в гепатологическом отделении городской инфекционной клинической больницы г. Иркутска.

Продолжительность исследования

Исследование проводили в 2009–2013 гг.

Исходы исследования

Результаты исследования подтверждают необходимость изучения показателей липопероксидации у женщин репродуктивного возраста, больных острыми вирусными гепатитами (ОВГ).

Методы исследования

Спектрофотометрическими методами определяли содержание в сыворотке крови общего холестерина (ОХС, ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП, ммоль/л) и триглицеридов (ТГ, ммоль/л) с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания). Измерения производили на биохимическом анализаторе BTS-330 (Испания). В работе использованы следующие методы расчета: липопротеиды очень низкой

плотности (ХСЛПОНП) = $TG/2,2$; липопротеиды низкой плотности (ХСЛПНП) = $OXC - (XCLPBP + XCLPONP)$. Интенсивность процессов липопероксидации оценивали по содержанию их продуктов — диеновых конъюгатов [12]. Уровень ТБК-активных продуктов ПОЛ определяли флуориметрически [13]. О состоянии системы АОЗ судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) [14], уровням восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG) [15], а также соотношению восстановленной и окисленной форм глутатиона (GSH/GSSG). Регистрацию оптических плотностей и флуоресценцию проводили с помощью спектрофлуориметра SHIMADZU-1501 (Япония), состоящего из двух блоков — спектрофотометра UV-1650PC и спектрофлуориметра RF-1501.

Этическая экспертиза

В работе с больными соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008). Все участники/законные их представители добровольно подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» (14.07.2010 протокол №1).

Статистический анализ

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета статистических и прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Для анализа статистически значимых различий в случае нормального распределения использовали параметрический критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального — непараметрический критерий Манна–Уитни. Результаты представлены в виде среднегрупповых значений показателей и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

На основании клинико-анамнестических и лабораторных данных с учетом принятых критериев врачом-гепатологом была сформирована основная группа: 36 пациенток, находящихся в периоде разгара острого вирусного гепатита В (25 пациенток, 69,4%), С (11 пациенток, 30,6%), протекавшего в желтушной цитолитической форме (типичной), с клинически выраженными проявлениями, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести (средний возраст $25,3 \pm 1,3$ года). Контрольную группу составили практически здоровые женщины ($n=28$; средний возраст $30,8 \pm 0,5$ года).

Основные результаты исследования

При оценке особенностей липидного статуса у пациенток с ОВГ относительно контроля выявлено статистически значимое увеличение уровня ТГ (на 21%; $p=0,0109$) (табл. 1). Наличие патологического процесса обуславливало также снижение значений ХСЛПВП — на 38%; $p < 0,0001$, а также повышение значений ХСЛПОНП (на 17%; $p=0,0131$).

Таблица 1. Содержание компонентов липидного статуса у пациенток с острыми вирусными гепатитами (ОВГ)

Показатель	Контрольная группа	Группа с ОВГ
	M±σ	
Триглицериды, ммоль/л	0,75±0,22	0,91±0,26*
Общий холестерин, ммоль/л	4,39±0,76	4,15±1,14
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,30±0,22	0,81±0,43*
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	2,74±0,72	2,93±1,12
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности, ммоль/л	0,34±0,10	0,41±0,12*

Примечание. * — статистически значимые различия с показателями группы контроля.

Результаты исследования, характеризующие состояние системы ПОЛ-АОЗ у исследуемых пациенток, представлены на рис. 1, 2. Установлено, что в группе женщин, больных ОВГ, значения конечных ТБК-активных продуктов ПОЛ значимо увеличивались (в 2,21 раза; $p < 0,0001$) по сравнению с контрольными значениями (см. рис. 1). Статистически значимых различий в отношении первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгат — выявлено не было ($p > 0,05$).

Данные, свидетельствующие о состоянии системы АОЗ, указывали на более низкую активность основного антиоксидантного фермента — СОД — у пациенток с ОВГ (в 1,43 раза; $p < 0,0001$; см. рис. 2). При оценке функционирования неферментативного звена — содержания восстановленной и окисленной форм глутатиона, а также их соотношения — статистически значимых различий зарегистрировано не было.

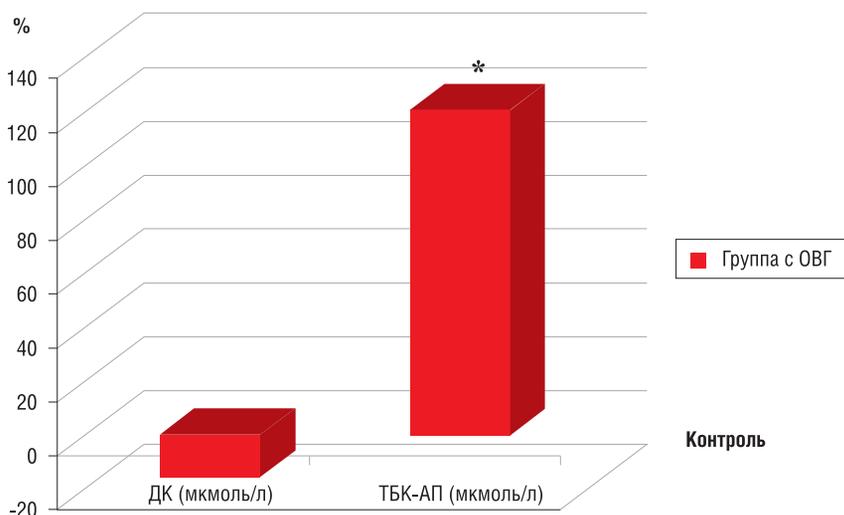


Рис. 1. Состояние процессов перекисного окисления липидов у пациенток с острыми вирусными гепатитами (ОВГ) по отношению к контрольным значениям, принятым за 0%

Примечание. * — статистически значимые различия с показателями группы контроля. ДК — диеновые конъюгаты, ТБК-АП (ТБК-активные продукты), ТБК — тиобарбитуровая кислота.

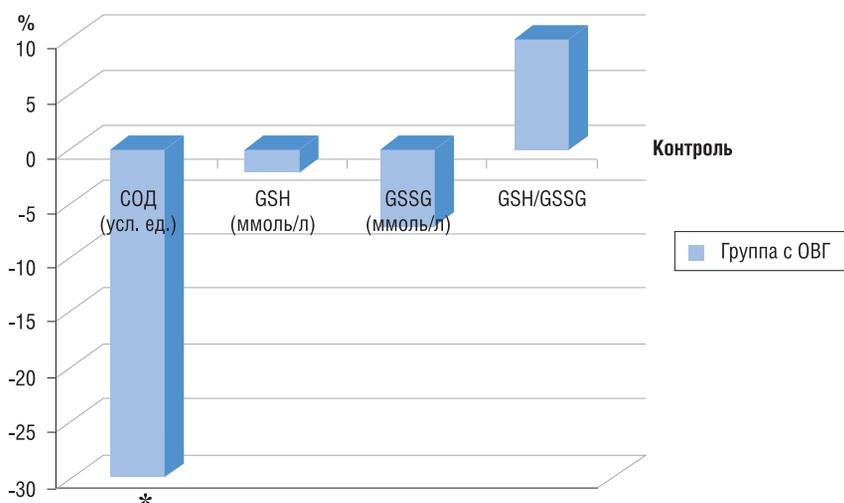


Рис. 2. Изменения уровня компонентов системы антиоксидантной защиты у пациенток с острыми вирусными гепатитами (ОВГ) по отношению к контрольным значениям, принятым за 0%

Примечание. * — статистически значимые различия с показателями группы контроля. СОД — супероксиддисмутаза, GSH/GSSG — восстановленные / окисленные глутатионы.

Обсуждение

При анализе биохимических показателей крови у пациенток с острой формой гепатита выявлены изменения в показателях липидного статуса, что, вероятно, отражает специфику и направленность изменений метаболических процессов в ткани печени при начале развития патологического процесса [16]. Нами получено, что при острой форме гепатита у пациенток отмечаются повышение значений ТГ и ХСЛПОНП и снижение ХСЛПВП. Известно, что повышение уровня общего холестерина и его атерогенных фракций — ХСЛПНП и ХСЛПОНП, а также снижение содержания ХСЛПВП могут являться предиктором развития атеросклеротических процессов [17].

Известно, что в условиях воспаления увеличивается содержание провоспалительных цитокинов, факторов роста, протеолитических ферментов и ряда других биологически активных веществ, обладающих прооксидантным действием, которые запускают процессы липопероксидации. Результаты изучения процессов ПОЛ-АОЗ свидетельствуют о том, что у женщин с ОВГ значения конечных токсичных продуктов были значительно повышены относительно группы контроля. Полученные результаты согласуются с данными о выраженности структурно-функциональных характеристик биомембран при острых формах гепатита [18]. ПОЛ считается одним из важных механизмов повреждения мембран гепатоцитов при вирусных заболеваниях печени, причем среди негативных последствий липопероксидации преобладают стимуляция фиброгенеза и прогрессирование патологического процесса в инфицированной печени [19].

Рассматривая изменения в системе АОЗ при данной форме клинического течения заболевания, мы наблюдали снижение активности основного фермента — СОД. Непосредственное участие супероксидных радикалов в ферментативных реакциях синтеза простагландинов и метаболизма ксенобиотиков, а также клеточной пролиферации и экспрессии определенных генов позволяет рассматривать СОД как фермент, выполняющий не только защитную, но и регуляторную роль, будучи ключевым звеном системы стационарной концентрации суперок-

сида [20]. Вероятно, снижение супероксиддисмутазной активности у пациенток будет способствовать накоплению токсичных продуктов липопероксидации, что мы и наблюдаем в исследуемой группе. Кроме того, существует мнение, что удаление повышенных количеств супероксида необходимо для защиты от окисления внутриклеточного глутатиона, восстановленная форма которого выступает эффективной ловушкой радикалов [21–23]. В исследовании не выявлено значимых изменений в содержании компонентов глутатионового статуса.

Заключение

Анализ полученных результатов свидетельствует об изменении функционирования липидного статуса, а также системы ПОЛ-АОЗ у женщин репродуктивного возраста, больных острыми вирусными гепатитами. Данные метаболические нарушения могут модифицировать течение патологического процесса в дальнейшем. Полученные результаты позволяют рассматривать показатели липидного статуса, а также уровень интермедиатов ПОЛ в качестве дополнительных диагностических клинико-лабораторных критериев, характеризующих течение патологического процесса в печени. Вследствие этого мы можем рекомендовать назначение антиоксидантов, комплекс которых должен подбираться с учетом характера обнаруженного дисбаланса.

Источники финансирования

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ (№НШ-5646.2014.7).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пименов Н.Н., Вдовин А.В., Комарова С.В., и др. Актуальность и перспективы внедрения в России единого федерального регистра больных вирусными гепатитами В и С // *Терапевтический архив*. — 2013. — Т. 85. — №11. — С. 4–9. [Pimenov NN, Vdovin AV, Komarova SV, et al. The relevance and prospects of introducing a uniform federal register of patients with viral hepatitis B and C in Russia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(11):4–9. (In Russ).]
2. Юшук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации // *Терапевтический архив*. — 2014. — Т. 86. — №10. — С. 77–81. [Yushchuk ND, Znoiko OO, Dudina KR, Belyi PA. The problem of viral hepatitis C in the Russian Federation. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(10):77–81. (In Russ).]
3. Perrillo R. Invited Commentary: Screening for hepatitis B in the immigrant population and individuals who are in need of immunosuppressive drug therapy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2015;28(4):443–444.
4. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР–Медиа; 2015. 304 с. [Yushchuk ND, Klimova EA, Znoiko OO, et al. *Virusnye gepatity. Klinika, diagnostika, lechenie*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR–Media; 2015. 304 p. (In Russ).]
5. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Потемкин И.А., и др. Эпидемиология вирусных гепатитов // *Журнал микробиологии и иммунологии*. — 2013. — №1. — С. 78–85. [Mikhailov MI, Malinnikova EY, Potemkin IA, et al. Epidemiology of viral hepatitis. *Zhurnal mikrobiologii i immunologii*. 2013;1:78–85. (In Russ).]
6. Власов Б.Я., Рашидова М.А., Шолохов Л.Ф., и др. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у женщин репродуктивного возраста, больных вирусным гепатитом А // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. — 2015. — Т. 101. — №1. — С. 7–10. [Vlasov BY, Rashidova MA, Sholokhov LF, et al. Status of lipid peroxidation and antioxidant protection system in women of reproductive age with viral hepatitis A. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. 2015;101(1):7–10. (In Russ).]
7. Колесникова Л.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (Обзор) // *Сибирский научный медицинский журнал*. — 2012. — Т. 32. — №1. — С. 58–66. [Kolesnikova LI, Grebenkina LA, Darenskaya MA, Vlasov BY. Oxidative stress as nonspecific pathogenetic link of reproductive disorders (systematic review). *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal*. 2012;32(1):58–66. (In Russ).]
8. Мадаева И.М., Петрова В.А., Колесникова Л.И., Шевырталова О.Н. Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна и перекисное окисление липидов // *Пульмонология*. — 2009. — №2. — С. 65–69. [Madaeva IM, Petrova VA, Kolesnikova LI, Shevyrtalova ON. Sindrom obstruktivnogo apnoe/gipopnoe sna i perekisnoe okislenie lipidov. *Pul'monologiya*. 2009;2:65–69. (In Russ).]
9. Колесникова Л.И., Мадаева И.М., Семенова Н.В., Солодова Е.И., Гребенкина Л.А., Даренская М.А. Оценка системы «перекисное окисление липидов — антиоксидантная защита» у женщин с нарушениями сна в перименопаузальном периоде //

- Вестник РАМН.* – 2014. – №11–12. – С. 11–16. [Kolesnikova LL, Madaeva LM, Semenova NV, et al. Evaluation of lipid peroxidation - antioxidant protection in perimenopausal women with sleep disorders. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2014;11–12:11–16. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v69i11-12.1177
10. Федоров Б.А. Антиокислительная активность и микроэлементный статус у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С при различном характере менструального цикла // *Фундаментальные исследования.* – 2010. – №7. – С. 81–85. [Fedorov BA. Antiokislitel'naya aktivnost' i mikroelementnyi status u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s virusnym gepatitom B i C pri razlichnom kharaktere menstrual'nogo tsikla. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2010;7:81–85. (In Russ).]
 11. Колесникова Л.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., и др. Нарушения репродуктивного здоровья и репродуктивного потенциала в современных условиях Восточной Сибири // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН.* – 2007. – №2. – С. 41–43. [Kolesnikova LI, Suturina LV, Labygina AV, et al. Abnormalities of reproductive health and reproductive potential in present-day conditions of Eastern Siberia. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN.* 2007;2:41–43. (In Russ).]
 12. Гаврилов В.Б., Мишкорудная Н.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // *Лабораторное дело.* – 1983. – №3. – С. 33–36. [Gavrilov VB, Mishkorudnaya NI. Spektrofotometricheskoe opredelenie sodержaniya gidroperekisey lipidov v plazme krovi. *Laboratornoe delo.* 1983;3:33–36. (In Russ).]
 13. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопросы медицинской химии.* – 1987. – №1. – С. 118–122. [Gavrilov VB, Gavrilova AR, Mazhul' LM. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoi kislotoi. *Voprosy meditsinskoi khimii.* 1987;1:118–122. (In Russ).]
 14. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972;247:3170–3175.
 15. Hissin HY, Hilf R. Fluometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem.* 1976;74(1):214–226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2.
 16. Булыгин В.Г., Аксенова Н.А., Булыгин Г.В. Активность тканевых ферментов печени и лимфоцитов периферической крови у детей с хроническим гепатитом В // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2010. – Т. 20. – №1. – С. 52–56. [Bulygin VG, Aksenova NA, Bulygin GV. Activity of tissue enzymes of the liver and peripheral blood lymphocytes at children with chronic hepatitis B. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2010;20(1):52–56. (In Russ).]
 17. Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А., Косторная И.В. Сывороточные фосфолипиды, показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты как дополнительные неинвазивные маркеры активности хронического вирусного гепатита С // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2008. – Т. 18. – №6. – С. 38–42. [Geivandova NI, Yagoda AV, Gudzovskaya DA, Kostornaya IV. Serum phospholipids, lipid peroxidation scores and antioxidative protection as additional non-invasive markers of chronic viral hepatitis C activity. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2008;8(6):38–42. (In Russ).]
 18. Кузнецов В.И., Юшук Н.Д., Моррисон В.В. Состояние структурных и функциональных показателей биомембран у реконвалесцентов с острым гепатитом В // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2006. – Т. 16. – №5. – С. 20–25. [Kuznetsov VI, Yushchuk ND, Morrison VV. State of structural and functional parameters of biomembranes at convalescents of acute hepatitis B. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2006;16(5):20–25. (In Russ).]
 19. Paul D, Bartenschlager RA. A sensor at the lipid protein interface: lipid peroxidation controls hepatitis C virus replication. *Hepatology.* 2015;61(3):1083–1085. doi: 10.1002/hep.27637.
 20. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. – *Новосибирск: Арта;* 2008. 284 с. [Men'shchikova EB, Zenkov NK, Lankin VZ, et al. *Okislitel'nyi stress: patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya.* Novosibirsk: Arta; 2008. 284 p. (In Russ).]
 21. Арипходжаева Г.З. Глутатионовая система и интоксикационный синдром при хроническом гепатите С // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* – 2014. – №4. – С. 39–42. [Aripkhodzhaeva GZ. The glutathione system and intoxication syndrome in chronic hepatitis C. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2014;4:39–42. (In Russ).]
 22. Плахтий Л.Я., Нароев Б.С., Отараева Б.И., и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных хроническим вирусным гепатитом С // *Успехи современного естествознания.* – 2010. – №9. – С. 141–143. [Plakhtii LY, Nagoev BS, Otaraeva BI, et al. Perekisnoe okislenie lipidov i antioksidantnaya zashchita u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya.* 2010;9:141–143. (In Russ).]
 23. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., и др. Активность процесса перекисного окисления липидов у женщин разных популяций с бесплодием // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2012. – Т. 154. – №8. – С. 165–167. [Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, et al. Activity of Lipid Peroxidation in Infertile Women from Different Populations. *Bull Exp Biol Med.* 2012;154(2):203–205. (in Russ.)] doi: 10.1007/s10517-012-1912-4.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Колесникова Любовь Ильинична, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, научный руководитель ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-73-67, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Даренская Марина Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-73-67, e-mail: mops_my@front.ru

Рашидова Мария Александровна, исполняющая обязанности младшего научного сотрудника лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-73-67, e-mail: stella-m90@mail.ru

Шолохов Леонид Фёдорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией физиологии и патологии эндокринной системы ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-73-67, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Гребёнкина Людмила Анатольевна, доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-73-67, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

Вантеева Ольга Андреевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ»

Адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16, тел.: +7 (3952) 20-73-67, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

DOI: 10.15690/vramn626

О.С. Левченкова, В.Е. Новиков

Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Российская Федерация

Возможности фармакологического прекондиционирования

В обзоре представлен анализ экспериментальных и клинических исследований об эффективности preconditioning как способа развития толерантности организма к последующей ишемии/гипоксии. Представлен поэтапный механизм развития ишемического preconditioning с подробной характеристикой основных этапов – триггерного, сигнального и эффекторного. Рассмотрены лекарственные средства, которые могли бы стимулировать запуск эндогенной метаболической адаптации. Показано, что индукторами preconditioning могут выступать лекарственные вещества из разных фармакологических групп: агонисты аденозиновых рецепторов, средства для ингаляционного наркоза, активаторы калиевых каналов, опиоидные анальгетики, антагонисты возбуждающих аминокислот, индукторы транскрипционных факторов, препараты эритропоэтина, ингибиторы митохондриальной поры, биофлавоноиды, лекарственные средства с антигипоксическим действием. Приведены примеры успешного preconditioning с помощью фармакологических агентов. Обсуждаются перспективы применения фармакологического preconditioning при ишемии мозга и миокарда.

Ключевые слова: preconditioning, фармакологическое preconditioning, антигипоксанты, гипоксия, ишемия.

(Для цитирования: Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического preconditioning. *Вестник РАМН.* 2016;71(1):16–24. doi: 10.15690/vramn626)

16

Введение

Preconditioning — термин, который возник для описания феномена метаболической адаптации организма или отдельных его органов (миокарда, головного мозга и др.) к гипоксии и/или ишемии, когда предварительное кратковременное повторяющееся воздействие потенциально вредным стимулом (снижение доставки кислорода к тканям) может увеличить клеточную устойчивость к последующей, более длительной и выраженной, гипоксии и/или ишемии. Preconditioning является своеобразной «тренировкой» организма, запускающей эндогенные механизмы адаптации к повреждающему фактору.

Наиболее изучены формы физического preconditioning — ишемическое и гипоксическое. Изначально действие preconditioning (ПреК) было выявлено для миокарда [1]. Оказалось, кратковременные атаки ишемии могут защитить сердце от повреждения в ходе дальнейшего более выраженного ишемического воздействия. Данный феномен был назван «ишемическое preconditioning» (ИПреК): в условиях повторного

обратимого кратковременного нарушения коронарного кровотока снижается риск развития инфаркта миокарда, но при его возникновении уменьшается зона некроза, а также вероятность появления аритмий, в том числе реперфузионных.

В кардиохирургии ПреК применяется в качестве способа кардиопротекции при операциях аортокоронарного шунтирования, где наиболее доступным методом стимулирования ИПреК является кратковременное наложение зажима на аорту за 1–2 мин до начала операции. Защитное действие ИПреК затем было показано на других экспериментальных моделях ишемии, в том числе при ишемии головного мозга [2]. Исследуется менее инвазивный вариант дистантного preconditioning, при котором чередование кратковременных эпизодов ишемии/реперфузии по отношению к одному органу (например, пережатие бедренной артерии) может оказать протекторное действие в отношении органа другой локализации (например, миокард) от более тяжелой ишемической атаки [1].

Гипоксическое preconditioning (ГПреК) имеет свое практическое отражение в гипоксических тре-

O.S. Levchenkova, V.E. Novikov

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

Possibilities of Pharmacological Preconditioning

The review is devoted to the experimental and clinical data analysis about the effectiveness of preconditioning as a method of organism's tolerance development to ischemia/hypoxia. Characteristics of the trigger, signaling and effector stages of the preconditioning mechanism are described. Medicinal agents which can stimulate processes of endogenous metabolic adaptation are discussed. As is shown in the review the role of inducers of preconditioning can play drugs from different pharmacological groups: adenosine receptor agonists, some agents for inhalation anesthesia, potassium channel activators, opioid analgesics, antagonists of excitatory amino acids, inducers of transcription factors, drugs of erythropoietin, inhibitors of the mitochondrial pore, bioflavonoids, drugs with antihypoxic action. Examples of successful preconditioning with help of pharmacological agents are presented. The prospects of pharmacological preconditioning usage in cerebral ischemia and myocardial infarction are discussed in the article.

Key words: preconditioning, pharmacological preconditioning, antihypoxants, hypoxia, ischemia.

(For citation: Levchenkova OS, Novikov VE. Possibilities of Pharmacological Preconditioning. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):16–24. doi: 10.15690/vramn626)

нировках организма. Разработаны различные методики интервальной гипоксической гиперкапнической тренировки, созданы аппараты-гипоксикаторы, используются барокамеры и гипобарическая гипоксия [3].

Поиск оптимального способа ПреК постоянно продолжается. С одной стороны, ни одно лекарственное средство не дает столь выраженного эффекта в уменьшении зоны некроза в мозге и размера инфаркта в миокарде, как в случае ИПреК [4]. С другой стороны, зная патогенетические звенья ПреК, можно создавать или применять уже известные лекарственные средства для стимулирования и/или продления эффекта ПреК, т.е. использовать фармакологическое прекондиционирование (ФармПреК). С практической точки зрения, этот метод удобнее в сравнении с инвазивным ишемическим прекондиционированием или гипоксическим, который требует специального оборудования и доступен не всем пациентам.

Запуск эндогенных механизмов адаптации к последующей ишемии/гипоксии возможен с помощью лекарственных веществ из разных фармакологических групп, в том числе веществ, обладающих антигипоксическим действием и повышающих устойчивость организма к гипоксии/ишемии. Несмотря на огромное количество публикаций, посвященных проблеме антигипоксикантов и их применения, до сих пор остаются дискуссионными некоторые положения о механизме их действия. Доказа-

но их влияние на ряд эффекторных мишеней, таких как митохондриальные ферментные комплексы для антигипоксикантов прямого энергизирующего действия. Для многих из них продемонстрирована способность снижать энергопотребление организма. Однако триггерный этап действия фармакологических корректоров гипоксии остается открытым.

Механизм развития прекондиционирования

В механизме развития ПреК выделяют 3 этапа — триггерный, внутриклеточной передачи сигнала за счет активации киназных путей и эффекторный.

Этапы механизма развития ПреК описаны на модели ИПреК, когда после кратковременных сублетальных ишемических эпизодов кардиомиоциты начинают выделять определенные вещества-триггеры, которые делят на 2 группы — рецепторзависимые и рецепторнезависимые [2].

Триггерный этап. Роль триггеров в прекондиционировании в разное время была показана для аденозина, опиоидов, брадикинина. Кроме того, к рецепторзависимым триггерам относят норадреналин и ацетилхолин, инициирующие процесс ПреК путем активации специфических рецепторов на мембране клеток, в частности кардиомиоцитов (рис.).

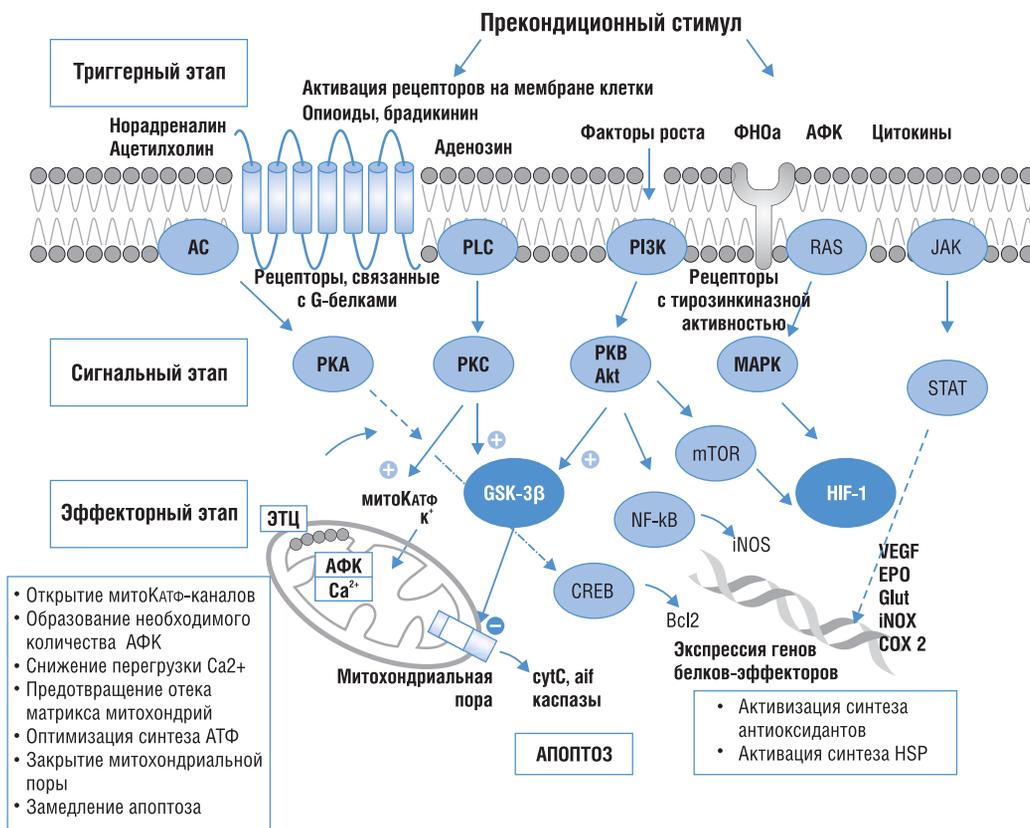


Рис. Механизм развития прекондиционирования

Примечание. АФК — активные формы кислорода, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ЭТЦ — электронная транспортная цепь, mitoK atf — митохондриальные АТФ-зависимые калиевые каналы, AC — аденилатциклаза, PKA — протеинкиназа A, PLC — фосфолипаза C, PKC — протеинкиназа C, PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа, PKB(Akt) — протеинкиназа B, RAS — мембраносвязанные белки, участвующие в передаче сигнала Ras-MAPK-сигнального пути, MAPK — митогенактивируемые киназы, mTOR — протеинкиназа (с англ. — мишень рапамицина у млекопитающих), NF- κ B — ядерный фактор каппа-би, GSK-3 β — киназа гликогенсинтазы-3бета, HIF-1 — гипоксией индуцированный фактор-1, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, EPO — эритропоэтин, Glut — транспортер глюкозы, iNOS — индуцибельная NO-синтаза, COX 2 — циклооксигеназа 2, HSP — белки теплового шока, CREB — цАМФ-зависимый транскрипционный фактор, Bcl2 — антиапоптотический внутриклеточный белковый фактор, cytC — цитохром C, aIF-апоптотиницирующий фактор, JAK — янус-киназа, STAT — трансдуктор сигнала и активатор транскрипции.

Рецепторнезависимыми триггерами могут служить активные формы кислорода (АФК), оксид азота (NO), ионы кальция, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ) 1бета, ИЛ 2 и др. Среди АФК роль внутриклеточных мессенджеров в ПреК могут выполнять супероксид анион-радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал. С одной стороны, ИПреК усиливает продукцию АФК (неповреждающие дозы). С другой стороны, ПреК препятствует свободнорадикальному повреждению сердца во время ишемии-реперфузии [5]. Физиологическое значение неповреждающих доз АФК связывают с открытием калиевых каналов в митохондриях, увеличением образования аденозина, который вызывает расширение коронарных сосудов.

Сигнальный этап. Передача сигнала от рецепторов к клеточным мишеням осуществляется системой медиаторов ферментативной природы, к которым относятся протеинкиназа С, протеинкиназа В (Akt), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), тирозинкиназа, митогенактивируемые протеинкиназы (МАРК), киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK). В передаче прекондиционного стимула показана роль различных изоформ NO-синтазы [6].

Триггер аденозин запускает активацию протеинкиназы С, предварительно влияя на фосфолипазы, а такие триггеры, как опиоиды и брадикинин, запускают сигнальные каскады с участием протеинкиназы А, протеинкиназы В (Akt), PI3K и пр.

Передавать сигнал к эффекторам ПреК может ряд транскрипционных факторов, в частности белок-активатор 1 (AP1), цАМФ-зависимый связывающий белок (CREB), ядерный транскрипционный фактор κ B (NF- κ B), гипоксией индуцированный фактор-1 α (HIF-1 α). Так, HIF-1 α исследователи уделяют большое внимание как ключевому фактору в формировании адаптации клетки к гипоксии [7], поскольку он запускает экспрессию целого ряда генов. Происходит повышение интенсивности синтеза ферментов гликолиза, экспрессии мембранных транспортеров глюкозы, генов эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов. HIF-1 α регулирует экспрессию генов, участвующих в обмене железа, регуляции сосудистого тонуса, клеточной пролиферации, апоптоза и пр. Кроме того, генами, зависящими от HIF-1 α , можно назвать гены индуцибельной NO-синтазы и циклооксигеназы второго типа, которые улучшают кровоток за счет вазодилатирующих свойств. ПреК стимулирует образование в митохондриях неповреждающих доз АФК, которые могут угнетать активность пролилгидроксилазы, а следовательно, предупреждать протеасомную деградацию HIF-1 α [6].

Эффекторный этап. ПреК заключается в регуляции экспрессии генов тех белков, которые позволяют клеткам выжить при последующей более тяжелой ишемии, а также в ходе постишемической реперфузии [6]. К такого рода механизмов относят активацию митохондриальных АТФ-зависимых калиевых каналов (миток_{АТФ}), NO-синтазы, стабилизацию энергетического обмена клетки, подавление образования повреждающих концентраций активных форм кислорода и азота, увеличение синтеза стресс-белков теплового шока и антиоксидантных белков (супероксиддисмутазы, тиоредоксина), а также ингибирование постишемического воспаления, изменения регионарного кровотока, ослабление эксайтотоксичности для нейронов [8, 9].

Многие эффекторные механизмы направлены на нормализацию функции митохондрий, ослабление внутримитохондриальной перегрузки ионами кальция,

снижение проницаемости митохондриальной мембраны, подавление митохондриальных механизмов запуска апоптоза, а также стимуляцию окислительного фосфорилирования.

По мнению некоторых авторов, главной причиной эффекта ПреК является интенсификация коллатерального кровотока. Лекарственные средства, имитирующие ПреК, оказывают этот эффект не за счет влияния на синтез АТФ, особенно при переходе на анаэробный гликолиз, а за счет усиления кровообращения в сердце или в мозге, что в свою очередь должно подтверждаться данными по увеличению напряжения кислорода в соответствующих тканях [10]. С этой целью рекомендуется оценивать физиологическое состояние головного мозга или сердца, для чего необходимо измерять уровень потребления кислорода мозгом или сердцем после прекондиционных стимулов.

Одним из конечных эффекторов ПреК является митохондриальная пора [11]. Активация рецепторных тирозинкиназ или определенных рецепторов, ассоциированных с G-белком, приводит к защитному эффекту путем ингибирования киназы гликогенсинтазы-3бета (GSK-3 β) за счет путей, в которые вовлечены протеинкиназа В и mTOR, протеинкиназа С или протеинкиназа А. Данные сигнальные пути сходятся на GSK-3 β , принимающей участие в проницаемости митохондриальных мембран. В случае блокады GSK-3 β митохондриальная пора не открывается, через нее не выходят проапоптотические белки, в результате чего предупреждается апоптоз клетки [12].

Увеличение проницаемости митохондриальных пор связывают не столько с периодом собственно ишемии, когда пора может быть еще закрыта, сколько с периодом восстановления кровотока в тканях [4].

В развитии ПреК принято выделять 2 периода:

- 1) ранний (срочной адаптации) — защищает организм от повреждения в интервале от нескольких минут до 2 ч; для него характерны изменения внутриклеточного метаболизма, возникающие в результате посттранскрипционной модификации регуляторных белков;
- 2) поздний (отсроченный, долгосрочной адаптации) — развивается приблизительно через 24 ч от начала действия причинного фактора, длится около 48–72 ч и более, является следствием синтеза белков *de novo* [6].

Фармакологический запуск прекондиционирования

На сегодняшний день ФармПреК имеет свое научное развитие и среди отечественных ученых, но в большей мере разработка метода получила за рубежом. Прекондиционные свойства показаны для веществ из разных фармакологических групп: например, для производных аденозина, эритропоэтина, активаторов калиевых каналов, опиоидных анальгетиков, ряда ингаляционных анестетиков и др. Отдельными исследователями показана возможность ФармПреК с помощью мексидола, L-карнитина, флавоноидов и др. [13–15].

Использование фармакологических препаратов для инициации ПреК позволяет существенно улучшить профилактику и лечение прежде всего ишемической болезни сердца и ишемического инсульта. Препараты, инициирующие ПреК, усиливают какой-либо этап его развития.

Агонисты аденозиновых рецепторов. Аденозин является одним из основных триггеров ПреК. Именно поэтому препараты аденозина (аденозинмонофосфат, на-

триевая соль аденозинтрифосфата и пр.) представляются перспективными лекарственными средствами с целью кардиопротекции, основанной на феномене ПреК [2]. Внутривенная инфузия или интракоронарное введение аденозина оказывают инфарктулимитирующий эффект и способствуют более полному восстановлению коронарного кровотока после чрескожного коронарного вмешательства наряду с тромболитической терапией [16]. Аденозин оказывает протекторные эффекты при ишемии, только если его применяют до реперфузии. Какие подтипы аденозиновых рецепторов (A1, A2a, A2b) следует активировать для повышения устойчивости сердца к реперфузионным повреждениям, пока однозначно не установлено. Для препарата характерен также гипотензивный эффект, что может служить недостатком для некоторых пациентов [17].

Средства для ингаляционного наркоза. Галогенсодержащие средства для ингаляционного наркоза, такие как изофлуран, севофлуран, десфлуран, способствуют развитию эффекта ФармПреК миокарда [18]. Их эффективность показана как в эксперименте, так и в клинической практике, и заключается в уменьшении некроза миокарда, снижении уровня его маркеров, уменьшении числа реперфузионных аритмий. В механизме действия соединений продемонстрировано снижение поступления кальция в клетки, сохранение энергетических субстратов, предупреждение развития апоптоза и торможение окислительного стресса (увеличивается синтез антиоксидантных ферментов), активация митоK_{АТФ}-каналов.

Для изофлурана показано, что его использование в течение 2 ч за 24 ч до ишемии приводит к стабилизации и накоплению HIF-1 α , что может быть частично обусловлено сигнальным путем MAPK. Ингибирование фосфо-ERK1/2 (центральной MAP-киназы) частично отменяет индуцированные изофлураном накопление HIF-1 α и нейропротекцию. Изофлуран увеличивает уровень мРНК индуцибельной NO-синтазы [19, 20].

Ксенон — относительно новое ингаляционное средство для наркоза, для которого также показана возможность ПреК миокарда. Предварительное введение ксенона (опытной группе животных проводились 3 пятиминутных цикла вдыхания смеси 70% ксенона с 30% кислородом, чередующихся с 5-минутной комбинацией азота и кислорода) уменьшает размер инфаркта миокарда, фосфорилирует протеинкиназу B и GSK-3 β , ингибирует открытие митохондриальной поры, сохраняет функции митохондрий [21]. Кардиопротекторное действие ксенона также показано на изолированных митохондриях [22].

Активаторы калиевых каналов. Никорандил (2-никотиноиламидоэтилнитрат) оказывает эффект ФармПреК вследствие прямого действия на миокард за счет активации АТФ-зависимых калиевых каналов митохондрий. Будучи донатором NO и повышая его концентрацию как рецепторнезависимого триггера ПреК, никорандил улучшает микроциркуляцию в миокарде [1]. Никорандил может восстанавливать кардиопротекторный эффект ПреК у больных с сахарным диабетом 2-го типа и у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца после коронарной ангиопластики.

Кардиопротективные свойства никорандила, по крайней мере, частично обусловлены блокадой апоптоза, индуцированного стрессом эндоплазматического ретикула (ЭПР-стресс) через PI3K/Акт-пути. Никорандил значительно снижает размер инфаркта миокарда, ингибирует апоптоз и ЭПР-стресс, вызванные ишемией-реперфузией. Данный эффект отменяется при использовании туникамицина — индуктора ЭПР-стресса и вортманни-

на — ингибитора некоторых фосфатидилинозитол-3-киназ [23].

Обнаружен эффективный природный метаболический активатор митоK_{АТФ}-каналов — уридин-5'-дифосфат (УДФ). В качестве веществ, предупреждающих развитие гипоксии, были предложены предшественники УДФ — уридин и уридин-5'-монофосфат (УМФ). В экспериментальной работе продемонстрирована способность уридина и УМФ ограничивать зону инфаркта миокарда, нормализовывать содержание АТФ и креатинфосфата, соотношение антиокислительной/окислительной систем. Кардиопротекторный эффект уридина и УМФ нивелируются в случае предварительно введенного глибенкламида, что подтверждает важную роль митоK_{АТФ}-каналов в защите миокарда от ишемии [24].

Изучаются и другие активаторы калиевых каналов, такие как диазоксид, миноксидил, пинацидил и пр. Так, активатор митоK_{АТФ} иптакалин отличается тем, что обладает высокой способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и действовать избирательно на сульфонилмочевинный рецептор SUR-2 типа калиевых каналов, не влияя на SUR-1 тип поджелудочной железы. Для иптакалина, взятого в качестве стимулятора ПреК, в эксперименте продемонстрирована нейропротекторная активность на модели гипобарического повреждения головного мозга у крыс [25].

Опиоидные анальгетики. Действуя на опиоидные рецепторы кардиомиоцитов, морфин (полный агонист опиоидных рецепторов), ремифентанил (селективный агонист мю-опиоидных рецепторов) и дельторфин II (селективный агонист дельта-рецепторов) способны уменьшать зону ишемического некроза миокарда, снижать уровень в крови маркера повреждения миокарда — МВ-фракции креатинфосфокиназы.

Показано, что содержание энкефалинов увеличивается в миокарде при коротких эпизодах ишемии-реперфузии, т.е. при ИПреК. При использовании блокаторов дельта- и каппа-опиоидных рецепторов положительное действие ИПреК нивелируется. Агонисты мю-, дельта1-, дельта2- и каппа1-опиоидных рецепторов имитируют кардиопротекторный эффект ПреК, поэтому эндогенные опиоидные пептиды рассматриваются в качестве триггеров ПреК. Для морфина в клиническом эксперименте показана способность предупреждать реперфузионные повреждения сердца [17].

Антагонисты возбуждающих аминокислот. Одним из механизмов защиты клеток, в частности нейронов, при ишемии-реперфузии служит повышение содержания тормозных нейротрансмиттеров с одновременным понижением уровня внеклеточного глутамата. Показано, аналог глутамата L-теанин (гамма-глутамилэтиламин) конкурентно блокирует глутаматные рецепторы, преимущественно AMPA, в меньшей степени NMDA. Введение L-теанина в дозе 1 мг/кг за 30 мин до транзитной окклюзии средней мозговой артерии уменьшает размер некроза головного мозга у крыс, оцениваемый через 48 ч после операции, и неврологический дефицит — через 1 сут после операции. Сочетание теанина и гипобарической гипоксии («подъем на высоту» 5000 м на 90 мин в течение 3 дней подряд) не приводит к дальнейшему усилению нейропротекторного эффекта [26].

Феномен эксайтотоксичности при ишемии головного мозга играет большую роль в формировании зоны некроза. Вместе с тем некоторые индукторы ИПреК вызывают умеренную стимуляцию NMDA-рецепторов глутаматом, что, как полагают, приводит к адаптации кальциевых каналов и уменьшению кальциевой перегрузки во время

последующей тяжелой ишемии. Кроме того, при стимуляции NMDA-рецепторов физиологическими концентрациями глутамата высвобождается мозговой нейротрофический фактор, активирующий тирозинкиназный каскад и NF- κ B, повышается экспрессия цитопротекторных белков, участвующих в позднем периоде ПреК [27].

При избыточной активации NMDA-рецепторов для ослабления эксайтотоксичности при ИПреК головного мозга происходит усиленное высвобождение γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) из нейронов, стимуляция ГАМК-А и В рецепторов, снижение поступления ионов кальция в постсинаптический нейрон и высвобождения глутамата из пресинаптических окончаний [28].

Индукторы транскрипционных факторов. В качестве средств фармакологического ПреК могут оказаться перспективными индукторы транскрипционных факторов. Активно рассматриваются возможности применения индукторов HIF-1 α , особенно при острой предсказуемой ишемии миокарда, при операциях на сердце или сосудах (аортокоронарного шунтирования) или трансплантации органов. Среди них выделяют ингибиторы деградации и инактивации HIF-1 α и активаторы транскрипции и трансляции HIF-1 α [29].

Хелаторы железа, в частности дефероксамин, препятствуют HIF-1 α протеасомной деградации, что в итоге вызывает экспрессию генов, обеспечивающих выживание клетки в условиях гипоксии. Другой хелатор железа — диметилксалилглицин (DMOG) — в эксперименте проявил способность влиять на антиапоптотические пути, стимулировать неангиогенез с повышением количества клеток-предшественников костного мозга. Кроме того, DMOG положительно влияет на функцию эндотелиального и мышечного слоя сосудов на моделях ишемии-реперфузии сосудов [30].

Ингибиторы HIF-пролилгидроксилазы, например N-оксалил-2S-аланин, аналоги 2-оксоглутарата, стабилизируют HIF-1 α белок. Перорально используемый ингибитор пролилгидроксилазы GSK360A оказывает кардиопротекторное действие на модели ишемически-реперфузионных повреждений у мышей. Блокировать деградацию HIF-1 α можно с помощью некоторых пептидов например, PR39 индуцирует HIF-1 α путем ингибирования протеасомной деградации [29].

Кроме того, для стабилизации HIF-1 α используются короткие интерферирующие РНК (siRNA), понижающие экспрессию специфических генов. В частности, в эксперименте показана эффективность использования коротких РНК для выключения экспрессии гена пролилгидроксилазы (siPHD), что увеличивает транскрипционную активность HIF. Внутривентрикулярное введение siPHD2 мышам с ишемией-реперфузией миокарда обеспечивало улучшение роста сосудов в ишемизированных тканях [31].

Для активации HIF-1 α транскрипции и трансляции используются генно-инженерные средства: например, введение животным HIF1 α /VP16 (вектор вируса герпеса) увеличивает ангиогенез и уменьшает размеры инфаркта миокарда в эксперименте. Экспрессия HIF-1 α с использованием рекомбинантных аденовирусных векторов (например, AdCA5) защищает у крыс культуру кардиомиоцитов от ишемически-реперфузионных повреждений. Данные результаты свидетельствуют в пользу перспектив активаторов транскрипционного фактора HIF-1 α в качестве средств, инициирующих развитие ПреК, а следовательно, предупреждения повреждений при ишемии-реперфузии [29].

Препараты эритропоэтина. Возможно использование препаратов эритропоэтина для стимуляции ПреК. При-

менение рекомбинантного эритропоэтина в субэритропоэтических дозах для ФармПреК повышало выживаемость ишемизированных тканей. Эффекторным звеном в механизме реализации действия в зоне ишемии для эритропоэтина называют митоK_{ATP}-каналы и биосинтез оксида азота. Так, в экспериментах на крысах введение эритропоэтина достоверно ограничивало зону некроза миокарда левого желудочка на модели коронароокклюзионного инфаркта миокарда. Введение животным блокатора калиевых каналов глибенкламида — неселективного блокатора NO-синтазы N-нитро-L-аргинин метилэфира (L-NAME) и селективного блокатора индуцибельной NO-синтазы аминогуанидина устраняло кардиопротекторное действие рекомбинантного эритропоэтина [32].

Ингибиторы митохондриальной поры. Все большее внимание уделяется веществам, влияющим на активность GSK-3 β — конечного фермента защитного киназного клеточного каскада, ингибирование которого приводит к торможению индукции митохондриальной поры.

Прямыми ингибиторами GSK-3 β являются соли лития. Лития карбонат, лития цитрат и другие соли лития известны как антимианиакальные средства, используемые в психиатрической практике. В последнее время интерес к солям лития возрос благодаря выявлению их способности оказывать нейро- и кардиопротекторное действие, в реализации которых одной из основных мишеней является киназа гликогенсинтазы-3бета. Однако узкая широта терапевтического действия солей лития считается одним из основных ограничений применения их в клинической практике. Тем не менее профилактическое применение лития уменьшает объем инфаркта мозга в условиях его фокальной и глобальной ишемии. На модели перекрытия средней мозговой артерии нитью (60 мин) внутривентрикулярное введение лития хлорида в дозе 3 ммоль/кг сразу после начала реперфузии уменьшало более чем в 2 раза зону ишемического поражения по данным магнитно-резонансной томографии и снижало неврологический дефицит у крыс. Проводится поиск оптимальных концентраций Li⁺ для лечения ишемических состояний с минимальным риском побочных и токсических эффектов [33].

В условиях экспериментальной ишемии почек у крыс изучено комбинированное использование лития хлорида с нитро-L-аргином (L-NAME, неселективный NOS-ингибитор) и/или индометацином (неселективный ингибитор ЦОГ). ПреК с помощью лития хлорида (внутрибрюшинно за 30 мин до ишемии) значительно снижало креатинин и мочевину в плазме крови, улучшало гистологическую картину в почках спустя 24 ч после реперфузии. Предварительное введение L-NAME полностью отменяло нефропротекторный эффект лития. Индометацин, напротив, значительно усиливал нефропротекторное действие лития хлорида. Совместное применение L-NAME и индометацина полностью отменяло нефропротекторный эффект лития. Приведенные данные свидетельствуют об участии NO и ЦОГ-системы в реализации прекодиционных свойств препаратов лития. Способность лития увеличивать толерантность почечной ткани к ишемически-реперфузионным повреждениям предполагает возможность его применения при трансплантации почек [34].

Способность ингибировать GSK-3 β в экспериментах на животных показана для митохондриально-адресованного антиоксиданта SkQR1, который проявляет нейропротекторный эффект. Его введение крысам до и после индукции фокальной ишемии головного мозга достоверно снижает объем ишемического повреждения и вызывает восстановление неврологического дефицита. SkQR1 также повышает содержание эритропоэтина [35].

Биофлавоноиды. Ресвератрол, как показано во многих работах, играет роль внутриклеточного антиоксиданта, обладает противовоспалительным эффектом (снижает активность ФНО- α и С-реактивного белка в плазме крови). Он индуцирует NO-синтазы, ангиогенез, стимулирует экспрессию гена *Sirtuin 1* (*SIRT1*). Показано, что активация *SIRT1* способствует защите кардиомиоцитов от ишемических повреждений, достоверно снижая апоптоз кардиомиоцитов в сравнении с контролем. С помощью метода полимеразно-цепной реакции было выявлено снижение экспрессии генов, отвечающих за выработку мозгового натрийуретического пептида, ядерного фактора NF- κ B2, тропонина и ФНО- α кардиомиоцитами *in vitro*. По мнению авторов, такой эффект полифенола может быть использован в кардиохирургии для предотвращения ишемических повреждений миокарда [36].

Ресвератрол участвует в активации сигнальных путей с участием NO, аденозинмонофосфатактивируемой киназы, митогенактивируемой протеинкиназы. Ресвератролиндуцированной нейропротекции способствуют белок Nrf2, поддержание митохондриального сопряжения (тканевого дыхания и фосфорилирования) и экспрессия антиоксидантных ферментов [37].

Предполагается также, что ресвератрол оказывает ФармПреК через PGC-1альфа — ключевой коактиватор семейства ядерных рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR). При действии на транскрипционные факторы PGC-1альфа стимулирует формирование митохондрий, повышает активность системы антиокислительной защиты и пр. [36].

Такие биофлавоноиды, как кверцетин, гесперидин, рутин, относящиеся к активаторам митохондриального ферментного комплекса I, вводимые дважды за 36 ч до ишемии, значительно снижали зону ишемического инсульта у крыс на модели транзиторной окклюзии правой средней мозговой артерии. Повышение NO в сыворотке крови и индуцибельной NO-синтазы в головном мозге под действием флавоноидов выявлено в отсроченный период ПреК. Кверцетин, который, как оказывается, в условиях нормоксии активирует HIF-1 α в различных клеточных культурах, увеличивает экспрессию в них фактора роста эндотелия сосудов и глюкозного транспортера GLUT-1. Кверцетин блокирует фактор, ингибирующий HIF, аспарагинил гидроксилазу, которая инактивирует HIF-1 α в условиях нормоксии [31].

Лекарственные средства с антигипоксическим действием. Считается, что цитопротекторные свойства антигипоксантов непрямого энергизирующего действия, которые являются корректорами нарушений транспорта и окисления жирных кислот, могут быть связаны со стимуляцией феномена ПреК. Так, для триметазидина показано, что стволовые клетки на фоне его применения становились более устойчивыми к окислительному стрессу [2]. Кроме того, ПреК триметазидином обеспечивало дополнительную кардиопротекцию при операциях коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца в условиях ИПреК и фармакоологической кардиоплегии: наблюдалось снижение частоты развития послеоперационной острой сердечной недостаточности, снижение активности маркера повреждения миокарда — сердечного изофермента креатинфосфокиназы — в течение всего послеоперационного периода [38].

Метаболическим корректором является милдронат, который способствует переключению метаболизма со свободных жирных кислот как субстратов на окисление глюкозы. Милдронат увеличивает в организме уровень гамма-бутиробетаина, который может индуцировать об-

разование одного из триггеров ПреК — NO [39]. Милдронат оказывает кардиопротекторное действие при ишемии-реперфузии миокарда. При блокаде NO-синтазы, а также АТФ-зависимых калиевых каналов противоишемические эффекты милдроната устраняются.

Эффект ФармПреК установлен для L-карнитина на модели изолированного сердца крыс при его ишемии-реперфузии. Перфузию сердца L-карнитином проводили за 15 мин до ишемии и через 10 мин от ее начала [14]. Выявлен дозозависимый кардиопротекторный эффект, выражающийся в снижении размеров инфаркта миокарда и улучшении функций левого желудочка после реперфузии, снижении содержания гликогена и лактата в левом желудочке во время ишемии в сравнении с контролем.

Антигипоксант убихинон (Коэнзим Q10) проявляет свойства ингибитора открытия митохондриальной поры в миокарде животных в условиях ишемии-реперфузии. В экспериментах КоQ10 оказывал протекторное действие относительно кальцийиндуцированного набухания митохондрий: эффект был более выражен в условиях угнетения функционирования дыхательной цепи. Предполагается, что в структуре самой поры содержатся убихинонсвязывающие участки, регулируемые дыхательной цепью митохондрий. Механизм протекторного действия КоQ10 может еще заключаться в структурной перестройке компонентов-белков, входящих в состав митохондриальной поры. Таким образом, убихинон может оказывать свое антигипоксическое действие не только потому, что является кофактором в дыхательной цепи, но за счет собственных свойств ингибитора митохондриальной поры [40].

Дозозависимый эффект ПреК установлен для производных 3-гидроксипиридина [13]. Внутривенная инфузия 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (Мексидол) в дозе 50 мг/кг перед началом ишемии (коронароокклюзионный инфаркт миокарда) достоверно уменьшает размер инфаркта и уровень тропонина I. В дозе 100 мг/кг наблюдается, напротив, тенденция к увеличению размера инфаркта и повышению уровня маркеров повреждения миокарда. Такая инверсия защитного эффекта показана в эксперименте и для Эмоксипина. При внутривенном введении в ходе ишемии и после нее в дозе 10 мг/кг препарат обеспечивает достоверный инфарктимитирующий эффект, оцениваемый по уровню креатинфосфокиназы в плазме крови и размеру инфаркта. Увеличение дозы Эмоксипина до 40 мг/кг уже не сопровождается достоверным ограничением размера инфаркта [13].

Высокую эффективность при различных формах острой гипоксии проявляет амтизол (3,5-диамино-1,2,4-тиодиазол), рекомендованный в качестве средства сравнения при исследовании соединений с антигипоксическим действием. Амтизол снижает потребность организма в кислороде, поскольку ослабляет дыхательный контроль в тканях, увеличивает степень сопряжения окисления с фосфорилированием в дыхательной цепи митохондрий. При гипоксии амтизол поддерживает уровень креатинфосфата, АТФ, АДФ и АМФ во внутренних органах на уровне нормоксических значений. Введение амтизола приводит к появлению в отростках нейронов многочисленных митохондрий около зоны синаптических контактов, что, вероятно, усиливает энергообеспечение и облегчает синаптическую передачу [41]. Выявлена способность амтизола потенцировать эффект гипоксического ПреК. Сочетанное чередующееся использование амтизола и гипоксического фактора повышает продолжительность жизни мышей в условиях тяжелой гипобарической гипоксии как в ранний, так и в поздний период ПреК.

Такая же комбинация, т.е. чередующееся использование амтизола в дозе 25 мг/кг и умеренной гипобарической гипоксии в течение 6 дней, оказывает церебропротекторное действие при ишемии мозга, что проявляется увеличением выживаемости животных, уменьшением тяжести неврологического дефицита, положительной динамикой поведенческих реакций и наблюдается как в ранний (через 1 ч), так и поздний (через 48 ч) периоды моделирования ишемии [42].

Заключение

Использование эндогенных защитных ресурсов путем запуска феномена ПреК является перспективным научным направлением для формирования ишемической и гипоксической толерантности организма. Эффективность физических форм ПреК, особенно ИПреК, достаточно высока. Однако нельзя быть уверенным, что физический стимул, вызывающий ПреК, сам по себе не может оказать какое-либо повреждение тканей, что имеет решающее значение, так как использование ПреК в клинической практике возможно только в случае безопасности воздействия. Именно поэтому в качестве альтернативы физических форм ПреК или для усиления их действия активно изучается возможность использования лекарственных средств для инициации феномена ПреК.

Фармакологическое ПреК возможно с помощью лекарственных веществ из разных фармакологических групп и различного механизма действия, что объясняется многообразием метаболических путей и регуляторных факторов, принимающих участие в реакциях адаптации организма к воздействию гипоксии и ишемии. Сегодня ФармПреК уже используется в клинической практике. В кардиохирургии преимущественно используются ингаляционные анестетики, наркотические анальгетики, производные аденозина. В кардиологии и неврологии для профилактики инфаркта миокарда и ишемического инсульта необходимы совсем другие группы лекарственных средств. Огромный интерес в этом плане представляет изучение прекодиционных возможностей антигипоксантов, а также исследование их влияния на активность HIF-1 α , GSK-3 β . Активаторы HIF-1 α и генов, экспрес-

сия которых увеличивается при стабилизации HIF-1 α , запускают реакции адаптации к гипоксии.

Вместе с тем в настоящее время сложно определить в сравнительном аспекте фармакологических «лидеров», то есть средства, запускающие ПреК с минимальным количеством побочных эффектов и риском для организма. Сопоставить эффективность фармакологических средств не представляется возможным в силу различных экспериментальных моделей ишемии и гипоксии, в ходе которых оценивается эффективность ПреК, а также разных критериев морфологической и функциональной оценки. Для соединений, подтвердивших свою эффективность в качестве прекодиционных стимулов, необходимо тщательное изучение фармакокинетических показателей, зависимости между дозой вещества и его терапевтическим или токсическим эффектом, зависимости времени наступления действия и его продолжительности от дозы вводимого вещества и режима его применения. Выбор форм и средств для формирования феномена прекодиционирования остается актуальной медицинской проблемой. При проведении ФармПреК необходимо особенно тщательно учитывать все возможные взаимодействия лекарственных средств. В литературе имеются сведения о лекарственных веществах, способных ослаблять или полностью нивелировать эффект ПреК. Разработка эффективных схем ФармПреК дает возможность существенно улучшить профилактику и лечение многих заболеваний, проявляющихся состояниями гипоксии и ишемии.

Источники финансирования

Поисково-аналитическая работа по подготовке и публикации статьи проведена за счет личных средств членов авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ратманова А. Прекодиционирование миокарда: естественные механизмы кардиопротекции в норме и патологии // *Medicine Review*. – 2008. – Т.3. – №3. – С. 27–37. [Ratmanova A. Prekonditsionirovanie miokarda: estestvennye mekhanizmy kardioproteksii v norme i patologii. *Medicine Review*. 2008;3(3):27–37. (In Russ).]
2. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Колесников В.С., Шевелек А.Н. Феномен прекодиционирования // *Сердце: Журнал для практикующих врачей*. – 2013. – №4. – С. 199–207. [Vatutin NT, Kalinkina NV, Kolesnikov VS, Shevelek AN. Fenomen prekonditsionirovaniya. *Serdtshe: Zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachei*. 2013;4:199–207. (In Russ).]
3. Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В., и др. Гипоксическое прекодиционирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2011. – Т. 17. – №3. – С. 27–36. [Maslov LN, Lishmanov YB, Emel'yanova TV, et al. Hypoxic preconditioning as novel approach to prophylaxis of ischemic and reperfusion damage of brain and heart. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2011;17(3):27–36. (In Russ).]
4. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., и др. Ишемическое и фармакологическое прекодиционирование // *Общая реаниматология*. – 2012. – Т.8. – №1. – С. 61–66. [Likhvantsev VV, Moroz VV, Grebenchikov OA, et al. Ischemic and pharmacological preconditioning. *Obshchaya reanimatologiya*. 2012;8(1):61–66. (In Russ).]
5. Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В., Подоксенов Ю.К., и др. Активные формы кислорода — триггеры и медиаторы повышения устойчивости сердца к действию ишемии-реперфузии // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2015. – Т.101. – №1. – С. 3–24. [Maslov LN, Naryzhnaya NV, Podoksenov YK, et al. Reactive oxygen species are triggers and mediators of an increase in cardiac tolerance to impact of ischemia-reperfusion. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2015;101(1):3–24. (In Russ).]
6. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 1 // *Вестник РАМН*. – 2012. – Т.67. – №6. – С. 42–50. [Shlyakhto EV, Barantsevich ER, Shcherbak NS, Galagudza MM. Molecular mechanisms of

- development of cerebral tolerance to ischemia. Part 1. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2012;67(6):42–50. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v67i6.283.
7. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Новое о сигнальных механизмах адаптации к гипоксии и их роли в системной регуляции // *Патогенез.* — 2011. — Т. 9. — №3. — С. 4–14. [Luk'yanova LD, Kirova YI, Sukoyan GV. Novel approaches to the understanding of signaling mechanisms of adaptation to hypoxia and its role in the systemic regulation of the body. *Patogenez.* 2011;9(3):4–14. (In Russ).]
 8. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* — 2012. — №3. — С. 3–10. [Samoilov MO, Rybnikova EA, Churilova AV. Signal molecular and hormonal mechanisms of formation of the hypoxic preconditioning protective effects. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2012;3:3–10. (In Russ).]
 9. Szewczyk A, Jarmuszkiewicz W, Kunz WS. Critical review mitochondrial potassium channels. *Life.* 2009;61(2):134–143.
 10. Иванов К.П. Критический обзор механизмов preconditionирования // *Вестник РАМН.* — 2013. — Т.68. — №4. — С. 58–62. [Ivanov KP. Critical review of preconditioning. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2013;68(4):58–62. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v68i4.612.
 11. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Митохондриальная пора как мишень фармакологического воздействия // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* — 2014. — Т.13. — №4. — С. 24–33. [Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova EV. Mitochondrial pore as a pharmacological target. *Vestnik Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii.* 2014;13(4):24–33. (In Russ).]
 12. Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, et al. Glycogen synthase kinase-3 β mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest.* 2004;113(11):1535–1549. doi: 10.1172/jci19906.
 13. Галагудза М.М., Сыренский А.В., Власов Т.Д., и др. Эффекты изолированного и комбинированного использования этилметилгидроксипиридина сукцината и ишемического preconditionирования на выраженность ишемического-реперфузионного повреждения миокарда у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2009. — Т.72. — №3. — С. 22–26. [Galagudza MM, Syrenskii AV, Vlasov TD, et al. Effects of individual and combined administration of ethylmethylhydroxypyridine succinate and ischemic preconditioning on ischemic-reperfusion myocardial injury in rats. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2009;72(3):22–26. (In Russ).]
 14. Najafi M, Javidnia A, Ghorbani-haghjo A, et al. Pharmacological preconditioning with L-carnitine: relevance to myocardial hemodynamic function and glycogen and lactate content. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010;23(3):250–255.
 15. Wen JY, Chen ZW. Protective effect of pharmacological preconditioning of total flavones of abelmoschl manihot on cerebral ischemic reperfusion injury in rats. *Am J Chin Med.* 2007;35(4):653–661. doi: 10.1142/s0192415x07005144.
 16. Карпова Э.С., Котельникова Е.В., Лямина Н.П. Ишемическое preconditionирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрезкожных коронарных вмешательств // *Российский кардиологический журнал.* — 2012. — Т.4. — №96. — С. 104–108. [Karpova ES, Kotel'nikova EV, Lyamina NP. Ischemic preconditioning and its cardioprotective effect in post-intervention cardiac rehabilitation programmes for patients with coronary heart disease. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2012;4(96):104–108. (In Russ).]
 17. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Халиулин И.Г., и др. Перспективы применения агонистов аденозиновых и опиоидных рецепторов для предупреждения реперфузионных повреждений сердца. Анализ экспериментальных и клинических данных // *Вестник РАМН.* — 2014. — Т.69. №5–6. — С. 5–13. [Maslov LN, Mrochek AG, Khaliulin IG, et al. Perspective of use of agonists of adenosine and opioid receptors for prevention of reperfusion damages of heart. Analysis of experimental and clinical data. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2014;69(5–6):5–13. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v69i5-6.1037.
 18. Задорожный М.В. Фармакологическое preconditionирование миокарда во время операций аортокоронарного шунтирования. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — М.; 2009. 26 с. [Zadorozhnyi MV. *Farmakologicheskoe preconditionirovanie miokarda vo vremya operatsii aortokoronarnogo shuntirovaniya.* [dissertation] Moscow; 2009. 26 p. (In Russ).]
 19. Li QF, Zhu YS, Jiang H. Isoflurane preconditioning activates HIF-1 α , iNOS and Erk1/2 and protects against oxygen-glucose deprivation neuronal injury. *Brain Research.* 2008;1245:26–35. doi: 10.1016/j.brainres.2008.09.069.
 20. Mellidis K, Ordodi V, Galatou E, et al. Activation of prosurvival signaling pathways during the memory phase of volatile anesthetic preconditioning in human myocardium: a pilot study. *Mol Cell Biochem.* 2014;388(1–2):195–201. doi: 10.1007/s11010-013-1910-5.
 21. Шишнева Е.В., Подоксенов Ю.К., Емельянова Т.В., и др. Оптимизация защиты головного мозга путем применения методики гипоксического preconditionирования и анестезии ксенонотом у кардиохирургических пациентов // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* — 2010. — №3. — С. 40–44. [Shishneva EV, Podoksenov YK, Emel'yanova TV, et al. Optimizatsiya zashchity golovnogo mozga putem primeneniya metodiki gipoksicheskogo preconditionirovaniya i anestezii ksenonom u kardiokhirurgicheskikh patsientov. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya.* 2010;3:40–44. (In Russ).]
 22. Mio Y, Shim YH, Richards E, et al. Xenon preconditioning: the role of prosurvival signaling, mitochondrial permeability transition and bioenergetics in rats. *Anesth Analg.* 2009;108(3):858–866. doi: 10.1213/ane.0b013e318192a520.
 23. Wu H, Ye M, Yang J, et al. Nicorandil protects the heart from ischemia/reperfusion injury by attenuating endoplasmic reticulum response-induced apoptosis through PI3K/Akt signaling pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35:2320–2332. doi: 10.1159/000374035.
 24. Миронова Г.Д., Шигаева М.И., Гриценко Е.Н., и др. Особенности работы митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала у животных с разной толерантностью к гипоксии до и после курсовой гипоксической тренировки // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2011. — Т.151. — №1. — С. 30–36. [Mironova GD, Shigaeva MI, Gritsenko EN, et al. Osobennosti raboty mitokhondrial'nogo ATP-zavisimogo kalievogo kanala u zhivotnykh s raznoi tolerantnost'yu k gipoksii do i posle kursovoi gipoksicheskoi trenirovki. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny.* 2011;151(1):30–36. (In Russ).]
 25. Zhu HL, Luo WQ, Wang H. Iptakalim protects against hypoxic brain injury through multiple pathways associated with ATP-sensitive potassium channels. *Neuroscience.* 2008;157(4):884–894. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.09.033.
 26. Власов Т.Д., Старков А.В., Старовойт А.В., и др. Гипоксическое и фармакологическое preconditionирование как механизмы защиты при фокальной ишемии головного мозга крысы // *Региональное кровообращение и микроциркуляция.* — 2010. — №3. — С. 84–89. [Vlasov TD, Starkov AV, Starovoit AV, et al. Gipoksicheskoe i farmakologicheskoe preconditionirovanie kak mekhanizmy zashity pri fokal'noi ishemii golovnogo mozga krysy. *Regionaemoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2010;3:84–89. (In Russ).]

27. Шляхто Е.В., Баранцевич Е.Р., Щербак Н.С., Галагудза М.М. Молекулярные механизмы формирования ишемической толерантности головного мозга. Часть 2 // *Вестник РАМН*. – 2012. – Т.67. – №7. – С. 20–29. [Shlyakhto EV, Barantsevich ER, Shcherbak NS, Galagudza MM. Molecular mechanisms of development of cerebral tolerance to ischemia (Review. Part 2). *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2012;67(7):20–29. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i7.336.
28. Dave KR, Lange-Asschenfeldt C, Raval AP, et al. Ischemic preconditioning ameliorates excitotoxicity by shifting glutamate/gamma-aminobutyric acid release and biosynthesis. *J Neurosci Res*. 2005;82(5):665–673. doi: 10.1002/jnr.20674.
29. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2013. – Т.76. – №5. – С. 37–47. [Novikov VE, Levchenkova OS. Promising directions of search for antihypoxants and targets of their action. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2013;76(5):37–47. (In Russ).]
30. Ратан Р.Р., Сиддик А., Аминова Д., и др. Моделирование ишемического preconditionирования. Ингибирование пролилгидроксилазы и индуцируемый гипоксией фактор-1: новые мишени для терапии инсульта // *Stroke*. – 2005. – №7. – С. 87–92. [Ratan RR, Siddiq A, Aminova D, et al. Modelirovanie ishemiceskogo prekonditsionirovaniya. Ingibirovanie prolilgidroksilazy i indutsiruemyi gipoksiei faktor-1: novye misheni dlya terapii insul'ta. *Stroke*. 2005;7:87–92. (In Russ).]
31. Nagle DG, Zhou YD. Natural Product-Derived Small Molecule Activators of Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1). *Curr Pharm Des*. 2006;12(21):2673–2688. doi: 10.2174/13816120677698783.
32. Даниленко Л.М. Применение рекомбинантного эритропоэтина и ресвератрола для фармакологической коррекции ишемических повреждений миокарда // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. №6. [Danilenko LM. Use of recombinant eritropoietin and resveratrol for phafmacological correction of myocardial ishemic injuries. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2013;6. (In Russ).] Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=11089>. Ссылка доступна на 13.01.2016.
33. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., и др. Соли лития — простые, но магические // *Биохимия*. – 2014. – Т.79. – №8. – С. 932–943. [Plotnikov EY, Silachev DN, Zorova LD, et al. Lithium salts — Simple but magic. *Biokhimiya*. 2014;79(8):932–943. (In Russ).]
34. Talab SS, Elmi A, Emami H, Nezami BG. Protective effects of acute lithium preconditioning against renal ischemia/reperfusion injury in rat: Role of nitric oxide and cyclooxygenase systems. *Eur J Pharmacol*. 2012;681:94–99. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.01.042.
35. Silachev D, Pevzner I, Zorova L, Plotnikov E. New generation of penetrating cations as potential agents to treat ischemic stroke. *FEBS Journal*. 2012;279:364.
36. Tan L, Yu JT, Guan HS. Resveratrol exerts pharmacological preconditioning by activating PGC-1 α . *Medical Hypotheses*. 2008;71(5):664–667. doi: 10.1016/j.mehy.2008.06.031.
37. Narayanan SV, Dave KR, Saul I, Perez-Pinzon MA. Resveratrol Preconditioning Protects Against Cerebral Ischemic Injury via Nuclear Erythroid 2-Related Factor 2. *Stroke*. 2015;46(6):1626–1632. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008921.
38. Пичугин В., Анцыгина Л., Кордатов П., Максимов А. Препрекондиционирование миокарда триметазидином при операциях коронарного шунтирования с искусственным кровообращением // *Врач*. – 2014. – №4. – С. 27–32. [Pichugin V, Antsygina L, Kordatov P, Maksimov A. Myocardial preconditioning with trimetazidine during coronary bypass surgery under extracorporeal circulation. *Vrach*. 2014;4:27–32. (In Russ).]
39. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е., Кольцова О.Н. Милдронат в кардиологической практике: итоги, новые направления, перспективы // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2012. – Т. 11. – №1. – С. 96–103. [Mikhin VP, Pozdnyakov YM, Khleboarov FE, Kol'tsova ON. Mildronate in cardiology practice - current evidence, ongoing research, and future perspectives. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11(1):96–103. (In Russ).]
40. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2014. – Т.12. – №2. – С. 28–35. [Novikov VE, Levchenkova OS. Mitochondrial targets for pharmacological regulation of cell adaptation to hypoxia. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2014;12(2):28–35. (In Russ).] doi: 10.17816/rcf12228-35.
41. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.; 2004. 336 с. [Zarubina IV, Shabanov PD. *Molekulyarnaya farmakologiya antigipoksantov*. St. Petersburg; 2004. 336 p. (In Russ).]
42. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период preconditionирования. Научные ведомости Белгородского государственного университета // *Медицина: Фармация*. – 2012. – №22. – С. 130–134. [Novikov VE, Levchenkova OS. Vliyanie amtizola na rezistentnost' organizma k ostroi gipoksii v pozdnnii period prekonditsionirovaniya. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Meditsina: Farmatsiya*. 2012;22:130–134. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Левченкова Ольга Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры фармакологии Смоленского государственного медицинского университета

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, **тел.:** +7 (481) 255-47-22, **e-mail:** levchenkova-o@yandex.ru

Новиков Василий Егорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Смоленского государственного медицинского университета

Адрес: 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28, **тел.:** +7 (481) 255-47-22, **e-mail:** novikov.farm@yandex.ru

DOI: 10.15690/vramn628

Л.Н. Маслов¹, С.Ю. Цибульников¹, А.В. Мухомедзянов¹, А.С. Семенов¹,
А.В. Цепочкина², М.В. Хуторная², А.Г. Кутихин², И.Ф. Нам³

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Российская Федерация

² НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация

³ Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Томск, Российская Федерация

Посткондиционирование сердца: анализ экспериментальных и клинических данных

Экспериментальный атеросклероз и гиперхолестеринемия могут ослабить или устранить инфаркт-лимитирующий и антиапоптотический эффект посткондиционирования (ПК). Опыты на крысах и мышах указывают на то, что ПК может оказаться достаточно эффективным у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом. Экспериментальные данные свидетельствуют, что артериальная гипертензия или перенесенный в прошлом инфаркт миокарда, так же как и старение, не являются препятствием для реализации кардиопротекторного эффекта ПК. Инотропный эффект ПК удается воспроизвести на изолированных из предсердия человека трабекулах. Данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что ПК у пациентов с тетрадой Фалло и у больных с операциями на клапанах улучшает исход кардиохирургического вмешательства. Установлено, что у этих больных снижается интенсивность реперфузионного некроза кардиомиоцитов, улучшается насосная функция сердца, снижается инотропная поддержка, укорачивается время пребывания на искусственной вентиляции.

Ключевые слова: сердце, ишемия, реперфузия, посткондиционирование.

(Для цитирования: Маслов Л.Н., Цибульников С.Ю., Мухомедзянов А.В., Семенов А.С., Цепочкина А.В., Хуторная М.В., Кутихин А.Г., Нам И.Ф. Посткондиционирование сердца: анализ экспериментальных и клинических данных. *Вестник РАМН*. 2016;71(1):25–30. doi: 10.15690/vramn628)

25

Введение

В 2003 г. группа американских физиологов открыла феномен, который они назвали «ишемическим посткондиционированием» (ischemic postconditioning) [1]. Суть феномена сводится к тому, что миокард становится устойчивым к реперфузионным повреждениям, если после длительного снижения кровоснабжения в течение нескольких сеансов сердце попеременно подвергают кратковременному возобновлению (не более 1 мин) и нарушению (не более 1 мин) тока крови: по сути, речь идет об адаптации к реперфузии

на уровне сердца. Вслед за этой работой появилось много публикаций, посвященных рецепторному и сигнальному механизму посткондиционирования. Большинство исследований было выполнено на молодых животных без сопутствующей патологии. Между тем многие пациенты, которым выполняется кардиохирургическое вмешательство, — люди пожилого возраста с атеросклерозом коронарных сосудов, зачастую с сахарным диабетом и артериальной гипертензией [2]. Этот факт послужил причиной проведения исследований по посткондиционированию на животных с экспериментальной сопутствующей патологией.

L.N. Maslov¹, S.Yu. Tsibul'nikov¹, A.V. Mukhomedzyanov¹, A.S. Sementsov¹,
A.V. Tsepokina², M.V. Khutornaya², A.G. Kutikhin², I.F. Nam³

¹ Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

² Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russian Federation

³ Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

Postconditioning the Heart: Analysis of Experimental and Clinical Data

Experimental atherosclerosis and hypercholesterolemia may reduce or eliminate the infarct-limiting and anti-apoptotic effect of postconditioning (PC). Experiments in rats and mice indicate that the PC may be quite effective in patients with diabetes type 2 or metabolic syndrome. Experimental data suggest that hypertension or the past myocardial infarction is not an obstacle for the implementation of cardioprotective effect of PC. It was established that that aging does not preclude the implementation of PC cardioprotective effect. Inotropic effect of IP can simulate on isolated human atrial trabeculae. The clinical observations suggest that the PC in patients with tetralogy of Fallot and patients with operations on the valves improves the outcome of cardiac surgery. It was established that PC in these patients reduces the intensity of reperfusion necrosis of cardiomyocytes, improves the pumping function of the heart, reduces the inotropic support, shorten the extubation time.

Key words: heart, ischemia, reperfusion, postconditioning.

(For citation: Maslov LN, Tsibul'nikov SY, Mukhomedzyanov AV, Sementsov AS, Tsepokina AV, Khutornaya MV, Kutikhin AG, Nam IF. Postconditioning of the Heart: Analysis of Experimental and Clinical Data. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):25–30. doi: 10.15690/vramn628)

Экспериментальные данные

Дислипидемия

В лабораторных условиях E. Piodromitis и соавт. у здоровых кроликов и животных с экспериментальным атеросклерозом моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (3 ч) [3]. Посткондиционирование воспроизводили путем реперфузии (6 циклов по 10 с) и коронароокклюзии (6 циклов по 10 с) или с помощью реперфузии (4 сеанса по 30 с) и реокклюзии (4 сеанса по 30 с). Оказалось, что 4 цикла реперфузии-реокклюзии не влияют на соотношение зона инфаркта/область риска (ЗИ/ОР). Шесть сеансов реперфузии-ишемии способствовали снижению индекса ЗИ/ОР в 2,4 раза у обычных кроликов, но не оказывали влияния на размер некроза у кроликов с атеросклерозом [3]. Эти данные были вновь подтверждены теми же учеными в более позднем исследовании [4]. Кроме того, кардиологи установили, что курсовое введение симвастатина обеспечивает восстановление инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования у кроликов с атеросклерозом [4].

Прямо противоположные данные получили M. Donato и соавт. [5], которые выполняли эксперименты на изолированных сердцах кроликов с атеросклерозом и сердцах здоровых особей. Органы подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). За область риска принимали весь левый желудочек. Посткондиционирование воспроизводили с помощью двух циклов реперфузии (30 с) и ишемии (30 с) после 30-минутной ишемии, что способствовало уменьшению индекса ЗИ/ОР в 3,6 раза. У животных с атеросклерозом инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования оказался еще более выраженным [5].

В 2012 г. С. Huang и соавт. [6] опубликовали результаты своих опытов на кроликах с атеросклерозом, у которых они воспроизводили коронароокклюзию (35 мин) и реперфузию (12 ч). Посткондиционирование (3 цикла реперфузии по 20 с и реокклюзии по 20 с) у этих животных уменьшало размер инфаркта в 1,8 раза, уровень кардиального тропонина Т в сыворотке крови — в 1,5 раза, интенсивность апоптоза кардиомиоцитов — в 2,2 раза [6]. К сожалению, авторы не проводили сравнительных экспериментов на животных без атеросклероза, поэтому осталось неясным, снижает ли дислипидемия эффективность посткондиционирования. Представленные результаты свидетельствуют о наличии двух групп диаметрально противоположных данных о влиянии атеросклероза на адаптационную устойчивость сердца к реперфузионному повреждению. Авторы одних работ утверждают, что атеросклероз блокирует процесс посткондиционирования [3, 4], тогда как другие, напротив, настаивают, что у особей с атеросклерозом защитный эффект посткондиционирования сохраняется [5, 6].

Китайские физиологи опубликовали результаты своих экспериментов на здоровых мини-свиньях и животных с гиперхолестеринемией [7]. У этих особей воспроизводили 3-часовую коронароокклюзию и 2-часовую реперфузию. Посткондиционирование у обычных свиней способствовало уменьшению очага некроза и зоны невосстановленного кровотока (no-reflow). Такое же воздействие у особей с гиперхолестеринемией не влияло ни на область no-reflow, ни на зону некроза [7]. Следует также отметить, что диета с повышенным содержанием холестерина в экспериментальных условиях у свиней и крыс вызывает дислипидемию без развития атеросклероза.

В 2014 г. X. Li и соавт. [8] в опытах на крысах с дислипидемией показали, что посткондиционирование сни-

жает индекс ЗИ/ОР в 1,3 раза, уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови — в 1,5 раза, активность каспазы-3 (ключевого фермента апоптоза) в зоне риска — в 2 раза. При этом контрольных экспериментов на крысах без нарушений липидного обмена не проводилось, поэтому также осталось неясным, снижает ли дислипидемия эффективность адаптации к реперфузии. В этой связи следует отметить, что в большинстве работ посткондиционирование способствует уменьшению размера инфаркта в 2 раза и более. Видимо, нарушение липидного обмена снижает эффективность посткондиционирования.

В 2014 г. китайские кардиологи опубликовали результаты своих экспериментов на изолированных сердцах крыс с гиперхолестеринемией и здоровых особей [9]. Изолированные сердца подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). Областью риска служил левый желудочек. Посткондиционирование способствовало уменьшению индекса ЗИ/ОР в 2 раза, количества апоптозных кардиомиоцитов — в 3 раза. Гиперхолестеринемия устраняла инфаркт-лимитирующий и антиапоптотический эффект посткондиционирования [9]. Свои данные авторы подтвердили в том же году еще раз [10]: в опытах на изолированных сердцах крыс с дислипидемией они установили, что добавление в перфузионный раствор фасудила — ингибитора Rho-киназы (Ras homologs — группа белков, родственная белку Ras) — восстанавливает инфаркт-лимитирующий эффект адаптации к реперфузии [10].

Анализ представленных данных свидетельствует, что атеросклероз и гиперхолестеринемия могут ослабить или устранить инфаркт-лимитирующий и антиапоптотический эффект посткондиционирования. Фармакологические агенты могут нивелировать негативный эффект дислипидемии.

Гипертензия

M. Zhu и соавт. в лабораторных условиях подвергали глобальной ишемии (40 мин) и реперфузии (90 мин) изолированные сердца крыс с экспериментальной почечной гипертензией и сердца обычных особей [11]. Оказалось, что в обеих группах посткондиционирование оказывает практически идентичный инфаркт-лимитирующий эффект.

В 2007 г. итальянские физиологи опубликовали результаты своих экспериментов на изолированных сердцах обычных крыс (линия Wistar) и органах животных со спонтанной гипертензией (линия SHR, Spontaneously Hypertensive Rats) [12]. Сердца подвергали глобальной ишемии (20 мин) и реперфузии (30 мин). В реперфузионном периоде определяли давление, развиваемое левым желудочком (ДРЛЖ), и конечное диастолическое давление (КДД). Посткондиционирование способствовало быстрому восстановлению ДРЛЖ и снижало КДД в обеих экспериментальных группах животных [12].

Другие исследователи подвергали изолированные сердца крыс линий Wistar и SHR глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч) [13]. После подобного воздействия отмечался подъем КДД, особенно выраженный в группе SHR. Посткондиционирование не оказывало достоверного эффекта на КДД для сердец линии Wistar, но вызывало снижение КДД в группе SHR. Адаптация к реперфузии способствовала восстановлению реперфузионного ДРЛЖ в экспериментах с органами обеих линий [13].

Физиологи из Аргентины на изолированных сердцах крыс линии SHR показали, что посткондиционирование после глобальной ишемии (40 мин) способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР в 1,7 раза [14].

Таким образом, экспериментальные данные свидетельствуют, что артериальная гипертензия не является серьезным препятствием для реализации инфаркт-лимитирующего эффекта посткондиционирования.

Диабет

D. Hausenloy и соавт. в экспериментах на изолированных сердцах крыс линии Goto-Kakizaki с сахарным диабетом 2-го типа показали, что у животных не удается воспроизвести феномен посткондиционирования [15].

В 2011 г. были опубликованы результаты экспериментов на мышах линии C57BL/6J, мышах с диабетом 1-го типа (стрептозототининдуцированный диабет) и особях с диабетом 2-го типа [16]. Изолированные сердца этих животных подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии. В ходе экспериментов было установлено, что посткондиционирование способствует уменьшению индекса ЗИ/ОР в 2 раза; подобный эффект не наблюдался у животных с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [16].

Китайские физиологии подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (40 мин) изолированные сердца обычных крыс и особей со стрептозототининдуцированным диабетом [17]. Посткондиционирование способствовало снижению КДД и увеличению ДРЛЖ у обычных крыс. Подобный эффект не наблюдался у крыс с диабетом. Посткондиционирование снижало реперфузионный выброс КФК и кардиального тропонина Т. Указанный цитопротекторный эффект не удалось обнаружить в экспериментах с сердцами крыс с диабетом [17].

В 2012 г. Y. Fan и соавт. [18] опубликовали результаты своих экспериментов, выполненных на обычных крысах и особях со стрептозототининдуцированным диабетом. Сердца подвергали глобальной ишемии (30 мин) и реперфузии (2 ч). Посткондиционирование способствовало уменьшению соотношения ЗИ/ОР более чем в 2 раза. В случае если эксперимент проводился на сердцах крыс с диабетом, то адаптация к реперфузии не оказывала инфаркт-лимитирующего эффекта, а после добавления в перфузионный раствор аторвастатина инфаркт-лимитирующий эффект посткондиционирования удавалось частично восстановить. Курсовое введение крысам аторвастатина обеспечивало полное восстановление кардиопротекторного эффекта посткондиционирования [18].

Иранские физиологи проводили свои исследования на изолированных сердцах крыс — обычных и со стрептозототининдуцированным диабетом [19]. Сердца подвергали региональной ишемии (30 мин) и реперфузии (45 мин). Посткондиционирование способствовало уменьшению индекса ЗИ/ОР на 30% и снижению выброса КФК в перфузат, оттекающий от сердца, в 2,5 раза по сравнению с контролем (ишемия-реперфузия без прекодиционирования). У крыс с диабетом подобного защитного эффекта обнаружить не удалось. Адаптация к реперфузии способствовала улучшению параметров сократимости сердца после возобновления коронарной перфузии. У особей с диабетом посткондиционирование не оказывало эффекта на инотропную функцию сердца. Добавление в перфузионный раствор ингибитора МРТ-поры (Mitochondrial Permeability Transition Pore) циклоспорина восстанавливало протекторный эффект посткондиционирования [19]. Открытие названной поры приводит к гибели клеток в результате апоптоза [20].

В исследовании, выполненное в Бельгии, были включены обычные мыши линии C57BL/6J, животные линии ObOb с сахарным диабетом 2-го типа и мыши линии DKO с метаболическим синдромом [21]. У мышей моделировали коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (60 мин).

Посткондиционирование воспроизводили с помощью трех циклов реперфузии (10 с) и реокклюзии (10 с). У обычных мышей посткондиционирование обеспечивало уменьшение соотношения ЗИ/ОР в 2 раза. Практически такой же инфаркт-лимитирующий эффект наблюдался и у мышей линий ObOb и DKO. Посткондиционирование способствовало увеличению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у мышей линий C57BL/6J и DKO через 1 и 10 нед после экспериментального инфаркта. У мышей линии ObOb насосную функцию сердца не оценивали. Посткондиционирование увеличивало выживаемость мышей линии DKO в течение 12 нед после инфаркта. У других мышей этот показатель не оценивали [21].

В большинстве вышеперечисленных экспериментов были использованы животные со стрептозототининовым диабетом (диабет 1-го типа) — именно у этих особей посткондиционирование оказалось неэффективным. У мышей же с сахарным диабетом 2-го типа (линии ObOb) или с метаболическим синдромом (линия DKO) посткондиционирование оказывало выраженный инфаркт-лимитирующий эффект. Эти факты говорят о том, что адаптация к реперфузии может оказаться достаточно эффективной у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом.

Постинфарктное моделирование

В клинической практике кардиологам часто приходится сталкиваться с больными, имеющими повторный инфаркт миокарда, поэтому для клиницистов определенный интерес представляют данные, полученные на животных с постинфарктным кардиосклерозом. В 2006 г. M. Zhu и соавт. [11] опубликовали результаты своих исследований, выполненных на изолированных сердцах крыс с постинфарктным ремоделированием сердца. Животных включали в опыт через 6 нед после экспериментального инфаркта. Сердца изолировали и воспроизводили глобальную ишемию (40 мин) и реперфузию (90 мин). Часть экспериментов выполняли на сердцах крыс без инфаркта (группа контроля). Оказалось, что посткондиционирование обеспечивает уменьшение соотношения ЗИ/ОР в 9 раз как в группе контроля, так и в случае постинфарктного ремоделирования. После адаптации к реперфузии выброс маркера некроза лактатдегидрогеназы в перфузионный раствор уменьшался в 7 раз в обеих экспериментальных группах [11]. Эти факты говорят о том, что перенесенный в прошлом инфаркт миокарда не является препятствием для реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования.

Старение

В 2008 г. K. Przyklenk и соавт. [22], выполняя сравнительные эксперименты на сердцах, изолированных из организма 4-месячных (взрослые особи) или 24-месячных (старые особи) мышей, выяснили, что в условиях ишемии-реперфузии посткондиционирование оказывало кардиопротекторный эффект только у взрослых особей и не влияло на размер инфаркта у старых животных. Несколько иные данные получили J. Dow и соавт. [23]. В свое исследование они включили взрослых самок крыс (3–4 мес) и старых самок (24–25 мес), у которых моделировали коронароокклюзию (5 мин) и реперфузию (5 мин). Посткондиционирование моделировали с помощью 4 циклов реперфузии (20 с) и реокклюзии (20 с). Подобное посткондиционирование приводило к снижению реперфузионной желудочковой тахикардии как у молодых, так и у старых особей. Немецкие физиологи осуществляли коронароокклюзию (30 мин) и реперфузию (2 ч) сердец у

молодых (3 мес) и старых (13 мес) мышей линии C57Bl6/J [24]. Оказалось, что посткондиционирование оказывает инфаркт-лимитирующий эффект как у молодых, так и у старых особей. Однако более выраженный кардиопротекторный эффект отмечался у молодых мышей. В 2011 г. S.J. Somers и соавт. [25] сообщили о результатах своих экспериментов на изолированных сердцах молодых и старых мышей. Молодыми они называли особей в возрасте 4 мес, старыми — животных в возрасте 5 мес. Выяснилось, что адаптация к реперфузии оказывает инфаркт-лимитирующий эффект в обеих группах животных.

Таким образом, старение не может быть серьезным препятствием к реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования.

Данные экспериментов на изолированных препаратах сердца человека

В экспериментах, выполненных британскими кардиологами [26] на изолированных из предсердия человека трабекулах, было показано, что посткондиционирование способно предупредить реперфузионную сократительную дисфункцию мышечных структур. Трабекулы были получены во время операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Из исследования исключили пациентов с фибрилляцией предсердий или больных, получавших антиаритмические препараты. Сходные данные получили T. Roleder и соавт. [27]. Трабекулу, изолированную из правого предсердия человека, они подвергали воздействию гипоксии (60 мин) и реоксигенации (60 мин) [27]. Тяжи соединительной ткани были получены во время операции АКШ у пациентов, средний возраст которых составлял 60 лет. Посткондиционирование индуцировали с помощью трех циклов реоксигенации (1 мин) и гипоксии (1 мин). В группу контроля были включены трабекулы с гипоксией-реоксигенацией без адаптации к реоксигенации. Авторы установили, что сила сокращений посткондиционированных структур во время реоксигенации была выше, чем в контроле [27]. Эти данные говорят о том, что феномен посткондиционирования можно реализовать на изолированных трабекулах предсердия больных ишемической болезнью сердца. В формировании защитного эффекта посткондиционирования сердца человека ведущую роль играют процессы, происходящие на уровне миокарда. В 2014 г. K. Casos и соавт. [28] опубликовали результаты своих экспериментов, выполненных на трабекулах предсердия человека. Трабекулы подвергали воздействию гипоксии (90 мин) и реоксигенации (120 мин). Авторы применяли несколько протоколов посткондиционирования. В качестве показателя некроза кардиомиоцитов использовали определение в среде инкубации лактатдегидрогеназы. Кроме того, некроз трабекул оценивали с помощью окраски тетразолием бромидом. Авторы показали, что посткондиционирование усугубляет реперфузионное повреждение трабекул [28]. В чем причина противоречий представленных данных — остается неясным. Возможно, она кроется в использовании различных протоколов посткондиционирования.

Данные клинических наблюдений

В данном обзоре, говоря о клинических исследованиях, мы сознательно решили ограничиться результатами клинических наблюдений над кардиохирургическими пациентами, поскольку вопрос об эффективности посткондиционирования у больных с острым инфарктом миокарда требует отдельного обсуждения.

Наибольшего успеха в изучении кардиопротекторного эффекта посткондиционирования у кардиохирургических больных удалось добиться китайским хирургам.

Впервые защитный эффект посткондиционирования в кардиохирургической практике был продемонстрирован W. Luo и соавт. в 2007 г. у больных с тетрадой Фалло [29]. У этих пациентов через 30 с после снятия зажима с аорты ее вновь пережимали на 30 с. Процесс повторяли два раза. Посткондиционирование способствовало снижению уровня КФК-МВ и тропонина I в сыворотке крови, что можно расценивать как уменьшение реперфузионного повреждения сердца. Аналогичное исследование было выполнено у кардиохирургических пациентов с заменой клапанов [30]. В исследование было включено 50 пациентов с кардиоплегической остановкой сердца и заменой клапанов. Через 30 с после завершения кардиоплегической остановки и возобновления коронарной перфузии пережимали аорту на 30 с с последующей реперфузией на 30 с. Цикл повторяли два раза. О некротическом повреждении сердца судили с помощью серийного определения уровня КФК-МВ и тропонина I в плазме крови пациентов. Кроме того, авторы рассматривали разницу по уровню лактата в артериальной крови и крови из коронарного синуса. Оказалось, что посткондиционирование вызывает снижение уровня КФК-МВ в постоперационном периоде. Достоверного изменения содержания в плазме крови тропонина I после посткондиционирования выявить не удалось. Посткондиционирование способствовало снижению выброса лактата в кровь коронарного синуса в 2,4 раза, уменьшалась инотропная поддержка в послеоперационном периоде. Определение в крови коронарного синуса количества нейтрофилов показало, что их захват после адаптации к реперфузии уменьшается почти в 2 раза [30]. Нейтрофилы, как известно, участвуют в реперфузионном повреждении сердца [31], поэтому снижение захвата этих клеток сердцем может быть одним из факторов, обеспечивающих повышение устойчивости миокарда к патогенному действию реперфузии. Сходные данные были опубликованы тем же авторским коллективом в следующей статье [32].

В 2009 г. китайские кардиохирурги опубликовали результаты своих наблюдений среди пациентов (n=99) с тетрадой Фалло [33]. В основную группу вошли пациенты (n=48), которым выполнялось посткондиционирование, в контрольную группу — пациенты (n=51) без дополнительных вмешательств. Было показано, что адаптация к реперфузии способствует снижению уровня тропонина I в крови. После посткондиционирования снижался уровень лактата в артериальной крови, уменьшалась инотропная поддержка. Посткондиционирование способствовало снижению частоты возникновения нелетальных осложнений [33].

В рандомизированное исследование, выполненное в Китае, было включено 105 детей с тетрадой Фалло [34]. В основную группу вошли пациенты с посткондиционированием (n=47), в контрольную группу — дети без дополнительных манипуляций (n=58). Адаптацию к реперфузии осуществляли с помощью пережатия аорты. Установлено, что посткондиционирование уменьшает время пребывания в реанимации, инотропную поддержку, снижает уровень лактата в крови [34]. К сожалению, участникам исследования не определяли маркеры некроза кардиомиоцитов, поэтому осталось неясным, оказывает ли адаптация к реперфузии цитопротекторный эффект.

В 2011 г. Q. Ji и соавт. [35] опубликовали результаты своего проспективного исследования, выполненного среди детей с тетрадой Фалло. Всего под наблюдением находились две группы больных — основная (n=41; посткондиционирование) и контрольная (n=39). Посткондиционирование осуществляли с помощью пережатия аорты. Всего было использовано 3 цикла реперфузии (30 с) и ишемии (30 с). Адаптация к реперфузии способствовала снижению пика тропонина I на 43%, уменьшению инотропной поддержки, повышению сердечного выброса, сокращению времени пребывания на искусственной вентиляции [35].

В 2013 г. R. Zhang и соавт. [36] провели успешную апробацию имитации посткондиционирования с помощью морфина у детей с тетрадой Фалло. Опиат вводили в дозе 0,1 мг/кг в корень аорты через кардиоплегическую иглу за 3 мин до снятия зажима с аорты. Для оценки некроза кардиомиоцитов использовали серийное определение тропонина I в сыворотке крови. Морфин способствовал снижению пика тропонина I, уменьшал инотропную поддержку, сокращал время пребывания на искусственной вентиляции, увеличивал фракцию выброса левого желудочка и сердечный выброс [36]. Авторы заключили, что морфин может имитировать феномен посткондиционирования.

Заключение

Экспериментальный атеросклероз и гиперхолестеринемия могут ослабить или устранить инфаркт-лимитирующий и антиапоптотический эффект посткондиционирования. Опыты на крысах и мышах указывают на то, что адаптация к реперфузии может оказаться достаточно эффективной у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа или метаболическим синдромом. Экспериментальные данные свидетельствуют, что артериальная гипертензия

или перенесенный в прошлом инфаркт миокарда не являются препятствием для реализации кардиопротекторного эффекта посткондиционирования. Установлено, что старение также не ограничивает реализацию кардиопротекторного эффекта посткондиционирования. Инотропный эффект посткондиционирования удается воспроизвести на изолированных из предсердия человека трабекулах.

Данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что посткондиционирование у пациентов с тетрадой Фалло и у больных с операциями на клапанах улучшает исход кардиохирургического вмешательства. Установлено, что посткондиционирование у этих больных снижает интенсивность реперфузионного некроза кардиомиоцитов, улучшает насосную функцию сердца, снижает инотропную поддержку, укорачивает время пребывания на искусственной вентиляции.

Для окончательного решения вопроса об эффективности посткондиционирования у кардиохирургических больных необходимо проведение всестороннего многоцентрового исследования.

Источники финансирования

Статья подготовлена при поддержке Российского научного фонда, грант 14-15-00008.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщать.

Выражение признательности

Авторы выражают признательность за техническую помощь Н.А. Данильченко.

ЛИТЕРАТУРА

- Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;285(2):H579–H588. doi: 10.1152/ajpheart.01064.2002.
- Шипулин В.М., Козлов Б.Н., Евтушенко А.В., и др. Современные стратегии лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 25. – №2. – С. 4–12. [Shipulin VM, Kozlov BN, Evtushenko AV, et al. Modern strategy of heart failure treatment in cardiac surgery. *Sibirskii meditsinskii zhurnal.* 2010;25(2):4–12. (In Russ).]
- Илиодромитис ЕК, Зога А, Вретту А, et al. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits. *Atherosclerosis.* 2006;188(2):356–362. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.11.023.
- Илиодромитис ЕК, Андреаду И, Проковас Е, et al. Simvastatin in contrast to postconditioning reduces infarct size in hyperlipidemic rabbits: possible role of oxidative/nitrosative stress attenuation. *Basic Res Cardiol.* 2010;105(5):193–203. doi: 10.1007/s00395-009-0078-3.
- Donato M, D'Annunzio V, Berg G, et al. Ischemic postconditioning reduces infarct size by activation of A₁ receptors and K⁺_{ATP} channels in both normal and hypercholesterolemic rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;49(5):287–292. doi: 10.1097/fjc.0b013e31803c55fe.
- Huang C, Li R, Zeng Q, et al. Effect of minocycline postconditioning and ischemic postconditioning on myocardial ischemia reperfusion injury in atherosclerosis rabbits. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2012;32(4):524–529. doi: 10.1007/s11596-012-0090-y.
- Zhao JL, Yang YJ, You SJ, et al. Different effects of postconditioning on myocardial no-reflow in the normal and hypercholesterolemic mini-swines. *Microvasc Res.* 2007;73(2):137–142. doi: 10.1016/j.mvr.2006.09.002.
- Li X, Zhao H, Wu Y, et al. Up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 α enhanced the cardioprotective effects of ischemic postconditioning in hyperlipidemic rats. *Acta Biochim Biophys Sin. (Shanghai).* 2014;46(2):112–118. doi: 10.1093/abbs/gmt132.
- Wu N, Zhang X, Guan Y, et al. Hypercholesterolemia abrogates the cardioprotection of ischemic postconditioning in isolated rat heart: roles of glycogen synthase kinase-3 β and the mitochondrial permeability transition pore. *Cell Biochem Biophys.* 2014;69(1):123–130. doi: 10.1007/s12013-013-9778-2.
- Wu N, Li W, Shu W, et al. Inhibition of Rho-kinase by fasudil restores the cardioprotection of ischemic postconditioning in hypercholesterolemic rat heart. *Mol Med Rep.* 2014;10(5):2517–2524. doi: 10.3892/mmr.2014.2566.
- Zhu M, Feng J, Lucchinetti E, et al. Ischemic postconditioning protects remodeled myocardium via the PI3K–PKB/Akt reperfusion injury salvage kinase pathway. *Cardiovasc Res.* 2006;72(1):152–162. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.06.027.
- Fantinelli JC, Mosca SM. Comparative effects of ischemic pre and postconditioning on ischemia-reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Mol Cell Biochem.* 2007;296(1–2):45–51. doi: 10.1007/s11010-006-9296-2.
- Penna C, Tullio F, Moro F, et al. Effects of a protocol of ischemic postconditioning and/or captopril in hearts of normotensive and hypertensive rats. *Basic Res Cardiol.* 2010;105(2):181–192. doi: 10.1007/s00395-009-0075-6.
- González Arbeláez LF, Pérez Núñez IA, et al. Gsk-3 β inhibitors mimic the cardioprotection mediated by ischemic pre- and post-

- conditioning in hypertensive rats. *Biomed Res Int.* 2013;2013:317456. doi: 10.1155/2013/317456.
15. Hausenloy DJ, Tsang A, Yellon DM. Postconditioning does not protect the diabetic heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2006;40(6):958. doi: 10.1016/j.yjmcc.2006.03.119.
 16. Przyklenk K, Maynard M, Greiner DL, et al. Cardioprotection with postconditioning: loss of efficacy in murine models of type-2 and type-1 diabetes. *Antioxid Redox Signal.* 2011;14(5):781–790. doi: 10.1089/ars.2010.3343.
 17. Ren JY, Song JX, Lu MY, et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in isolated perfused heart from diabetic rats: Involvement of transient receptor potential vanilloid 1, calcitonin gene-related peptide and substance P. *Regul Pept.* 2011;169(1–3):49–57. doi: 10.1016/j.regpep.2011.04.004.
 18. Fan Y, Yang S, Zhang X, et al. Comparison of cardioprotective efficacy resulting from a combination of atorvastatin and ischaemic post-conditioning in diabetic and non-diabetic rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2012;39(11):938–943. doi: 10.1111/1440-1681.12014.
 19. Najafi M, Farajnia S, Mohammadi M, et al. Inhibition of mitochondrial permeability transition pore restores the cardioprotection by postconditioning in diabetic hearts. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13(1):106. doi: 10.1186/s40200-014-0106-1.
 20. Kroemer G, Galluzzi L, Brenner C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev.* 2007;87(1):99–163. doi: 10.1152/physrev.00013.2006.
 21. Oosterlinck W, Dresselaers T, Geldhof V, et al. Diabetes mellitus and the metabolic syndrome do not abolish, but might reduce, the cardioprotective effect of ischemic postconditioning. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(6):1595–1602. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.02.016.
 22. Przyklenk K, Maynard M, Darling CE, et al. Aging mouse hearts are refractory to infarct size reduction with postconditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(14):1393–1398. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.070.
 23. Dow J, Bhandari A, Kloner RA. Ischemic postconditioning's benefit on reperfusion ventricular arrhythmias is maintained in the senescent heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2008;13(2):141–148. doi: 10.1177/1074248408317705.
 24. Boengler K, Buechert A, Heinen Y, et al. Cardioprotection by ischemic postconditioning is lost in aged and STAT3-deficient mice. *Circ Res.* 2008;102(1):131–135. doi: 10.1161/circresaha.107.164699.
 25. Somers SJ, Lacerda L, Opie L, et al. Age, genetic characteristics and number of cycles are critical factors to consider for successful protection of the murine heart with postconditioning. *Physiol Res.* 2011;60(6):971–974.
 26. Sivaraman V, Mudalagiri NR, Di Salvo C, et al. Postconditioning protects human atrial muscle through the activation of the RISK pathway. *Basic Res Cardiol.* 2007;102(5):453–459. doi: 10.1007/s00395-007-0664-1.
 27. Roleder T, Gołba KS, Kunecki M, et al. The co-application of hypoxic preconditioning and postconditioning abolishes their own protective effect on systolic function in human myocardium. *Cardiol J.* 2013;20(5):472–477. doi: 10.5603/CJ.2013.0131.
 28. Casos K, Perez M, Blasco-Lucas A, et al. P421 Is ischemic postconditioning really effective in protecting the human myocardium? The role of the protocol applied and of clinical conditions. *Cardiovasc Res.* 2014;103(Suppl.1):S77. doi: 10.1093/cvr/cvu091.101.
 29. Luo W, Li B, Lin G, et al. Postconditioning in cardiac surgery for tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(5):1373–1374. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.01.028.
 30. Luo W, Li B, Chen R, et al. Effect of ischemic postconditioning in adult valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33(2):203–208. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.11.010.
 31. Baxter GF. The neutrophil as a mediator of myocardial ischemia-reperfusion injury: time to move on. *Basic Res Cardiol.* 2002;97(4):268–275. doi: 10.1007/s00395-002-0366-7.
 32. Luo W, Li B, Lin G, et al. Does cardioplegia leave room for postconditioning in paediatric cardiac surgery? *Cardiol Young.* 2008;18(3):282–287. doi: 10.1017/S1047951108002072.
 33. Li B, Chen R, Huang R, et al. Clinical benefit of cardiac ischemic postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009;8(1):17–21. doi: 10.1510/icvts.2008.189373.
 34. Chen R, Luo WJ, Jiang HH, et al. Cardiopulmonary protection of ischemic postconditioning in cardiac surgery in children with tetralogy of Fallot. *Chin J Cotemporary Pediat.* 2009;11(4):273–276.
 35. Ji Q, Mei Y, Wang X, et al. Effect of ischemic postconditioning in correction of tetralogy of Fallot. *Int Heart J.* 2011;52(5):312–317. doi: 10.1536/ihj.52.312.
 36. Zhang R, Shen L, Xie Y, et al. Effect of morphine-induced postconditioning in corrections of tetralogy of Fallot. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:76. doi: 10.1186/1749-8090-8-76.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Маслов Леонид Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru

Цибульников Сергей Юрьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: Tsibulnikov@outlook.com

Мухомедзянов Александр Валерьевич, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: sasha_m91@mail.ru

Семенов Андрей Сергеевич, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»

Адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111А, тел.: +7 (3822) 26-21-74, e-mail: hamkot@sibmail.com

Цепоккина Анна Викторовна, аспирант отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, тел.: +7 (3842) 64-41-56, e-mail: annaserokina@mail.ru

Хуторная Мария Владимировна, аспирант отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, тел.: +7 (3842) 64-41-56, e-mail: masha_hut@mail.ru

Кутихин Антон Геннадьевич, аспирант отдела экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Адрес: 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6, тел.: +7 (3842) 64-41-56, e-mail: antonkutikhin@gmail.com

Нам Ирина Феликсовна, кандидат технических наук, доцент кафедры промышленной и медицинской электроники Института неразрушающего контроля, Национального исследовательского Томского политехнического университета

Адрес: 634050, Томск, проспект Ленина, д. 30, тел.: +7 (3822) 41-98-69, e-mail: irenanam@gmail.com

DOI: 10.15690/vramn615

В.А. Бывальцев^{1,2,3,4}, Е.Г. Белых², И.А. Степанов¹

¹ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

² Иркутский научный центр хирургии и травматологии, Иркутск, Российская Федерация

³ Дорожная клиническая больница на станции Иркутск-Пассажирский, Иркутск, Российская Федерация

⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Российская Федерация

Выбор способа лечения церебральных аневризм различных локализаций в условиях развития современных эндоваскулярных технологий: метаанализ

Актуальность. До недавнего времени основным способом выключения церебральных аневризм (ЦА) из кровотока являлся метод микрохирургического клипирования. Частота применения эндоваскулярного либо микрохирургического закрытия ЦА в зависимости от локализации в эпоху активно развивающейся эндоваскулярной нейроинтервенционной медицины неизвестна. **Цель:** изучить частоту применения микрохирургического либо эндоваскулярного метода лечения ЦА в зависимости от локализации. **Методы.** Проведен метаанализ клинических серий лечения разорвавшихся и неразорвавшихся ЦА, опубликованных с 2003 по 2014 г., в которых имелись сведения о методах лечения и локализации ЦА. В анализ не включали исследования типа случай–контроль; исследования, внешне сбалансированные по числу наблюдений в группах, и серии, в которых значительное количество пролеченных пациентов исключено из анализа. **Результаты.** В метаанализ включены 3 отечественные и 5 зарубежных клинических серий, в которых представлены данные о лечении 5254 ЦА различной локализации. Суммарная доля микрохирургического метода в лечении ЦА внутренней сонной артерии составила 65% (95% ДИ 55–75), передней мозговой артерии — 65% (95% ДИ 46–84), средней мозговой артерии — 90% (95% ДИ 82–98), вертебробазиллярного бассейна — 39% (95% ДИ 41–64). **Выводы.** В клинических сериях, где доступны оба метода лечения, эндоваскулярный способ закрытия использован для большинства ЦА вертебробазиллярного бассейна, более 1/3 ЦА передней мозговой и внутренней сонной артерий. ЦА средней мозговой артерии, в отличие других локализаций, в большинстве случаев (90%) подвергались микрохирургическому лечению. В ряде случаев ЦА технически не подлежат эндоваскулярному закрытию, требуют реконструктивных микрососудистых операций. В условиях конкуренции с менее инвазивной, но более дорогой опцией эндоваскулярного лечения, снижения доли и опыта открытых вмешательств микрохирургические методы должны быть отработаны до высокого уровня, что требует концентрации пациентов в специализированных центрах и микронейрохирургического тренинга для специалистов.

Ключевые слова: церебральные аневризмы, клипирование, койлинг, нейроинтервенционные технологии, эндоваскулярная хирургия, метаанализ. (Для цитирования: Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Степанов И.А. Выбор способа лечения церебральных аневризм различных локализаций в условиях развития современных эндоваскулярных технологий: метаанализ. Вестник РАМН. 2016;71(1):31–40. doi: 10.15690/vramn615)

31

V.A. Byval'tsev^{1,2,3,4}, E.G. Belykh¹, I.A. Stepanov³

¹ Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, Irkutsk, Russian Federation

² Railway Clinical Hospital on the station Irkutsk-Passazhirskiy of Russian Railways Ltd., Irkutsk, Russian Federation

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

⁴ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

The Choice of the Treatment Method for Cerebral Aneurysms of Different Locations in the Era of Advanced Endovascular Technologies: A Meta-Analysis

Relevance: Until recently, microsurgical clipping was the main method to eliminate cerebral aneurysms (CA) from the circulation. The rate of endovascular versus microsurgical treatment for CA of different locations in the era of rapidly emerging endovascular medicine is unknown. **Aim:** To study the frequency of microsurgical or endovascular techniques for the treatment of CA of different locations. **Methods:** Methods of treatment and localization of CA were studied in meta-analysis of clinical series published from 2003 to 2014. Case-control studies, studies with externally balanced number of patients in the groups, and the series in which a large number of patients were treated out the study were excluded. **Results:** 1 international, 2 American, 2 Japanese and 3 Russian clinical series (n=5254 CA) were included in the meta-analysis. The pooled rate of microsurgical treatment used for the CA of the internal carotid artery was 65% (95% CI 55–75), the anterior cerebral artery — 65% (95% CI 46–84), the middle cerebral artery — 90% (95% CI 82–98), and vertebrobasilar basin — 39% (95% CI 41–64). **Conclusions:** In clinical series both methods of CA treatment were available but endovascular closure was used for the majority of vertebrobasilar basin aneurysms, and for more than a third of anterior cerebral artery or internal carotid artery aneurysms. Middle cerebral artery aneurysms, as opposed to CA of other locations, were subjected to microsurgical treatment in the most cases (90%). In some cases CA are not suitable for endovascular closure, or require microvascular reconstructive operations. In competition with less invasive but more expensive option of endovascular treatment, and under the conditions of decreasing volume and experience of open CA surgery, microsurgical techniques should be mastered to a high level which requires centralization of the patients in the specialized centers and microneurosurgical training.

Key words: intracranial aneurysm, surgery, microsurgery, endovascular procedure, meta-analysis.

(For citation: Byval'tsev VA, Belykh EG, Stepanov IA. The Choice of the Treatment Method for Cerebral Aneurysms of Different Locations in the Era of Advanced Endovascular Technologies: A Meta-Analysis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(1):31–40. doi: 10.15690/vramn615)

Актуальность

Черепральные аневризмы (ЦА) являются наиболее частой причиной нетравматических субарахноидальных кровоизлияний (САК), которые диагностируются с частотой от 3 в республике Беларусь [1, 2] до 25 на 100 000 населения в год в Японии и Финляндии [2, 3]. В последние годы в связи с большей доступностью неинвазивной нейровизуализации (компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) увеличилась выявляемость неразорвавшихся ЦА [4]. Согласно последним систематическим обзорам, распространенность ЦА составляет не менее 1% у лиц средней возрастной группы и более 4% у лиц пожилого возраста, а в США — у 1–8% всего взрослого населения [4–6]. По данным аутопсийных и ангиографических исследований, частота встречаемости составляет от 0,4 до 9,9% [7]. Множественные ЦА встречаются менее чем в 30% случаев [8]. Точных данных о распространенности ЦА в России нет. Тактика лечения пациента с ЦА зависит от ряда факторов, основным из которых является наличие или отсутствие разрыва аневризмы.

Развитие эндоваскулярных технологий лечения ЦА привело к тому, что к настоящему времени в США около 40% разорвавшихся и около 70% неразорвавшихся ЦА, а в Великобритании до 85% разорвавшихся ЦА лечатся эндоваскулярно [9].

Целью данного метаанализа стало изучить долю выбора микрохирургического либо эндоваскулярного метода лечения ЦА в зависимости от их локализации за последние 10 лет.

Методы

Дизайн

Проанализированы опубликованные с 2003 по 2014 г. клинические серии лечения ЦА, в которых пациентам было доступно как эндоваскулярное, так и микрохирургическое лечение.

Критерии соответствия

Для оценки выбора способа лечения ЦА при различных локализациях определены следующие критерии включения литературных источников в метаанализ:

- 1) опубликованные в период с 2003 по 2014 г. отечественные и зарубежные клинические серии лечения ЦА;
- 2) исследование является продольным;
- 3) в исследовании описывается лечение неразорвавшихся либо разорвавшихся ЦА;
- 4) наличие сведений о частоте микрохирургического и эндоваскулярного методов лечения ЦА;
- 5) наличие сведений о локализации ЦА.

Критериями исключения являлись:

- 1) исследования типа случай–контроль;
- 2) исследование включает только один метод лечения;
- 3) исследования, внешне сбалансированные по числу наблюдений в группах исследования;
- 4) публикации, в которых значительное количество пролеченных в учреждении пациентов не включено в исследование.

Этапы систематического поиска и отбора-фильтрации данных для метаанализа представлены на рис. 1. На первом этапе в базах данных PubMed, Medline и eLibrary проводился поиск литературных источников с использованием ключевых слов «intracranial aneurysm», «surgery», «endovascular coiling», «aneurysm clipping» для англоязыч-

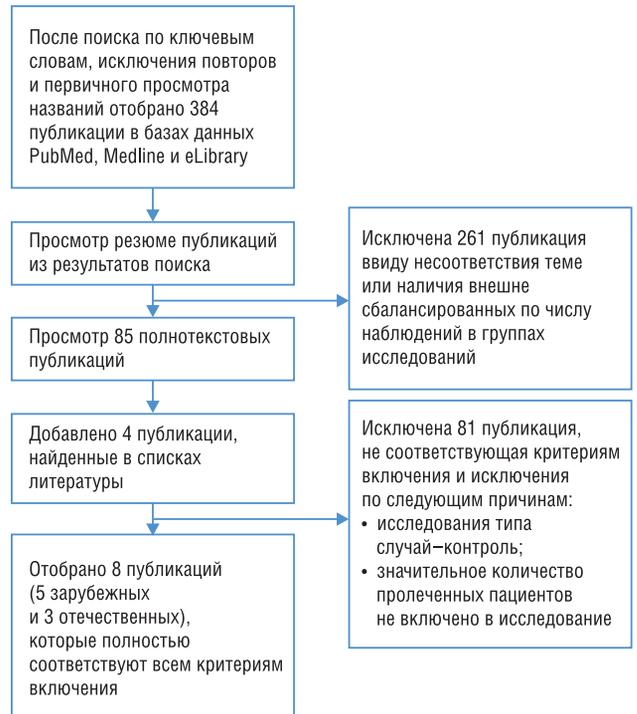


Рис. 1. Стратегия поиска и отбора данных для включения в метаанализ

ных систем, «аневризма», «артериальная аневризма», «хирургическое лечение», «аневризматическая болезнь» — для системы eLibrary и ручной отбор статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты и исключали публикации, не соответствующие критериям исследования. На третьем этапе просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям и список литературы на наличие релевантных исследований. Информацию из отобранных для метаанализа статей заносили в таблицы и производили анализ. Таким образом, систематизирована информация о 3 отечественных и 5 зарубежных исследованиях (двух из США, двух из Японии и одного интернационального — из США, Канады, Европы), которые включают в себя 5254 случая ЦА различной локализации. Для вычисления статистических показателей метаанализа и построения метаграф использовано программное обеспечение Microsoft Excel 2010 [9]. Данные представлены в виде долей (%), их стандартных ошибок и 95% доверительных интервалов (ДИ). Результаты взвешены с использованием модели случайных эффектов на основании расчета коэффициентов гетерогенности Q и I². Порог значимости p выбран равным 0,05.

Результаты

Частота и последствия разрыва церебральных аневризм

Согласно данным эпидемиологических исследований, заболеваемость геморрагическим инсультом в различных странах находится в пределах 11,0–23,0 случаев на 100 000 населения ежегодно. У мужчин кровоизлияния встречаются несколько чаще, чем у женщин, с соотношением 3:2 [10]. Разрыв ЦА происходит примерно в 5–10 случаях на 100 000 населения в год [11]. Спонтанный тромбоз неразорвавшихся ЦА головного мозга случается редко. Каждый год примерно 30 тыс. человек в США страдают от разрыва ЦА [12]. В странах Европы заболеваемость

САК находится в пределах 6,0–12,0, в США — 10 случаев на 100 000 [13]. В России этот показатель, по данным на 2000 г., равен 14 случаям на 100 000 населения в год: до настоящего времени цитируется и признается отвечающим действительности. Ежегодная частота новых случаев геморрагического инсульта, рассчитанная на число жителей Ханты-Мансийского автономного округа в возрасте 20 лет и старше, составила 27,3 (18,1–38,3) на 100 000 жителей в год, из которых 50% приходится на САК [14]. Такие высокие показатели могут быть обусловлены потенциально высокой встречаемостью факторов риска разрыва ЦА в данной популяции. К таким факторам риска в первую очередь можно отнести курение [отношение шансов, ОШ, 3,05 (1,19–7,83)], гипертензию, алкоголизм, а также женский пол [ОШ 2,53 (1,10–5,85)] [15]. При этом аневризматическое САК, как правило, происходит у лиц трудоспособного возраста (40–50 лет), что обуславливает высокую социально-экономическую значимость проблемы.

В зависимости от локализации аневризмы в момент ее разрыва происходит кровотечение в субарахноидальное пространство (САК). САК является катастрофическим событием, вызывающим резкий подъем внутричерепного давления, иногда прорыв крови в желудочковую систему или вещество головного мозга. Ангиоспазм является вторичным событием, обычно возникает спустя несколько дней и является причиной вторичных ишемических повреждений и отсроченного неврологического дефицита. Уровень смертности в течение первых 30 дней после САК колеблется от 45 до 80% [16, 17]. Инвалидами становятся 50% выживших. Таким образом, только 1/3 пациентов,

у которых развилось САК, имеют положительный исход [18]. Частота повторного кровоизлияния у пациентов с САК в течение первых двух недель составляет 25–30%, является наиболее высокой в промежутке между первыми 24–48 ч и постепенно снижается до нескольких процентов в течение двух недель. Если после САК в течение двух месяцев не произошло повторного кровоизлияния, то риск последующего САК приравнивается к таковому у неразорвавшихся аневризм. При повторном кровоизлиянии летальность достигает 60%, а после третьего эпизода приближается к 100% [18, 19].

В последние пять лет в России значительно улучшились показатели хирургических вмешательств при геморрагических и ишемических инсультах [19]. Для решения проблемы лечения пациентов с цереброваскулярными заболеваниями развернута сеть нейрососудистых центров, в которых концентрация пациентов неизбежно приводит к накоплению опыта, организуются лаборатории и курсы тренинга, освоения и поддержания специфических навыков для специалистов.

Локализация церебральных аневризм

Данные о преимущественном расположении неразорвавшихся ЦА доступны из продольных аутопсийных, поперечных диагностических, наблюдательных и интервенционных исследований. Другой массив данных получен из исследований, посвященных разорвавшимся ЦА. При сравнении локализации неразорвавшихся и разорвавшихся ЦА получаются несколько расхожие данные с превалированием ЦА передней циркуляции при САК (рис. 2).

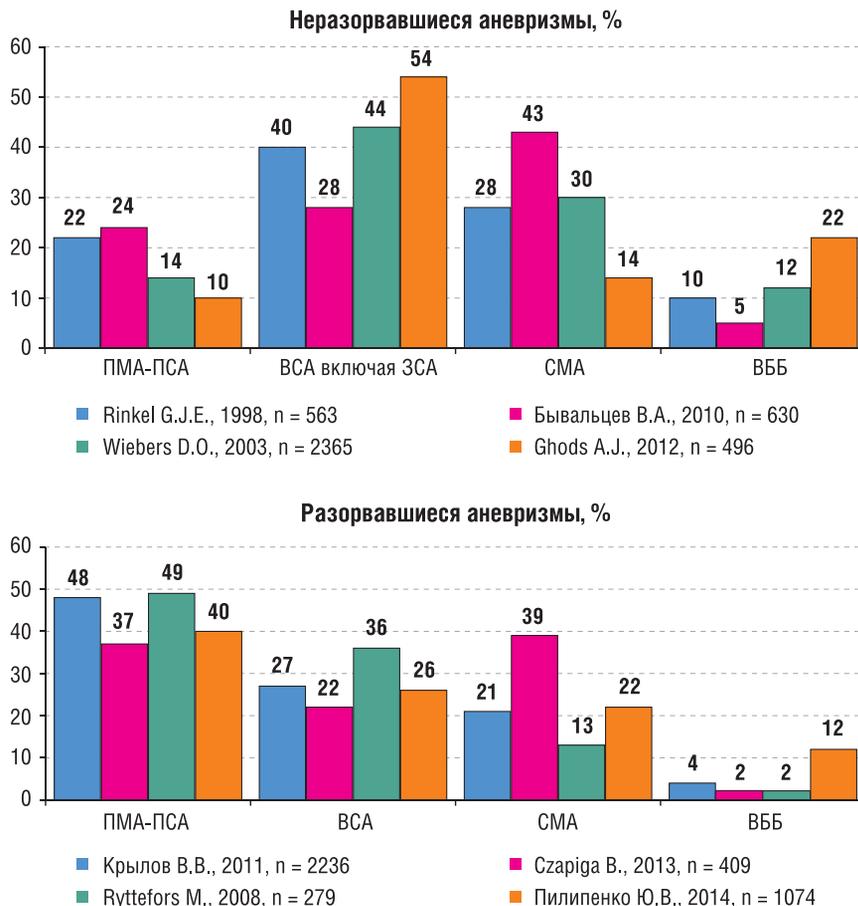


Рис. 2. Частота локализаций неразорвавшихся и разорвавшихся аневризм

Примечание. ПМА — передняя мозговая артерия, ПСА — передняя соединительная артерия, ВСА — внутренняя сонная артерия, ЗСА — задняя соединительная артерия, СМА — средняя мозговая артерия, ВББ — вертебробазиллярный бассейн.

Методы лечения церебральных аневризм

Микрохирургическое клипирование и эндоваскулярный койлинг являются основными способами закрытия ЦА. Количество современных технических способов лечения ЦА значительно увеличилось за счет прогресса в эндоваскулярных технологиях и новых оперативных приемов (табл. 1), что позволяет подобрать индивидуальную тактику лечения пациента.

Результаты метаанализа крупных серий открытого и эндоваскулярного лечения церебральных аневризм

В метаанализ вошли данные восьми клинических серий: Пилипенко, 2014; Свистов 2012; Крылов, 2012; Tenjin, 2011; Wiebers, 2003; Spetzler, 2013; Natarajan, 2008; Kaku, 2010.

Одна из самых больших опубликованных отечественных серий лечения ЦА принадлежит НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского: включает 2412 пациентов, из которых 45 (1,9%) с неразорвавшимися ЦА, остальные с САК [1]. Гигантские ЦА (более 25 мм) имели место у 49 (2%) пациентов, множественные ЦА выявлены у 287 (11,9%). При выборе тактики лечения авторы отмечают необходимость проведения операции в холодном периоде САК, а также необходимость продолжительного интраоперационного (или вынужденного постоянного) клипирования несущего аневризму сосуда. При этом для предотвращения ишемического поражения мозга в бассейне подвергающейся окклюзии артерии выполняются протекционные экстраинтракраниальные анастомозы [20].

Распределение ЦА по локализации представлено на рис. 2. С 1996 по 2010 г. эндоваскулярно пролечено 156 пациентов с ЦА, из них 109 (70%) — в 2005–2010 гг. По представленным в работе данным возможно рассчитать изменения в выборе метода вмешательства по годам. Для этой цели данные проанализированы после условного разделения пациентов на две группы: 1-я — 1990–2004 гг. (n=1477), 2-я — 2005–2010 гг. (n=935). Выбор 2005 г. обусловлен наличием данных о локализациях ЦА при эндоваскулярных вмешательствах с 2005 по 2010 г. При анализе количества клипирований ЦА средней мозговой артерии (СМА) выявлено увеличение доли операций на 5,3% — с 17,5% (n=259) в 1990–2004 гг. до

22,8% (n=214) в 2005–2010 (p=0,0013). При этом за период с 2005 по 2010 г. эндоваскулярным способом пролечено только 1,8% (n=2) ЦА СМА. Большинство эндоваскулярно пролеченных ЦА располагались на внутренней сонной артерии — 66,1% (n=72) и в вертебробазилярном бассейне — 28,4% (n=31). На долю передней соединительной артерии приходились остальные 3,7% (n=4). Большинство эндоваскулярно выключенных ЦА относились к категории труднодоступных и технически сложных для открытой операции. Принимая во внимание исходы операций в данной серии, а именно то, что процент летальных исходов при ЦА передней циркуляции наивысший в бассейне СМА — 16,3% (n=77), можно заключить, что ЦА данной локализации являются не только кандидатами на открытое лечение в большинстве случаев, но и технически сложными мишенями, вносящими существенный вклад в общую летальность при данной патологии.

Серия Свистова, включившая 118 пациентов, выявила достоверное превосходство радикальности клипирования только при аневризмах СМА (p=0,04), тогда как при иных локализациях преимуществ микрохирургического метода не отмечено [16]. Частота осложнений при эндоваскулярных вмешательствах недостоверно выше, чем при клипировании: ОП (отношение рисков) 1,164 (95% ДИ 0,91–1,49); p=0,23. Тем не менее частота интраоперационных разрывов при эмболизации составила 6,9% и имела тенденцию к значимости различий в сравнении с клипированием — 17,8% (p=0,06). Сравнивая результаты лечения ЦА, авторы заключают, что у пациентов, оперированных в удовлетворительном состоянии, послеоперационный исход идентичен по частоте отличных, хороших и неблагоприятных. У пациентов, оперированных в тяжелом состоянии, отмечена диссоциация исходов лечения за счет достоверного увеличения отличных и неблагоприятных форм в группе эндоваскулярного лечения. Таким образом, показано, что широкое применение эндоваскулярного метода окклюзии разорвавшихся ЦА в остром периоде САК в условиях муниципального лечебного учреждения может обеспечить достижение хороших результатов лечения.

Серия Пилипенко включает 1074 пациента, которым хирургическое лечение разорвавшихся ЦА проводили в отдаленном постгеморрагическом периоде — методом от-

Таблица 1. Сравнение преимуществ и недостатков эндоваскулярного койлинга и микрохирургического клипирования аневризм

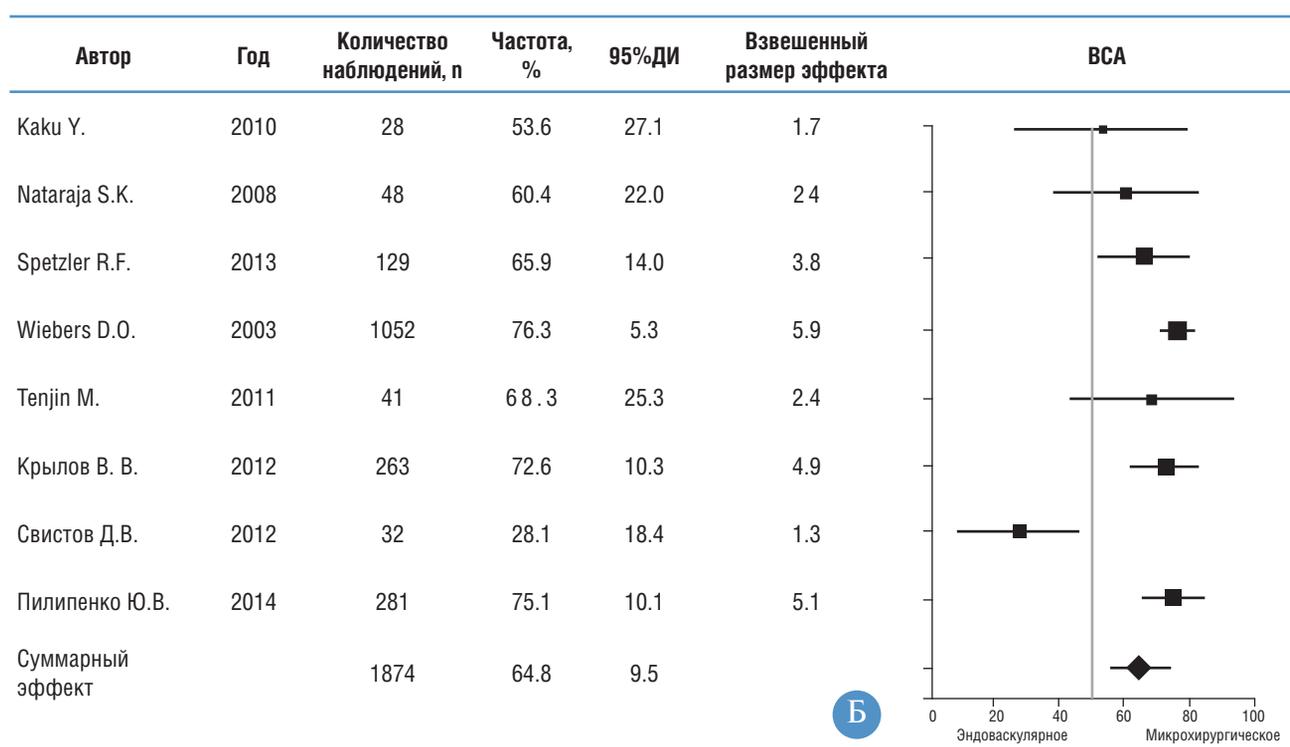
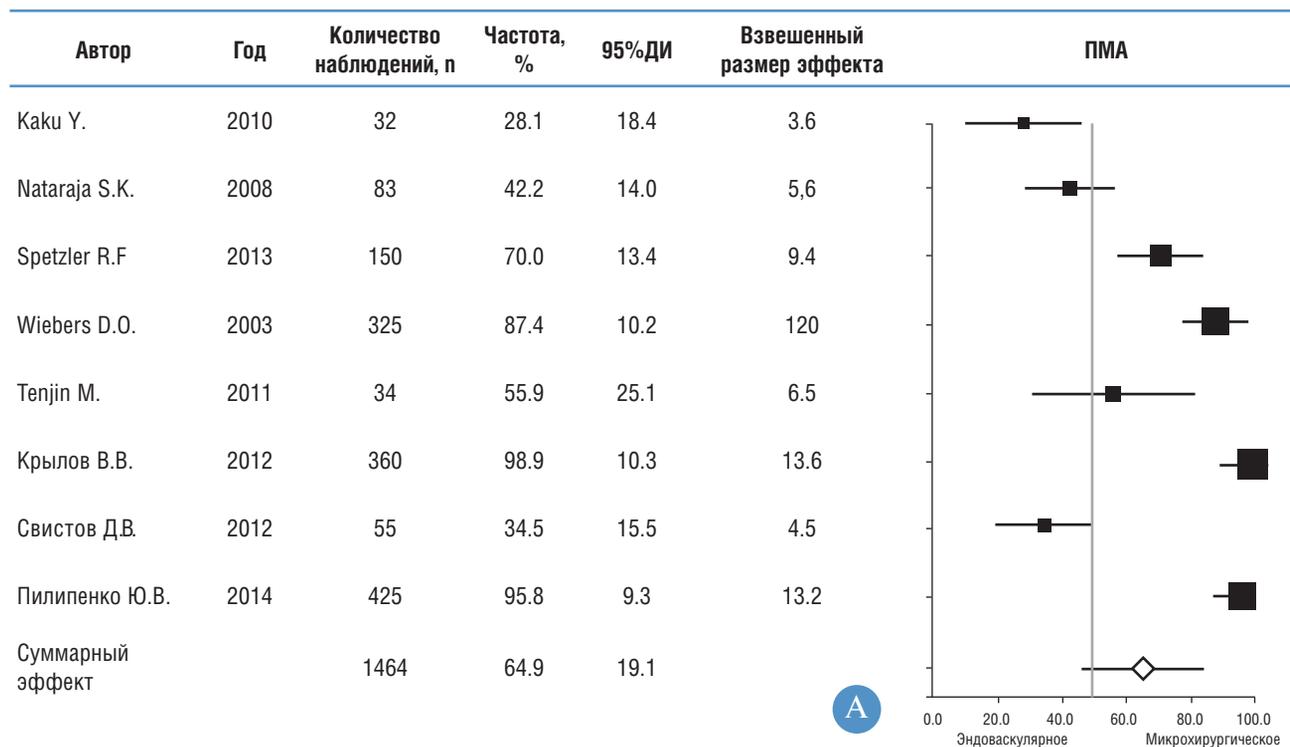
Способ выключения аневризмы	Преимущества	Недостатки
Эндоваскулярный койлинг	Нет краниотомии Нет ретракции мозга Нет диссекции черепно-мозговых нервов, сосудов и кости Нет необходимости работы с кальцификацией шейки аневризмы Позволяет проводить одновременно ангиопластику при спазме	Невозможность удаления гематомы и сгустков Неполная окклюзия в большинстве случаев Более высокая частота рецидива аневризмы Трудность лечения аневризм с широкой шейкой Накопление большого количества спиралей может вызвать масс-эффект Трудность контроля кровотечения после разрыва во время койлинга
Микрохирургическое клипирование	Возможность удаления внутримозговой гематомы и отмывания сгустков Преимущества нейроанестезии и нейропротекции Новые минимально-инвазивные доступы (миникраниотомия, эндоскопические доступы) Разработка способов микрососудистой реконструкции и шунтирующих операций Интраоперационная ангиография Управляемая гипотензия и метод внутрисосудистой аспирации крови Доступы через основание черепа	Необходимость общей анестезии Необходимость краниотомии и ретракции мозга В процессе доступа могут возникнуть трудности с выделением черепно-мозговых нервов и удалением костей (передний и задний наклонный отросток) Клипирование может компримировать перфорантные сосуды или крупные ветви Кальцификация стенки, особенно в области шейки, затрудняет клипирование

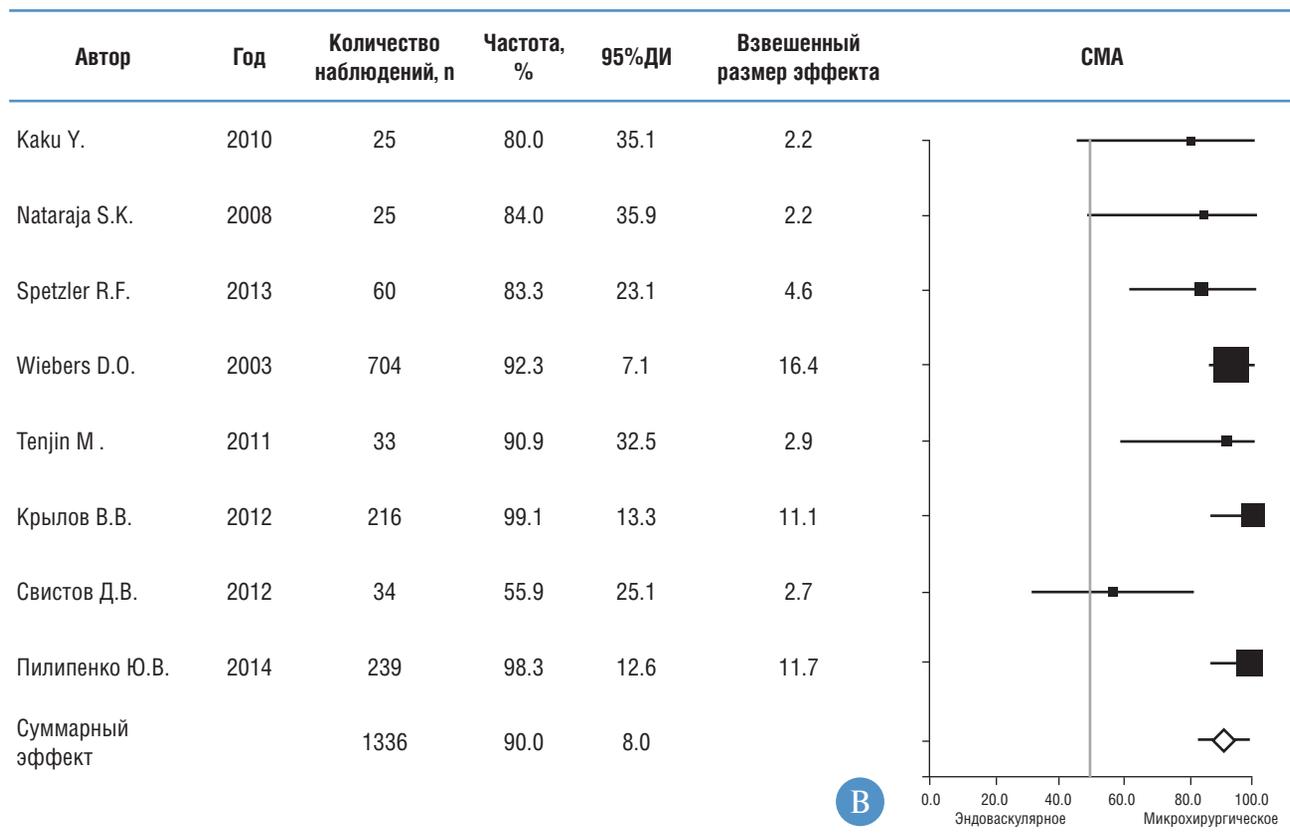
крытой микрохирургии в 82,6% (n=887), эндоваскулярно в 17,4% (n=187) наблюдений [19]. Осложнения наблюдались в 13,8% случаев после микрохирургических и в 16,0% после эндоваскулярных операций, при этом большая часть (14,2%) была связана с церебральными нарушениями. Сравнивая риск осложнений при различных локализациях ЦА, авторы выявили, что в группе эндоваскулярного лечения, по сравнению с открытым, риск осложнений значительно меньше при ЦА офтальмического отдела внутренней сонной — 7 против 25% (p=0,0095) и позвоночной артерий — 11,1 против 16,7%. По остальным локализациям разница статистически незначима. Интраоперационный разрыв отмечался в 7,4% открытых и 4,3% эндоваскуляр-

ных вмешательств. Стойкие неврологические нарушения после интраоперационного разрыва сохранялись у 39,1 и 71,4% пациентов, соответственно.

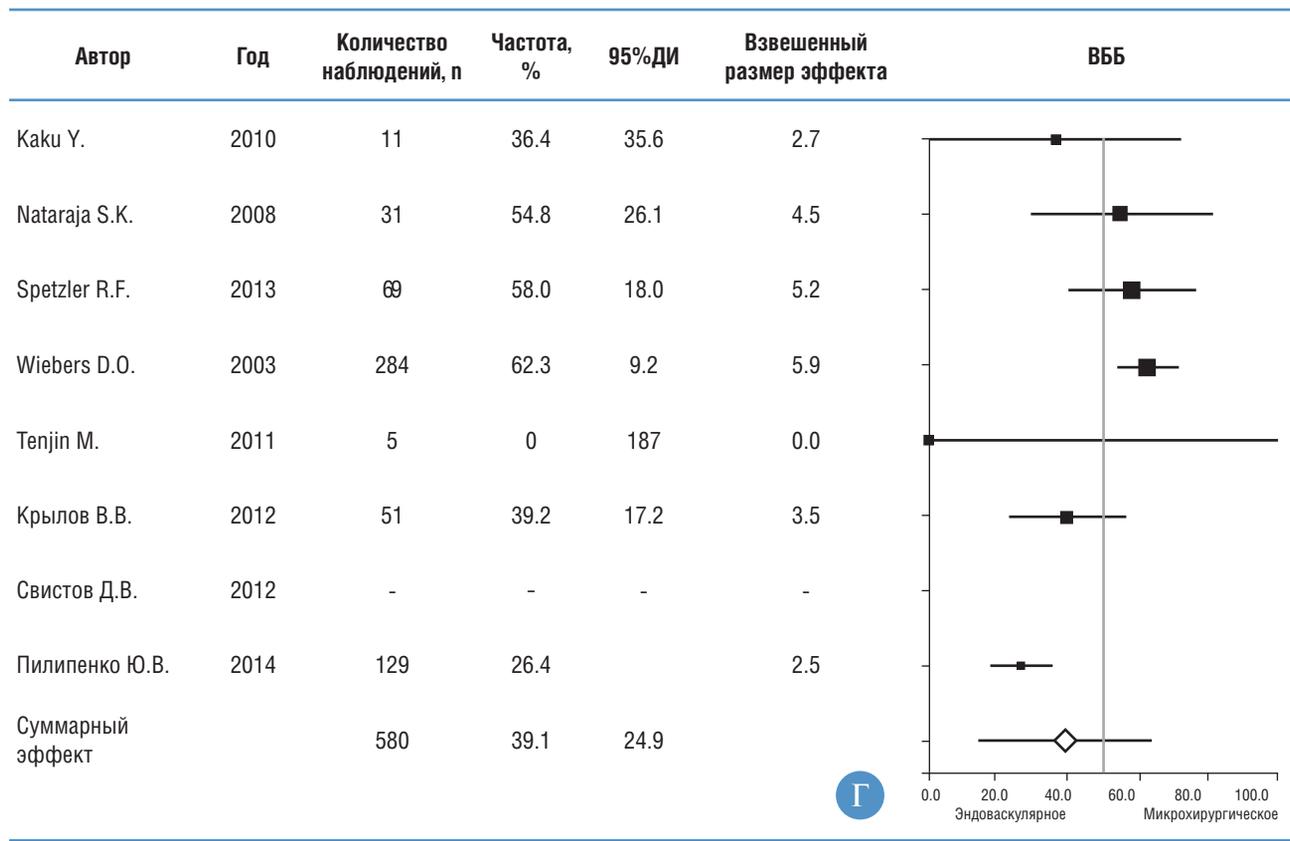
В исследовании Wiebers доступна информация о локализации 2365 неразорвавшихся ЦА, подвергшихся клипированию или эндоваскулярному лечению [21]. Это первое крупное многоцентровое исследование охватывает период 1991–1998 гг., еще до наступления «эры эндоваскулярных методик», но, несмотря на это, характерно иллюстрирует выбор способа лечения в зависимости от локализации аневризмы (рис. 3).

Исследование Каку включает 100 последовательно оперированных в японской клинике пациентов с ЦА [22].





В



Г

Рис. 3. Метаанализ выбора способа лечения церебральных аневризм в зависимости от локализации

Примечание. Частота наблюдаемого эффекта указана для микрохирургического клипирования в сравнении с эндоваскулярным вмешательством: А — аневризмы передней мозговой артерии (индекс гетерогенности для модели случайных эффектов Q=8,1; I²=13,3); Б — аневризмы средней мозговой артерии (Q=9,1; I²=23,0); В — аневризмы внутренней сонной артерии (Q=7,3; I²=4,4); Г — аневризмы вертебробазиллярного бассейна (Q=2,6; I²=-164,7).

ПМА — передняя мозговая артерия, ВСА — внутренняя сонная артерия, СМА — средняя мозговая артерия, ВББ — вертебробазиллярный бассейн, ДИ — доверительный интервал.

Авторы заключают, что наилучших результатов лечения можно добиться при комбинированном применении нейрохирургом эндоваскулярных и микрохирургических методик.

Серия Natarajan включает оценку опыта лечения 187 последовательно набранных пациентов с ЦА [23]. В отличие от ЦА остальных локализаций, где эндоваскулярные методики применялись в схожем или большем количестве наблюдений, при аневризмах СМА они применялись только в 4 из 25 случаев (16%). При сравнении 3-месячных результатов лечения по шкале Rankin авторы выявили отсутствие значимых различий между эндоваскулярным ($n=87$; 46,5%) и микрохирургическим ($n=105$; 56,1%) лечением.

Серия Tenjin включает 113 пациентов с САК из ЦА диаметром менее 10 мм, которым оперативное лечение выполнено микрохирургически либо эндоваскулярно [24]. Основными показаниями для койлинга явились возраст старше 75 лет, локализация ЦА в параклиноидном отделе внутренней сонной артерии и вертебробазиллярном бассейне, тяжесть состояния $\geq IV$ по шкале Ханта и Хесса (Hunt и Hess). Для остальных случаев в качестве основного лечения рассматривалось открытое клипирование. Следует отметить преобладание ЦА СМА, передней и задней коммуникантных артерий в группе пролеченных открытым способом пациентов по сравнению с группой эндоваскулярного лечения.

Объединяя данные отобранных исследований (см. рис. 3), взвешенная доля микрохирургического метода в лечении ЦА внутренней сонной артерии составила 65% (95% ДИ 55–75), передней мозговой артерии — 65% (95% ДИ 46–84), средней мозговой артерии — 90% (95% ДИ 82–98), вертебробазиллярного бассейна — 39% (95% ДИ 41–64). Вмешательства при ЦА СМА выполнялись в 25,43% ($n=1336$) всех ЦА, при этом предпочтение отдавалось микрохирургическому методу. Смена подходов лечения на приоритет в пользу эндоваскулярной окклюзии в наименьшей силе распространяется на аневризмы СМА в отличие от других локализаций. ЦА СМА выключались эндоваскулярно в 7,26% ($n=97$) случаев, а подавляющее большинство подвергалось открытому клипированию ($n=1239$). Данный вывод согласуется с заключением Lawton о том, что в настоящее время открытое клипирование должно оставаться методом выбора для аневризм СМА. Согласно его данным, из 631 аневризмы СМА 88,6% требовали клипирования, 6,2% — тромбэктомии и клип-реконструкции, 3,3% — шунтирующей или реконструктивной сосудистой операции, при этом в 92% случаев неразорвавшихся и в 70,2% случаев разорвавшихся аневризм удалось достигнуть хороших результатов [25].

Исследования, сравнивающие эндоваскулярное и микрохирургическое лечение разорвавшихся церебральных аневризм

Международное рандомизированное исследование разорвавшихся ЦА, подходящих как для эндоваскулярного, так и для открытого хирургического лечения (International Subarachnoid Aneurysm Trial, ISAT), выявило преимущества эндоваскулярного метода по выживаемости и частоте благоприятных исходов в течение 1 года после вмешательства [26]. Следует отметить, что результаты исследования ISAT сложно экстраполировать на всю популяцию пациентов с ЦА, так как в него включены только 22% госпитализированных пациентов [27]. Тем не менее результаты наблюдения когорты пациентов ISAT из Великобритании в течение в среднем 10 лет по-

казали, что после эндоваскулярного лечения пациенты с большей вероятностью выживали и были независимы, чем после открытого клипирования (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,07–1,67) [28].

Исследование BRAT (Barrow Ruptured Aneurysm Trial) инициировано, чтобы ответить на спорные вопросы относительно выбора тактики лечения разорвавшихся ЦА [27, 29, 30]. В BRAT рандомизированы все пациенты, поступившие в клинику, где доступно эндоваскулярное и микрохирургическое лечение. Если, по мнению нейрохирурга, определенный случайным образом метод лечения не был идеален для данного пациента, он мог перейти в другую группу лечения. Всего в исследование вошли 238 пациентов, определенных в группу клипирования, и 233 — в группу эндоваскулярного койлинга; 74 перешли в группу клипирования, 4 — в группу койлинга. Шестилетние результаты BRAT по модифицированной шкале Рэнкина более 2 (тяжелый и средний неврологический дефицит) достигли уровня 35% в группе эндоваскулярного лечения и 41% в группе микрохирургии без значимой статистической разницы ($p=0,24$). При оценке исходов лечения ЦА задней циркуляции лучшие результаты получены в группе койлинга, однако следует учитывать, что группы были неоднородны по количеству ЦА задней нижней мозжечковой артерии, которые в большинстве подвергались клипированию ($n=13$), а не койлингу ($n=3$). В большинстве случаев эти ЦА приводят к плохим исходам, что вносит негативный вклад, ухудшая результаты группы клипирования в целом. В ходе исследования установлено, что через 6 лет полностью облитерированными оставались 96% ЦА в группе клипирования против 48% в группе эндоваскулярного койлинга ($p=0,001$). Необходимость в повторном вмешательстве возникла у 4% после клипирования и у 13% после койлинга ($p=0,001$). Таким образом, данные BRAT поддерживают целесообразность открытой микрохирургии большинства ЦА. Авторы отмечают приоритетность открытой нейрохирургии аневризм передней циркуляции, в том числе с большей долей вероятности СМА [28]. Такой вывод основан также на более высоком риске реканализации (15,6%), тромбоэмболических осложнений, необходимости повторного лечения (7,6%) и периоперационных осложнений (13,7%) при эндоваскулярном лечении ЦА СМА.

Для проверки гипотезы о снижении отрицательных исходов при эндоваскулярных вмешательствах в сравнении с группой клипирования у пациентов с САК, подходящими для обоих методов лечения, в настоящее время проводится исследование ISAT II, результаты которого ожидаются в 2025 г. [29]. По данным Кохрановского обзора, для пациентов в хорошем клиническом состоянии с разрывом ЦА передней или задней циркуляции, подходящих как для открытого, так и для эндоваскулярного вмешательства, койлинг ассоциируется с лучшим клиническим исходом. В настоящее время нет аргументов высокого уровня доказательности в пользу того или иного метода лечения ЦА СМА. Микрохирургия остается ведущим методом лечения ЦА СМА, что связано с относительно простым трансилливиевым доступом, долгосрочной надежностью клипирования и особенностями антикоагулянтного режима для пациентов с разрывом аневризмы. Кроме того, наличие внутримозговой гематомы более 50 мл с масс-эффектом, встречающейся при разрыве ЦА СМА в 44% случаев, является показанием к открытому вмешательству, а ее удаление в течение 3,5 ч способно достоверно улучшить исход.

Исследования, посвященные оценке лечения неразорвавшихся церебральных аневризм

В настоящее время отсутствует единое мнение о риске САК при неразорвавшихся ЦА [30–32]. Международное исследование неразорвавшихся ЦА (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, ISUIA) показало, что к факторам риска разрыва ЦА относятся ее размер и расположение [33]. ЦА передней циркуляции размером до 7 мм имеют ежегодный риск разрыва менее 1%, 7–12 мм — 2,6%, 13–24 мм — 14,5%, более 25 мм — 40%. Риск разрыва ЦА вертебробазиллярного бассейна выше: менее 7 мм — 2,5%, 7–12 мм — 14,5%, 13–24 мм — 18,4%, более 25 мм — 50% [33]. В то же время данная градация по размеру не всегда соответствует практически наблюдаемой частоте разрыва около 30% для ЦА размером более 7 мм в течение жизни [34]. Наиболее высок риск разрыва при аневризмах бифуркации базилярной артерии, задней соединительной артерии и офтальмического сегмента внутренней сонной артерии. Возраст не влияет на частоту разрыва, но обеспечивает кумуляцию риска при высокой ожидаемой продолжительности жизни. Показано, что ЦА соединительных артерий более склонны к разрыву по сравнению с ЦА СМА, а так же то, что риск разрыва зависит от формы ЦА [34]. Независимыми факторами разрыва ЦА СМА являются локализация в зоне главной бифуркации СМА, неравномерность стенки, менее сферичная форма, большой размер. Авторы ISUIA отмечают, что при определении тактики ведения пациентов с неразорвавшимися ЦА следует учитывать как факторы риска естественного течения заболевания, так и специфические факторы, определяющие риск вмешательства (эндоваскулярного и микрохирургического), — возраст, расположение и размер аневризмы [33]. Результаты ISUIA изменили тактику подхода к лечению во многих западных клиниках, где в настоящее время пациенты с малыми и средними неразорвавшимися ЦА ведутся консервативно с периодическим выполнением магнитно-резонансной томографии с режимом ангиографии или компьютерно-томографической ангиографии (МРА) или КТА. В результате такого динамического наблюдения выявлено, что ЦА менее 3 мм увеличиваются в 9% (2/23) наблюдений, 3–5 мм — в 6% (2/33), 5–10 мм — в 24% (8/33), 10–25 мм — в 25% (4/16), более 25 мм — в 100% (1/1) [35].

Обсуждение

Оценивая публикации последних лет по проблеме лечения неразорвавшихся ЦА, следует отметить значительный прогресс в исходах эндоваскулярного лечения с помощью баллонно-ассистированного койлинга и поточнонаправляющих стентов [36, 37]. Улучшения касаются как анатомических результатов полной окклюзии ЦА при повторных ангиограммах, так и показателей травматичности и летальности при операциях [38]. Общее количество интраоперационных осложнений эндоваскулярного койлинга находится на уровне 3,7–5,3%, интраоперационной смертности — 1,1–1,5% [39], что соответствует показателям открытой операции — 4–11 и 1–3%, соответственно. Основной критикой в адрес эндоваскулярного лечения остается высокая частота необходимости повторного лечения — в 5–10 раз чаще, чем после клипирования [40]. Факторами риска неполного эндоваскулярного выключения являются размер купола более 10 мм, расслаивающие ЦА, расположение в области бифуркации (например, бифуркации СМА и отношение размеров шейки к куполу более чем 1:2). Кроме

того, за счет эндоваскулярных расходных материалов и повторных ангиограмм эндоваскулярный койлинг значительно дороже, чем клипирование [41].

По данным Nagamine [42], показаниями к операции при неразорвавшихся ЦА являются все симптоматичные ЦА, возраст младше 75 лет, ЦА передней циркуляции, ЦА более 5 мм. По данным Крылова, операцию следует рекомендовать всем пациентам, если ЦА достигает 10 мм и более в диаметре, за исключением лиц престарелого возраста или с тяжелой соматической патологией. Пациентам с ЦА до 10 мм в диаметре следует рекомендовать динамическое наблюдение с периодическим выполнением КТ- или МРТ-исследований. Тем не менее решение пациента, основанное на осведомленном взвешенном осознании рисков и пользы различных опций лечения ЦА, является приоритетом. Спорными факторами за выполнение операции являются активный образ жизни, работа, связанная с высокой ответственностью, рисками, и молодой возраст.

В России эндоваскулярным методам лечения отдают предпочтение при ЦА труднодоступной для открытого вмешательства локализации (кавернозного отдела внутренней сонной артерии, паракилоидного отдела и вертебробазиллярного бассейна), у лиц старше 75 лет, а также при фузиформных и расслаивающих аневризмах. При всем потенциале и минимальной инвазивности эндоваскулярного койлинга его применение ограничено при размерах ЦА менее 4 мм, в случаях крупных или гигантских ЦА, ЦА с широкой шейкой, имеющих соотношение размеров шейки к куполу более чем 1:2 [42].

Широкое распространение эндоваскулярных технологий представляет значительную внешнюю силу, провоцирующую ответные изменения в микрохирургии ЦА. Микрохирургия становится менее инвазивной, более привлекательной для пациентов, с меньшими рисками и большей эффективностью в отношении сложных ЦА, особенно тех, при которых невозможно применить эндоваскулярные методы. При этом централизация оказания помощи служит дополнительной основой для улучшения качества хирургического лечения пациентов с ЦА и стимулом для совершенствования микронеурхирургических навыков нейрохирургами.

Заключение

Проведенный метаанализ восьми клинических серий, в которых пациентам были доступны оба метода лечения, показал, что эндоваскулярный способ закрытия использован для большинства ЦА вертебробазиллярного бассейна и более чем для 1/3 пациентов с ЦА ПМА и ВСА. В отличие других локализаций, ЦА СМА, составляющие около 25,4% (n=1336) всех ЦА, в большинстве случаев (n=1239, 90%; 95% ДИ 82–98) подвергались открытому микрохирургическому лечению. Таким образом, использование эндоваскулярных методик лечения ЦА в меньшей степени распространяется на ЦА СМА. Микрохирургическое клипирование продолжает оставаться одним из основных способов лечения ЦА. Тем не менее значительная доля ЦА лечится эндоваскулярно, снижая абсолютное число и возможность получения опыта открытых вмешательств по поводу ЦА. В ряде случаев ЦА, особенно СМА, являются технически не подходящими для эндоваскулярного лечения, требуют реконструктивных сосудистых операций. То, что выбор способа лечения ЦА зависит от индивидуальных анатомических особенностей и клинического состояния

пациента в условиях конкуренции с более дорогой операцией эндоваскулярного вмешательства, означает лишь то, что микронейрохирургическая техника таких операций должна быть отработана до высокого уровня, что обуславливает целесообразность специализированного микронейрохирургического тренинга клипирования ЦА, концентрации пациентов в специализированных центрах и практики на кадаверных и симуляционных моделях.

Источники финансирования

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента Российской Федерации СП-156.2013.4.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Крылов В.В. Хирургия аневризм головного мозга. — М.: Медицина; 2011. Т.1. 432 с. [Krylov VV. *Khirurgiya anevrizm golovnogo mozga. Vol. 1.* Moscow: Meditsina; 2011. 432 p. (In Russ.)].
2. Терехов В.С. Цереброваскулярные артериальные аневризмы и артериовенозные мальформации в республике Беларусь: клиническая эпидемиология и эпидемиологическое прогнозирование // *Медицинский журнал.* — 2011. — Т.2. — С.111–117. [Terekhov VS. Clinical epidemiology of cerebral aneurysms in present and anticipation of the republic of Belarus. *Meditsinskii zhurnal.* 2011;2:111–117. (In Russ.)]
3. Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, et al. Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: A Nationwide Assessment of Effectiveness. *Am J Neuroradiol.* 2007;28(1):146–151.
4. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, et al. Management outcome for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1995;36(1):31–38. doi: 10.1097/00006123-199501000-00003.
5. Lin N, Cahill KS, Frerichs KU, et al. Treatment of ruptured and unruptured cerebral aneurysms in the USA: a paradigm shift. *J Neurointerv Surg.* 2012;4(3):182–189. doi: 10.1136/jnis.2011.004978.
6. Ribourtout E, Raymond J. Gene therapy and endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Stroke.* 2004;35:786–793. doi: 10.1161/01.str.0000117577.94345.cc.
7. Stehbens WE. Pathology of the Cerebral Blood Vessels. St. Louis: Mosby; 1972. 661 p.
8. Хейреддин А.С., Филатов Ю.М., Белоусова О.Б., Шталенков М.А. Обоснование дифференцированной тактики ведения больных с множественными аневризмами // *Вопросы нейрохирургии.* — 2012. — Т. 3. — С. 45–53. [Heireddin AS, Filatov YM, Belousova OB, Shtalenkov MA. Obosnovanie differentsirovannoi taktiki vedeniya bol'nykh s mnozhestvennyimi anevrizmami. *Voprosy neurokhirurgii.* 2012;3:45–53. (In Russ.)].
9. Neyeloff JL, Fuchs SC, Moreira LB. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. *BMC Res Notes.* 2012;20(2):45–52. doi: 10.1186/1756-0500-5-52.
10. Ткачев В.В., Барабанова М.А., Музлаев Г.Г. Аневризматические внутричерепные кровоизлияния. Что мы о них знаем? // *Российский нейрохирургический журнал имени проф. А.Л. Поленова.* — 2010. — Т.2. — №4. — С. 10–27. [Tkachov VV, Barabanova MA, Muzlaev GG. Aneurysmal intracranial hemorrhages: what do we know about them? *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni prof. A.L. Polenova.* 2010;2(4):10–27. (In Russ.)].
11. Виленский Б.С. Современная тактика борьбы с инсультом. — СПб.: Фолиант; 2005. 282 с. [Vilenskii BS. *Sovremennaya taktika bor'by s insul'tom.* Saint Petersburg: Foliant; 2005. 282 p. (In Russ.)].
12. Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. *McGill J Med.* 2006;9(2):141–146.
13. Spetzler RF, Schuster H, Roski RA. Elective extracranial-intracranial arterial bypass in the treatment of inoperable giant aneurysms of the internal carotid artery. *J Neurosurg.* 1980;53(1):22–27. doi: 10.3171/jns.1980.53.1.0022.
14. Лебедев И.А., Акинина С.А., Анищенко Л.И., и др. Нетравматические внутричерепные кровоизлияния в Ханты-Мансийском автономном округе: заболеваемость, смертность, структура, факторы риска // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* — 2011. — Т. 3. — №3. — С. 74–81. [Lebedev IA, Akinina SA, Anishchenko LI, et al. Non-traumatic intracranial hemorrhages in the Khanty-Mansi autonomous district: morbidity, mortality, structure, risk factors. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova.* 2011;3(3):74–81. (In Russ.)]
15. Juvola S, Lehto H. Risk factors for all-cause death after diagnosis of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology.* 2015;84(5):456–463. doi: 10.1212/wnl.0000000000001207.
16. Свистов Д.В., Павлов О.А., Никитин А.И. Алгоритм хирургического лечения пациентов в остром периоде аневризматического кровоизлияния // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2012;1(37):19–23. [Svistov DV, Pavlov OA, Nikitin AI, et al. Algorithm for the surgical treatment of patients in the acute period of aneurysmal hemorrhage. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii.* 2012;1(37):19–23. (In Russ.)].
17. Ghods AJ, Lopes D, Chen M. Gender Differences in Cerebral Aneurysm Location. *Front Neurol.* 2012;3. doi: 10.3389/fneur.2012.00078.
18. Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2008;62(1):183–193. doi: 10.1227/01.NEU.0000311076.64109.2E.
19. Пилипенко Ю.В., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Мурзаев Л.Д. Анализ осложнений хирургического лечения аневризм головного мозга у больных, оперированных в отдаленном постгеморрагическом периоде // *Вопросы нейрохирургии.* — 2014. — Т. 2. — №2. — С. 32–38 [Pilipenko YV, Eliava SS, Yakovlev SB, Murzaev LD. Analiz oslozhnenii khirurgicheskogo lecheniya anevrizm golovnogo mozga u bol'nykh, operirovannykh v otдалennom postgemorragicheskom periode. *Voprosy neurokhirurgii.* 2014;2:32–38. (In Russ.)]
20. Бывальцев В.А. Превентивная реваскуляризация ишемических и геморрагических инсультов. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — М.; 2010. 26 с. [Byvaltsev VA. Preventivnaya revaskulyarizatsiya ishemicheskikh i gemorragicheskikh insul'tov. [dissertation] Moscow; 2010. 26 p. (In Russ.)]
21. Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet.* 2003;362(9378):103–110. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13860-3.
22. Kaku Y, Kokuzawa J, Hatsuda N, et al. Treatment of ruptured cerebral aneurysms — clip and coil, not clip versus coil. *Acta Neurochir Suppl.* 2010;107:9–13. doi: 10.1007/978-3-211-99373-6-2.
23. Natarajan SK, Sekhar LN, Ghodke BD, et al. Outcomes of ruptured intracranial aneurysms treated by microsurgical clipping and endovascular coiling in high-volume center. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(4):753–759. doi: 10.3174/ajnr.A0895.
24. Tenjin H, Takadou M, Ogawa T, et al. Treatment selection for ruptured aneurysm and outcomes: clipping or coil embolization. *Neurol Med Chir.* 2011;51(1):23–9. doi: 10.2176/nmc.51.23.
25. Davies JM, Lawton MT. Advances in open microsurgery for cerebral aneurysms. *Neurosurgery.* 2014;74:7–16. doi: 10.1227/NEU.0000000000000193.

26. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005;366(9488):809–817. doi: 10.1016/s0140-6736(05)67214-5.
27. McDougall CG, Spetzler RF, Zambranski JM, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2012;116(1):135–144. doi: 10.3171/2011.8.JNS101767.
28. Spetzler RF, Sanai N. The quiet revolution: retractorless surgery for complex vascular and skull base lesions. *J Neurosurg*. 2012;116(2):291–300. doi: 10.3171/2011.8.jns101896.
29. Darsaut TE, Jack AS, Kerr RS. International subarachnoid aneurysm trial — ISAT Part II: Study protocol for a randomized controlled. *Trials*. 2013;14(156):1–8. doi: 10.1186/1745-6215-14-156.
30. Spetzler RF, McDougall CG, Albuquerque FC, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3 year results. *J Neurosurg*. 2013;119(1):146–57. doi: 10.3171/2013.3.JNS12683.
31. Brown RD, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):393–404. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70015-8.
32. Hernesniemi J, Koivisto T. Comments on «The impact of the International Subarachnoid Aneurysm Treatment Trial (ISAT) on neurosurgical practice». *Acta Neurochir*. 2004;146(2):203–208. doi: 10.1007/s00701-003-0098-y.
33. Ertinç N, Baeseoglu K, Barrow D, et al. Multidisciplinary consensus on assessment of unruptured intracranial aneurysms: proposal of an international research group. *Stroke*. 2014;45(5):1523–1530. doi: 10.1161/strokeaha.114.004519.
34. Morita A, Kirino T, Hashi K, et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2474–2482. doi: 10.1056/nejmoa1113260.
35. Martin N. Arterial bypass for the treatment of giant and fusiform intracranial aneurysms. *Techniques in Neurosurgery*. 1998;4(2):153–178.
36. Fischer S, Vajda Z, Perez MA. Pipeline embolization device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial aneurysms and dissections. *Neuroradiology*. 2012;54(4):369–382. doi: 10.1007/s00234-011-0948-x.
37. Tse MM, Yan BR, Dowling RG. Current status of pipeline embolization device in the treatment of intracranial aneurysms: a review. *World Neurosurg*. 2013;80(6):829–835. doi: 10.1016/j.wneu.2012.09.023.
38. Chalouhi N, Starke RM, Yang S. Extending the indications of flow diversion to small, unruptured, saccular aneurysms of the anterior circulation. *Stroke*. 2014;45(1):54–58. doi: 10.1161/strokeaha.113.003038.
39. Britz WG, Salem L, Newell DW. Impact of Surgical Clipping on Survival in Unruptured and Ruptured Cerebral Aneurysms: A Population Based Study. *Stroke*. 2004;35:1399–1403. doi: 10.1161/01.str.0000128706.41021.01.
40. Islak C. The retreatment: indications, technique and results. *Eur J Radiol*. 2013;82(10):1659–1664. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.12.025.
41. Duan Y, Blackham K, Nelson J. Analysis of short term total hospital costs and current primary cost drivers of coiling versus clipping for unruptured intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2014;42(11):1239–1243. doi: 10.1136/neurintsurg-2014-011249.
42. Nagamine Y. Natural history and management of asymptomatic unruptured cerebral aneurysms. *Rinsho Shinkeigaku*. 2004;44(11):763–766.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бывальцев Вадим Анатольевич, доктор медицинских наук, главный нейрохирург Департамента здравоохранения ОАО «РЖД», заведующий курсом нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник лаборатории БНЗТ ИЯФ СО РАН, заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии Иркутского научного центра хирургии и травматологии, профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования
Адрес: 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, **тел.:** +7 (3952) 63-85-28, **e-mail:** byval75vadim@yandex.ru

Белых Евгений Георгиевич, аспирант Иркутского научного центра хирургии и травматологии
Адрес: 664082, Иркутск, ул. Боткина, д. 10, **тел.:** +7 (3952) 63-85-28, **e-mail:** e.belykh@yandex.ru

Степанов Иван Андреевич, аспирант курса нейрохирургии Иркутского государственного медицинского университета
Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 14, **тел.:** +7 (951) 632-66-35, **e-mail:** edmoilers@mail.ru

DOI: 10.15690/vramn519

Л.В. Поскотинова¹, Е.В. Кривоногова¹, Н.М. Хасанова², М.Н. Красникова²¹ Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН, Архангельск, Российская Федерация² Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Российская Федерация

Возможность прогноза моторных и когнитивных нарушений по данным межполушарной асимметрии когнитивного вызванного потенциала Р300 и симптомокомплекса при болезни Паркинсона

Связь степени прогрессирования моторных нарушений при болезни Паркинсона (БП) и параметров когнитивных вызванных потенциалов (ВП) биоэлектрической активности головного мозга признается не всегда однозначной. Это связано с широким диапазоном различий амплитуд и латентного времени ВП в разных отведениях электроэнцефалограммы, обусловленного функциональной реорганизацией нейрональной активности в структурах головного мозга на начальных этапах развития заболевания. **Цель исследования:** определение степени взаимосвязи характеристик когнитивных слуховых ВП Р300 и особенностей симптомокомплекса у лиц с болезнью Паркинсона. **Методы.** В исследовании приняли участие 60 человек, из них правшей — 34 человека (24 женщины и 10 мужчин) с верифицированным диагнозом болезни Паркинсона, и группа контроля — 26 человек (20 женщин и 6 мужчин). У пациентов с БП определяли стаж заболевания, уровень депрессии по 15-балльной гериатрической шкале (15-item Geriatric Depression Scale), выраженность признаков БП — по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), стадию БП — по шкале стадии паркинсонизма Хена и Яра (Hoehn–Yahr). Регистрацию электроэнцефалограммы и слуховых ВП Р300 проводили с помощью электроэнцефалографа «Энцефалан» (Медиком, Таганрог, Россия). У каждого человека оценивали максимальный латентный период и минимальную амплитуду Р300 в теменных (Р3, Р4), центральных (С3, С4), височных (F7, F8, T3, T4, T5, T6) и лобных (F3, F4) отведениях электроэнцефалограммы. **Результаты.** Выявлена значимая положительная корреляционная связь амплитуды вызванного потенциала Р300 слева и стажа болезни Паркинсона, а также степени выраженности таких признаков заболевания, как тремор покоя руки слева, ригидность мышц руки и/или ноги слева, вставание со стула без помощи рук, нарушение осанки. **Заключение.** Наличие выраженной асимметрии в виде повышения амплитуды потенциала Р300 слева в сочетании со значимым снижением амплитуды потенциала Р300 справа в контралатеральном отведении электроэнцефалограммы свидетельствует о неблагоприятном прогнозе когнитивных дисфункций и моторных нарушений, выявленных при левостороннем дебюте болезни Паркинсона.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, межполушарная асимметрия мозга, слуховой вызванный потенциал Р300.

(Для цитирования: Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В., Хасанова Н.М., Красникова М.Н. Возможность прогноза моторных и когнитивных нарушений по данным межполушарной асимметрии когнитивного вызванного потенциала Р300 и симптомокомплекса при болезни Паркинсона. *Вестник РАМН.* 2016;71(1):41–45. doi: 10.15690/vramn519)

Обоснование

Проблема прогнозирования развития нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Паркинсона (БП), по электроэнцефалографическим критериям остается актуальной. С помощью вейвлет-преобразования частотно-временной структуры электроэнцефалограммы (ЭЭГ) уже на ранних стадиях развития БП у пациентов регистрируется дезорганизация ведущего ритма, особенно в центральных отведениях ЭЭГ, формирование активности 4–6 Гц, синхронизированной с электромиографической активностью и тремором конечностей [1]. По повышению частоты, уширению диапазона частот пиков ведущих ритмов ЭЭГ, выявлению межполушарной активности ЭЭГ также диагностируют ранние стадии развития БП [2]. Сложнее обстоит вопрос о применении показателей когнитивных вызванных потенциалов (ВП) Р300, которые связывают с процессами восприятия и внимания [3]. На основании изучения зрительных когнитивных ВП Р300 у больных деменцией с тельцами Леви определены более низкие амплитуды ВП Р300 и их более удлиненный латентный период (ЛП) в сравнении со здоровыми людьми при предъявлении вербальных стимулов [4]. Однако

при предъявлении невербальных стимулов разница как в амплитуде, так и в ЛП ВП, особенно в лобных отделах мозга, была минимальна [4]. Это обусловлено широким диапазоном различий амплитуд и ЛП ВП в разных точках конвекситальной поверхности головы, например лобных и теменных, а также изменением характера межполушарной асимметрии, связанного, по-видимому, с компенсаторной функциональной реорганизацией нейрональной активности в нигростриальной системе, в моторной коре на начальных этапах развития БП [5, 6]. Проблему использования данных когнитивного ВП для прогноза развития когнитивных нарушений при БП осложняют возрастное снижение амплитуды и увеличение ЛП ВП [3], а также «нулевые» ответы на стимуляцию, что может быть связано с локальной атрофией коры. Предлагаемые подходы в выборе тех или иных отведений ЭЭГ для оценки когнитивных, в том числе слуховых, ВП для диагностики ранних когнитивных нарушений (лобные, теменные, усредненные по всей поверхности головы), минимальные по амплитуде либо по ЛП) [3] сложно применить к конкретному человеку с определенной стадией развития и симптомокомплексом БП. Несмотря на полученные данные о положительной корреляции выраженности дви-

гательных расстройств и ЛП потенциала P300 [7], связь тяжести и степени прогрессирования БП с учетом асимметрии моторных нарушений и изменений параметров когнитивных ВП признается не всегда однозначной [4, 8, 9]. Тем не менее это не умаляет ценности данного метода и требует дальнейшего поиска предикторов прогрессирования заболевания, особенно в отношении когнитивных дисфункций [8].

Целью настоящего исследования явилось определение степени взаимосвязи характеристик когнитивных слуховых ВП P300 и особенностей симптомокомплекса у лиц с БП.

Методы

Дизайн исследования

На первом этапе проведено рандомизированное поперечное контролируемое исследование, на втором — исследование клинического случая, демонстрирующего соотношение проявлений симптомокомплекса изучаемого заболевания и показателей ВП у человека из группы с БП.

Критерии соответствия

Критериями исключения для всех лиц явились наличие в анамнезе или в настоящее время черепно-мозговых травм, психоорганического синдрома, эпилепсии, инсульта, инфаркта миокарда, нарушений ритма сердца, легочно-сердечной недостаточности, аутоиммунных и эндокринно-метаболических нарушений с признаками декомпенсации, острых инфекционных заболеваний, тугоухости выше I степени. Критерием включения был возраст от 52 до 77 лет, дополнительный критерий включения для лиц с БП — наличие верифицированного диагноза.

Условия проведения

Клиническое обследование людей проводили на базе Архангельской областной клинической больницы, изучение показателей ВП проводили в лаборатории биоритмологии Института физиологии природных адаптаций УрО РАН. Все исследования выполнены в первой половине дня.

Продолжительность исследования

Все исследования выполнены в зимне-весенний период 2014–2015 гг.

Исходы исследования

Получение результата закономерности взаимосвязи степени выраженности моторных нарушений и показателей слуховых вызванных потенциалов P300 у лиц с болезнью Паркинсона.

Анализ в подгруппах

Средний возраст всех обследованных людей составлял $65,4 \pm 1,0$ года: значения у лиц группы контроля и лиц с БП были статистически равными. У пациентов с БП стаж заболевания определяли с момента постановки диагноза, стаж с момента появления первых признаков БП — по данным анамнеза, уровень депрессии — по 15-балльной гериатрической шкале (15-item Geriatric Depression Scale, GDS-15), степень выраженности признаков БП — по унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), также определяли стадию заболевания [10].

Методы регистрации исходов

Оценку ЭЭГ и ВП P300 проводили с помощью электроэнцефалографа «Энцефалан» (Медиком, Таганрог).

L.V. Poskotinova¹, E.V. Krivonogova¹, N.M. Khasanova², M.N. Krasnikova²

¹ The Institute of Environmental Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Russian Federation

² Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation

The Predictability of Motor and Cognitive Impairment According to Brain Asymmetry of Cognitive Evoked Potentials P300 and Features of Symptom Complex in Patients with Parkinson's Disease

Link the degree of progression of motor and cognitive impairment in Parkinson's disease and parameters of cognitive evoked potentials brain activity recognized not always unambiguous. This is due to the wide range of differences in amplitude and latency time of evoked potentials in the different leads of electroencephalogram caused functional reorganization of neuronal activity in brain structures in the early stages of the disease.

Objective. The aim is to determine the correlation of the cognitive auditory evoked potentials P300 characteristics and symptom features in patients with Parkinson's disease. **Methods.** The study involved 60 people, right-handers: 34 people (24 women and 10 men) with a verified diagnosis of Parkinson's disease and the control group — 26 people (20 women and 6 men). The disease duration, severity of symptoms (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), and stage of the disease (Hoehn, Yahr) were determined, the 15-item Geriatric Depression Scale was used to indicate the depression symptoms. Assessment of the electroencephalogram and auditory evoked potentials P300 was performed by an electroencephalograph «Encephalan» (Medicom, Taganrog, Russia). The minimum amplitude and the maximum latency of P300 in electroencephalogram-leads (F3, F4, C3, C4, P3, P4, F7, F8, T3, T4, T5 and T6) on the right and left sides were determined. **Results.** A significant positive correlation between the amplitude of evoked potential P300 on the left and duration of Parkinson's disease was revealed, moreover the severity of disease symptoms such as left-side resting tremors of the hand, left-side muscle tension of the hand and/or foot, rising from a chair without using their hands, posture disorder were established. **Conclusion.** Marked brain asymmetry in the form of increase of the P300 amplitude on the left side combined with a significant reduction in the P300 amplitude on the right side in contra lateral electroencephalogram-lead indicates unfavorable prognosis in relation to cognitive dysfunction and motor disorders identified with left-sided Parkinson's disease onset.

Key words: Parkinson's disease, brain asymmetry, auditory evoked potential P300.

(**For citation:** Poskotinova LV, Krivonogova EV, Khasanova NM, Krasnikova MN. The predictability of motor and cognitive impairment according to brain asymmetry of cognitive evoked potentials P300 and features of symptom complex in patients with Parkinson's disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):41–45. doi: 10.15690/vramn519)

Использована модель ситуации случайно возникающего события (oddball-парадигма) в ответ на слуховую невербальную стимуляцию с заданными условиями бинауральной стимуляции: длительность стимула — 50 мс, интенсивность — 80 дБ, период между стимулами — 1 с, частота тона — 2000 Гц с 30% встречаемостью значимого стимула, 1000 Гц с 70% встречаемостью незначимого стимула. При выборе значимого слухового стимула требовалось нажать на кнопку. За P300 принимался максимальный позитивный компонент с латентностью 250–500 мс. Учитывая литературные данные о значимости P300 при когнитивных нарушениях [3], ориентировались в первую очередь на максимальный ЛП и минимальную амплитуду в определенных областях головы — в теменных (P3, P4), центральных (C3, C4), височных (F7, F8, T3, T4, T5, T6), лобных (F3, F4): считаем необходимым учитывать параметры когнитивного ВП P300 не только традиционно в лобных и теменных, но и в височных отделах мозга, так как здесь — в проекции медиобазальных областей — находятся корковые центры, отвечающие за формирование памяти, сравнение поступающих сигналов с эталоном [11] и, следовательно, эффективную воспроизводимость результата при принятии решения.

Этическая экспертиза

Исследование проводили с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и директивах Европейского сообщества (8/609ЕС). От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в исследовании в рамках государственного задания, одобренном Ученым советом Института физиологии природных адаптаций УрО РАН, выполняющим функции биоэтического комитета (протокол № 4 от 25.04.2014).

Статистический анализ

В среде программы Statistica 6.0 (StatSoft, США) для анализа уровня статистической значимости различий значений в независимых выборках медиан и размаха процентилей (25%;75%) использовали непараметрический критерий Манна–Уитни и коэффициенты корреляции Спирмена и тау Кендалла (Spearman, Kendall's tau) при критическом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 60 человек в возрасте от 52 до 77 лет, из них правшей — 34 человека (24 женщины и 10 мужчин) с верифицированным диагнозом БП, и группа контроля — 26 человек (20 женщин и 6 мужчин). В выборку лиц с БП вошли 20,6% с 1-й стадией, 55,9% со 2-й стадией и 23,5% с 3-й стадией болезни Паркинсона [10].

Основные результаты исследования

Сравнительный анализ выявил тенденцию к снижению минимальной амплитуды и тенденцию к повышению ЛП P300 у лиц с БП независимо от отведения регистрации ВП, не достигая значимых различий с таковыми показателями у лиц группы контроля ($p > 0,05$). Так, ЛП ВП P300 у лиц с БП и группы контроля составили, соответственно, 360,0 (328,0; 380,0) и 336,0 (320,0; 352,0) мс слева, 356,0 (328,0; 384,0) и 328,0 (308,0; 348,0) мс справа. Амплитуды ВП P300 у лиц с БП и контроля были равны, соответственно, 5,95 (4,05; 7,95) и 7,6 (5,70; 8,80) мкВ слева, 5,30 (3,80; 8,50) и 6,1 (4,60; 8,80) мкВ справа. Это связано с большим диапазоном размаха данных показателей в выборке лиц с БП, чем у лиц группы контроля. Учитывая, что в представленной выборке присутствовали пациенты преимущественно с начальными стадиями БП, то можно думать о развитии функциональной реорганизации в нигростриальной системе, сенсомоторной [5] и иных отделах коры, ответственных за принятие решений, что повлияло на формирование широкого диапазона амплитудно-временных характеристик P300 как у отдельно взятого пациента, так и во всей выборке.

Корреляционный анализ показателей отразил закономерную положительную связь ЛП P300 с возрастом, что согласуется с общей концепцией возрастных изменений когнитивной деятельности [3] (рис. 1). Удлинение ЛП ВП P300 справа было корреляционно связано лишь с выраженностью моторных нарушений в виде тремора подбородка в покое по шкале UPDRS. Традиционно с нарастанием тяжести дегенеративного заболевания амплитуда P300 должна снижаться, однако в нашем исследовании выявлена положительная корреляция стажа, стадии заболевания и ряда признаков по шкалам UPDRS с показателем амплитуды P300 слева. При этом в представленной



Рис. 1. Корреляционная структура взаимосвязи степени выраженности клинических признаков у пациентов с БП по шкалам UPDRS в баллах и показателей P300 — минимальной амплитуды (амплитуда P300min, мкВ), максимального латентного периода (ЛП P300max, мс)
Примечание. Отражены положительные взаимосвязи (Spearman, Kendall's tau): $r = 0,25-0,40$; $p = 0,003-0,043$, БП — болезнь Паркинсона, ЛП — латентный период.

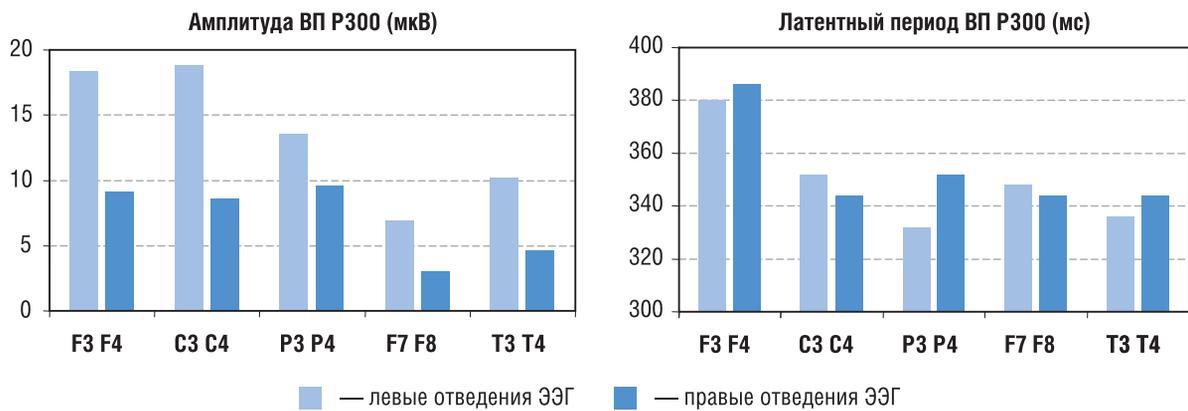


Рис. 2. Показатели амплитуды и латентного периода вызванных потенциалов (ВП) Р300 у пациентки К., 67 лет

Примечание. Отведения ЭЭГ: F3, F4 — лобные, C3, C4 — центральные, P3, P4 — теменные, F7, F8 — передневисочные, T3, T4 — средневисочные.

выборке по таким признакам, как тремор покоя руки, ригидность мышц руки и/или ноги, ненамного преобладали пациенты с моторными нарушениями слева в зависимости от признака: 21–34% с левосторонними нарушениями и 9–25% с правосторонними; в остальных случаях выраженной асимметрии моторных нарушений не выявлено. Можно полагать, что в связи с развивающимся дефицитом медиаторного обеспечения проведения нервного импульса снижение сигнала на одной стороне мозга может сопровождаться повышением амплитуды сигнала с контралатеральной его стороны.

Клинический пример

Пациентка К., 67 лет. Стаж БП по данным анамнеза — 10 лет, стадия по Hoehn–Yahr — 2, UPDRS-результат — 17 баллов, уровень депрессии по GDS-15 — 8 баллов. Клинические особенности БП: ригидность левой руки и левой ноги, нарушение вставания со стула без помощи рук, нарушение осанки и походки.

У пациентки К. значения ЛП Р300 не выше 400 мс, что в целом соответствует возрасту [3] — от 320 до 385 в зависимости от отведения (рис. 2). При этом довольно высокие значения амплитуд Р300 слева на стороне моторных нарушений, особенно в лобных (F3, F4) и центральных (C3, C4) областях мозга — от 13 до 18 мкВ. Минимальные значения амплитуды были слева в височных областях (F7 — 7 мкВ, T3 — 10 мкВ), но их также можно отнести к условной возрастной норме. Однако справа при этом амплитуда еще ниже: F8 — 3 мкВ, T4 — 4,6 мкВ при оптимальном ЛП — 345 мс.

Таким образом, в момент исследования однозначных данных за наличие когнитивных нарушений по показателям Р300 у пациентки нет, однако прогноз их развития и связь с прогрессированием симптоматики БП можно сделать по наличию выраженной асимметрии амплитуд сигнала Р300 в височной области, где они были минимальные.

Нежелательные явления

В ходе исследований нежелательных явлений не обнаружено.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о возможности оценки максимально выраженной асимметрии амплитуды слухового когнитивного вызванного потенциала Р300 в контралатеральных ЭЭГ-отведениях для

прогноза рассмотренных моторных нарушений у лиц с БП. В литературе отмечено, что у больных БП может быть усиленный ответ коркового возбуждения при снижении процессов торможения, что рассматривается как вариант компенсации развивающегося дефицита функции nigrostriальной системы [5, 6]. По-видимому, на первых этапах развития БП на стороне моторных нарушений в коре мозга происходит усиленный нейрональный ответ на стимуляцию, что сопровождается повышением амплитуды вызванного потенциала. При этом на контралатеральной стороне происходит закономерное снижение сигнала вследствие прогрессирования нейродегенерации. Наличие положительной связи амплитуды ВП Р300 слева, в том числе со стажем БП и изменениями, больше связанными с развитием постуральных нарушений и переходом к более высокой стадии БП (нарушение вставания со стула, изменение осанки), также можно частично объяснить вкладом развития начальных признаков депрессии. В настоящей выборке у 50% лиц уровень депрессии по шкале GDS-15 не превышал 5 баллов (отсутствие признака), у 45% депрессия не превышала уровня средней, а тяжелая депрессия (выше 10 баллов) была лишь у 5% (2 человека). В работе Sumich и соавт. показано, что при развитии субклинической депрессии меняется характер функциональной асимметрии активности головного мозга, при котором более высокая амплитуда когнитивного ВП регистрируется именно слева, преимущественно в височно-теменной области [12]. Возможными факторами, способными повлиять на регистрацию исхода исследования, могут быть выраженные моторные нарушения, при которых затруднен моторный компонент регистрации значимого сигнала (нажатие клавиши). Тем не менее на первых стадиях развития болезни Паркинсона риск возникновения подобных ограничений минимален. Также стоит отметить, что выявленные закономерности взаимосвязи симптомокомплекса БП и параметров ВП Р300 характерны были для лиц с левосторонним дебютом заболевания.

Заключение

Таким образом, у пациентов с болезнью Паркинсона независимо от величин абсолютных значений слухового когнитивного вызванного потенциала Р300 наличие выраженной асимметрии в виде повышения амплитуды слева в сочетании со значимым снижением амплитуды справа в контралатеральном ЭЭГ-отведении свидетель-

ствуется о прогностически неблагоприятном прогнозе развития когнитивных дисфункций и моторных нарушений, выявленных при левостороннем дебюте заболевания.

таций УрО РАН» на выполнение научно-исследовательских работ № 0411-2014-0021.

Источник финансирования

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБУН «Институт физиологии природных адап-

Конфликты интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сушкова О.С., Королев М.С., Габова А.В. и др. Совместный анализ сигналов электроэнцефалограмм, электромиограмм и механического тремора при болезни Паркинсона в ранней стадии // *Журнал радиоэлектроники*. – 2014. – №5. – С. 12. [Sushkova OS, Korolev MS, Gabova AV, et al. Sovmestnyi analiz signalov elektroentsefalogramm, elektromiogramm i mekhanicheskogo tremora pri bolezni Parkinsona v rannei stadii. *Zhurnal radioelektroniki*. 2014;(5):12. (In Russ).]
2. Патент 2484766 RU. Оpubл. 20.16.2013. Бюлл. №17. Обухов Ю.В., Королев М.С., Габова А.В. и др. Способ ранней электроэнцефалографической диагностики болезни Паркинсона. [Patent 2484766 RU/ 20.16.2013. Byul. №17. Obukhov YV, Korolev MS, Gabova AV, et al. Sposob rannei elektroentsefalograficheskoi diagnostiki bolezni Parkinsona. (In Russ).]
3. Гнездицкий В.В., Корепина О.С. Атлас по вызванным потенциалам мозга. – Иваново: ПресСто; 2011. 528 с. [Gnezdiitskii VV, Korepina OS. *Atlas po vyzvannym potentsialam mozga*. Ivanovo: PresSto; 2011. 528 p. (In Russ).]
4. Коберская Н.Н., Зенков Л.Р., Захаров В.В. и др. Когнитивный потенциал P300 при деменции с тельцами Леви и болезнью Альцгеймера // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2005. – №1. – С. 61–64. [Koberskaya NN, Zenkov LR, Zakharov VV, et al. Cognitive potential P300 in dementia with Levy's bodies and Alzheimer's disease. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova*. 2005;(1):61–64. (In Russ).]
5. Kojovic M, Bologna M, Kassavetis P, et al. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology*. 2012;78(18):1441–1448. doi: 10.1212/wnl.0b013e318253d5dd.
6. Ni Z, Bahl N, Gunraj CA, et al. Increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in Parkinson disease. *Neurology*. 2013;80(19):1746–1753. doi: 10.1212/wnl.0b013e3182919029.
7. Коберская Н.Н. Клинико-электрофизиологические характеристики когнитивных нарушений при болезни Паркинсона и симптоматическом паркинсонизме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003. 26 с. [Koberskaya NN. *Kliniko-elektrofiziologicheskie kharakteristiki kognitivnykh narushenii pri bolezni Parkinsona i simptomaticheskome parkinsonizme* [dissertation] Moscow; 2003. 26 p. (In Russ).]
8. Алёшина Е.Д., Коберская Н.Н. и др. Когнитивный вызванный потенциал р300: методика, опыт применения, клиническое значение // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2009. – Т. 109 – №8. – С. 77–84. [Aleshina ED, Koberskaya NN, et al. Cognitive evoked potential P300: methodology, experience of use, clinical significance. *Zh Nevrol Psikhiatr im S S Korsakova*. 2009;109(8):77–84. (In Russ).]
9. Быканова М.А., Пизова Н.В. Болезнь Паркинсона и функциональная асимметрия // *Асимметрия*. – 2012. – №1. – С. 4–16. [Bykanova MA, Pizova NV. Parkinson's disease and functional asymmetry. *Asimmetriya*. 2012;(1):4–16. (In Russ).]
10. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17:427–442. doi: 10.1212/wnl.17.5.427.
11. Иваницкий А.М. Естественные науки и проблемы сознания // *Вестник Российской академии наук*. – 2004. – №8. – С. 716–723. [Ivanitskii AM. Estestvennye nauki i problemy soznaniya. *Vestnik Rossiiskoi akademii nauk*. 2004;74(8):716–723. (In Russ).]
12. Sumich AL, Kumari V, Heasman BC, et al. Abnormal asymmetry of N200 and P300 event-related potentials in subclinical depression. *Journal of affective disorders*. 2006;92(2–3):171–183. doi:10.1016/j.jad.2006.01.006.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Поскотинова Лилия Владимировна, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая лабораторией биоритмологии Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук

Адрес: 163000, Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249, тел.: +7 (8182) 65-29-95, e-mail: liliya200572@mail.ru

Кривоногова Елена Вячеславовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН»

Адрес: 163000, Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249, тел.: +7 (8182) 65-29-95, e-mail: elena200280@mail.ru

Хасанова Нина Минувалиевна, кандидат медицинских наук, врач-невролог ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»

Адрес: 163045, Архангельск, пр. Ломоносова, д. 292, тел.: +7 (8182) 24-79-05, e-mail: khasanovanina@rambler.ru

Красникова Мария Николаевна, врач-невролог ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница»

Адрес: 163045, Архангельск, пр. Ломоносова, д. 292, тел.: +7 (8182) 24-79-05, e-mail: kmn.murm@gmail.com

В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Нестабильность конформации белка — общий компонент патогенеза болезней человека

В настоящем обзоре проанализированы результаты исследований последних лет и сформулировано представление о патогенных изменениях конформации белка (его первичной, вторичной, третичной и/или четвертичной структуры) как о типовой форме нарушения, которая является компонентом патогенеза различных заболеваний человека. Выделяемая в настоящее время группа диспротеинозов характеризует лишь отдельные конкретные формы расстройств обмена белка, вызываемые его мисфолдингом, так называемые конформационные болезни (например, амилоидоз или серповидно-клеточная анемия). Вместе с тем нарушения конформационной стабильности протеинов достаточно хорошо описаны с физико-химической точки зрения; имеются также и заболевания, при которых степень клинических проявлений достигает максимума, нередко вызывая смерть пациента. Выделение типовой формы нарушения конформационной стабильности белка будет способствовать устранению пробелов в понимании патогенеза многих, в том числе социально значимых, заболеваний человека.

Ключевые слова: белок, конформация, олигомеризация, прион, старение.

(Для цитирования: Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Нестабильность конформации белка — общий компонент патогенеза болезней человека. Вестник РАМН. 2016;71(1):46–51. doi: 10.15690/vramn635)

Введение

Благодаря уникальным структурным характеристикам белок стал выполнять в процессе эволюции все более важные функции в обеспечении жизнедеятельности клеток и организма в целом. Возможность включения в пептидную цепь аминокислот как с гидрофильными, так и с гидрофобными радикалами (в различных соотношениях) делает возможным интеграцию одних белков в состав липопротеидных мембран и выполнение другими белками своих функций в водных растворах. При этом в различных условиях (даже при относительно небольших сдвигах параметров внутренней среды организма) третичная и четвертичная структуры белков подвергаются обратимым конформационным изменениям, что может существенно модифицировать их функции. Примеры такой регуляции функционирования белков известны при самых разных биохимических процессах, происходящих в клетке. Например, структура многих белков меняется в процессе фосфорилирования/де-

фосфорилирования. В то же время чрезвычайное для молекулы белка отклонение условий среды может привести к существенному изменению ее конформации и выполняемой функции. Принципиальная возможность обратимости этого изменения ставится под вопрос. При этом клетка может адаптироваться к нарушению, например, изменением экспрессии гена недостающего белка. И, казалось бы, «проблема» решена: функция будет выполнена вновь синтезированным белком, а клетка вернется к состоянию гомеостаза. Однако возникают вопросы: что происходит с измененным белком; поглощается ли он фагоцитами (при внеклеточном расположении) или расщепляется протеазами клетки (при внутриклеточном); что может этому помешать? Как правило, альтерированные белки утилизируются. Описано по меньшей мере 3 основных пути деградации белка — протеосомальный, лизосомальный и фагосомальный. В каждом конкретном случае существенную роль играет убиквитин [1]. Но всегда ли клетка способна реализовать эти пути?

V.N. Sakharov, P.F. Litvitskiy

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Disorders of Protein Conformation as a Typical Component of Various Human Disease Pathogenesis

The review is aimed to analyze the data of the recent studies and to describe all the disorders of protein conformation as a typical pathogenic process of protein structure and metabolism involved in various human disease pathogenesis. The existing group of the disorders of protein metabolism doesn't clearly reflect the involvement of misfolding in the pathogenesis of many human diseases (as a significant factor) and the term disproteinosis is being broadly used only in the context of some «typical» protein misfolding diseases or conformational diseases (for example, amyloidosis and sickle cell anemia). However, protein conformational stability disorders are well-described as physico-chemical processes; there are diseases, in which the manifestations of protein disorders reach their maximum. The revealing of universal form of conformational stability pathology may eliminate the gaps in the understanding of many human diseases, including some diseases with high social significance.

Key words: protein, conformation, oligomerization, prion, aging.

(For citation: Sakharov VN, Litvitskiy PF. Disorders of Protein Conformation as a Typical Component of Various Human Disease Pathogenesis. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2016;71(1):46–51. doi: 10.15690/vramn635)

Факторы, вызывающие нарушение конформационной стабильности белка

Среди возможных факторов, изменяющих конформационную стабильность белка, называют различные лиганды, в том числе другие белки. Такие «лиганд-белковые» взаимодействия широко реализуются в организме и в норме, и при различных заболеваниях. При этом лигандом может быть лекарственный препарат или белок, попавший в организм, и последствия чего могут оказаться неблагоприятными.

Отдельно целесообразно выделить феномен попадания в организм так называемых конформационных матриц, которыми могут служить структуры (белковые или неорганические), способные вызывать при взаимодействии с клеточными белками изменения их конформации. В качестве конформационной матрицы, например, при амилоидозе могут выступать факторы, стимулирующие амилоидогенез (АЕФ). Что это за вещества, точно не установлено, но среди кандидатов — белки, обогащенные бета-структурами, присутствующие в очагах накопления амилоида. Изучение подобных факторов ведется давно. Так, в 1999 г. показано, что даже денатурированный шелк может выступать в качестве АЕФ [2].

Изменения конформационной стабильности белка могут быть результатом модификации его первичной структуры в результате генных мутаций, ошибок процессов транскрипции и трансляции. В результате в белковую молекулу могут включаться «нехарактерные» аминокислоты, приводящие к появлению новой термодинамически «выгодной» структуры белка. К сожалению, новая конформация чаще оказывается биологически бесполезной, а порой и вредной.

Нарушение конформационной устойчивости протеинов может стать следствием изменений внутренней среды организма — ацидоза, алкалоза, отклонений от нормы осмотического и/или онкотического давления; избыточного накопления белков с измененной конформацией. Степень влияния подобных факторов на конформационную структуру белка (а именно на обратимость изменения) оценена еще недостаточно.

В целом, есть основания считать в качестве основных групп факторов нарушения конформации белковых молекул следующие:

- 1) лиганды (в том числе белки, обеспечивающие белок-белковые взаимодействия и кооперативные изменения конформации);
- 2) конформационные матрицы;
- 3) изменения первичной структуры белка;
- 4) отклонения параметров внутренней среды организма;
- 5) увеличение концентрации белка с нарушенной конформацией.

Еще одним весьма важным последствием приобретения белками новой конформации может служить их неконтролируемая олигомеризация. Утратив термодинамическую стабильность, такие молекулы могут начать агрегировать, формируя ядра конденсации. Крайней степенью нарушения конформационной стабильности белка служит принципиально необратимый переход альфа-спиралей в бета-складчатые структуры с последующей олигомеризацией и агрегацией (в литературе этот процесс обозначен как прионизация).

Основными последствиями нарушения конформационной стабильности белка могут быть два — дефицит вовлеченного белка (и/или его функции) и появление нежелательных эффектов, вызванных агрегатами белка в случае их формирования.

Конформационные болезни, вызванные мисфолдингом белка

Еще в 1997 г. R.W. Carrel и соавт. предложили назвать заболевания, в патогенезе которых ключевым звеном является нарушение третичной структуры белка, «конформационными болезнями». Перечень болезней, которые могут быть отнесены в эту группу, постоянно расширяется. Число белков, которые могут терять свою конформационную стабильность и образовывать патогенные агрегаты (и, соответственно, заболевания, вызванные этим процессом), постоянно нарастает (табл.) [3–5].

Хотя в настоящее время и есть сведения о том, что некоторые из указанных белков имеют сходные последовательности (в частности, глутаминовые повторы), повышающие риск нарушения их конформации, представляется несомненным тот факт, что возможность приобретения патогенной конформации существует практически для любого белка. Однако, пока нет однозначного ответа на вопросы об обратимости этого процесса и о характере нарушения конформации. Наиболее часто выявляется накопление в белке β -складчатых участков, что способствует его агрегации. Необратимости процесса в определенной мере благоприятствует сам факт агрегации: белки становятся недоступными для протеаз, находясь внутри комплекса. Однако, объясняется ли устойчивость белка к деградации только этим? Очевидно, что нет. Подтверждением такому допущению являются результаты исследования устойчивости к протеазам различных вариантов прион-протеина скрепи (PrP^{Sc}), опубликованные в 2013 г. Были выявлены существенные штаммоспецифичные особенности таких белков противостоять действиям протеаз, что лишь частично могло быть связано с размером агрегатов. Исследователями сделан вывод о существовании и иных факторов, влияющих на резистентность этих белков к действию протеаз [6].

Важно также то, что для запуска конформационных переходов достаточно и коротких пептидов. Так, при изучении фибриллярного белка аденовируса показано, что один конец его фиксирован на капсиде, другой связывается с клеткой, а в промежуточной последовательности присутствуют бета-участки. Пептиды (начиная уже с шести аминокислот в них), первичная структура которых соответствует части таковой участков бета-цепей указанного нормального белка, оказались достаточными для формирования в растворах амилоидных фибрилл [7]. Важно также то, что конформеры патогенных прионов (формы прионных белков, различающиеся по конформационной структуре между собой) в процессе эволюции могут подвергаться отбору с образованием менее стабильного и, следовательно, максимально быстро реплицирующегося типа [8].

При рассмотрении последствий конформационных изменений белков, представленных в табл., становится очевидным, что практически во всех случаях развитие заболевания связано с накоплением агрегатов белка. Патогенные эффекты агрегатов могут быть прямыми и опосредованными. Так, отдельной актуальной проблемой остается связь нейровоспаления и нарушения конформационной стабильности белка. Установлено, что появление депозитов амилоида при моделировании болезни Альцгеймера происходит практически одновременно и, по всей видимости, благодаря содействующему переходу фенотипа глии от M1 к смешанному (или требует появления M2a- и M2c-маркеров активации) [9]. Отдельными авторами отмечается, что разные глиальные клетки обладают разнонаправленными эффектами. Например,

Таблица. Белки, подверженные конформационным переходам, и патогенетически связанные с этими изменениями заболевания человека

Белок	Заболевания, вызванные патологическим конформационным переходом белка
Гемоглобин	Серповидно-клеточная анемия и другие изменения гемоглобина, ведущие к гемолизу эритроцитов
$\alpha 1$ -антитрипсин	Эмфизема легких, цирроз печени при дефиците $\alpha 1$ -антитрипсина
Сывороточный амилоидный белок А	АА-амилоидоз
λ - и κ -цепи иммуноглобулинов	AL-амилоидоз
$\gamma 1$ -цепи иммуноглобулинов	АН-амилоид при макроглобулинемии
Транстиретин	АТTR-амилоидоз
$\beta 2$ -микроглобулин	Амилоидоз, вызванный $\beta 2$ -микроглобулином (гемодиализный амилоидоз), А β 2М-амилоидоз
Аполипопротеин АI	Семейная амилоидная полинейропатия
Цистатин С	Семейная церебральная амилоидная ангиопатия исландского типа
Лизоцим	Наследственный амилоидоз с поражением почек
Амилин	Сахарный диабет 2-го типа
Предсердный натрийуретический фактор	Старческий локальный амилоидоз с поражением сердца
Гельзолин	Семейный амилоидоз финского типа
A α -цепь фибриногена	Наследственный амилоидоз с поражением почек
Белок-предшественник β -амилоида	Болезнь Альцгеймера
α -Синуклеин	Болезнь Паркинсона
Супероксиддисмутаза	Боковой амиотрофический склероз
Атаксин	Спиноцеребеллярная атаксия
Хантинггин	Болезнь Хантингтона
Белок CFTR	Муковисцидоз (кистозный фиброз легких)
p53	Различные формы опухолевых заболеваний
PrP ^c	Прионные болезни

48

если их M1-ответ приводит к замедлению накопления и снижению нагрузки амилоидом, что способствует формированию нейрофибриллярных сплетений и тау-патологии, то M2a-ответ обуславливает противоположный результат [10].

Исключений, когда заболевание вызвано только дефицитом/дефектом регуляции функции со стороны вовлеченного белка, немного.

Двоякая ситуация складывается с $\alpha 1$ -антитрипсином (также обозначаемого как ингибитор протеаз, Pi). В одних случаях обе аллели PiZZ у гомозигот имеют измененный ген. Из-за этого нарушается секреция $\alpha 1$ -антитрипсина гепатоцитами и макрофагами. В гепатоцитах этот белок не только накапливается, он еще и претерпевает существенные изменения: в нем выявляются признаки «обогащения» цепи β -складчатыми участками, а также агрегация протеина (формирование «губительных» агрегатов) [3, 11]. Значительное повреждение гепатоцитов приводит в итоге к развитию цирроза печени. В других случаях только недостаток $\alpha 1$ -антитрипсина может стать причиной эмфиземы легких и хронической обструктивной болезни легких [11].

Двоякую роль играет и мутантная форма супероксиддисмутазы (СОД) при боковом амиотрофическом склерозе: из-за мутации ее гена и нарушенной ферментной функции, с одной стороны, накапливается избыток активных форм кислорода, а с другой — происходит образование внутриклеточных агрегатов (в которые входят СОД, нейрофиламенты и убиквитин) [12]. Этот вопрос в настоящее время интенсивно обсуждается в литературе [13].

Известно, что белок CFTR участвует в регуляции транспорта ионов хлора в клетках слизистых оболочек.

В результате мутации (делеции трех нуклеотидов, кодирующих расположение фенилаланина в позиции 508 белка), обнаруживаемой у 70% больных муковисцидозом, происходит нарушение фолдинга этого белка в эндоплазматическом ретикулуме и последующая его деградация. В связи с этим нарушаются функции белка CFTR [5].

Для белка p53, нарушение функционирования которого наблюдается более чем при половине всех злокачественных новообразований, доказана возможность агрегации его измененных форм с утратой функции, в том числе неблагоприятное влияние этого процесса на прогноз опухолевого роста [14]. Отдельные авторы предполагают даже ведущую роль агрегации указанного белка при канцерогенезе. Таким образом, опухолевый рост рассматривается как процесс, имеющий общие черты с прионными заболеваниями и амилоидозами [15].

Привлекает к себе внимание и ситуация с $\beta 2$ -микроглобулином, который в норме фильтруется почками. Однако при гемодиализе $\beta 2$ -микроглобулин не проходит через мембраны прибора. В настоящее время принято считать именно концентрацию белка, частично утратившего исходную конформацию, важным фактором риска амилоидогенеза. Эта гипотеза распространяется и на другие формы системного амилоидоза [16].

В последние годы обсуждается вопрос о наличии у ряда РНК-связывающих белков домена, который имеет структурное сходство с прионным, и в связи с этим — возможность «прионизации» этих белков. Как доказательство приводится ассоциация некоторых нейродегенеративных заболеваний с патологией РНК-связывающих белков (к примеру, бокового амиотрофического склероза). Считается, что обнаружение близких по структуре

с прионами РНК-связывающих белков продолжится и будет связано с уточнением патогенеза нейродегенеративных заболеваний [17, 18].

В современной литературе обсуждается особый статус так называемых конформационных заболеваний. Накапливаются факты, дающие основания считать, что нарушение конформационной стабильности белка является типовым, универсальным феноменом, составляющим основу патогенеза многих заболеваний человека различной этиологии. Этот процесс свойственен всем белкам (или их большинству) и связан не столько с конкретной генетической мутацией, сколько с самой природой белка: его молекулы обладают свойствами к «обогащению» β -участками и последующей агрегации при воздействии неблагоприятных факторов. В то же время у белковых молекул имеются и определенные структурные особенности, которые могут либо способствовать, либо препятствовать формированию патологической конформации. Так, для прионов млекопитающих показано, что их делает высококонсервативными расположение тирозина (Y) в положении 169. Оказалось, что такие мыши резистентны к воздействию патогенных прионов мышей и прионов хронической изнуряющей болезни [19].

Ясно, что роль конформационных переходов при самых различных заболеваниях человека будет уточняться. Так, уже имеются сведения, что значимую роль в развитии синдрома сухого глаза играют нарушения конформационной стабильности белков слезной жидкости [20]. Здесь также уместно отметить, что изучение механизмов развития конформационных заболеваний оказалось весьма непростым, а этот раздел медицины — одним из самых молодых. Одна из причин этого — скорость процесса. Приобретение белком патогенной конформации и накопления его агрегатов — очень длительный процесс, занимающий порой годы. Во многом долгое время именно в связи с этим изучение таких пролонгированных процессов было технологически невозможным. Сделать рыбок в этой области позволило открытие относительно быстро развивающихся конформационных заболеваний, завершающихся фатально, — прионных болезней.

Прионные болезни, исследование которых выявило ранее неизвестный механизм заболеваний

Прионные болезни представляют собой фатальные инфекционные состояния, вызываемые проникновением в организм извне (через пищеварительный тракт или парентерально) конформационной матрицы — белка PrP^{Sc}. Этот белок уже имеет патогенную конформацию. При взаимодействии его с нормальным клеточным белком PrP^C происходит их модификация, приводящая к тяжелым нейродегенеративным процессам.

Хотя эти заболевания и называются «медленными» (инкубационный период их может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет), они развиваются относительно быстро и, что важно, с характерными клиническими проявлениями (в сравнении, например, с длительно протекающим процессом амилоидогенеза в поджелудочной железе при сахарном диабете 2-го типа). Особенностью прионных заболеваний является и то, что это одна из немногих групп конформационных заболеваний, для которых доказано свойство инфекционности. В настоящее время многие выводы о механизме развития конформационных заболеваний сделаны с учетом результатов изучения прионных болезней.

Отдельным важным вопросом в исследовании трансмиссивных энцефалопатий (прионных заболеваний) является обнаружение путей заражения животных, не являющихся хищниками. Считается, что такое заболевание, как хроническая изнуряющая болезнь оленей, связано с воздействием факторов окружающей среды, в том числе с водой. Для изучения предположительной передачи указанной болезни алиментарным путем (с растительной пищей) ученые исследовали возможность накопления прионов в семенах пшеницы при экспозиции корней растений вместе с прионными белками. Результаты исследования показали, что накопления прионов в семенах не происходит [21].

Актуальность проблемы прионных заболеваний потребовала поиска путей инактивации прион-протеинов с патогенной конформацией в окружающей среде. В 2011 г. коллективом ученых был продемонстрирован один из возможных путей прерывания циркуляции этих белков. Оказалось, что сериновая протеаза лишайников способна деградировать бета-складчатые структуры (в исследовании оценивались прионы, вызывающие заболевания у хомяков, мышей и оленей). Было показано также, что аналогичные сериновые протеазы имеются у многих лишайников в различных географических регионах [22, 23].

Имеются публикации, авторы которых обосновывают необходимость включения в группу прионоподобных заболеваний болезни Паркинсона, которая характеризуется накоплением в нейронах телец Леви. Известно, что основным компонентом этих телец является агрегированный альфа-синуклеин. Показано, что при пересадке эмбриональных клеток черной субстанции пациентам с болезнью Паркинсона указанные клетки подвергаются аналогичным патоморфологическим изменениям. В эксперименте выявлено, что имплантация молодым мышам материала, гиперэкспрессирующего альфа-синуклеин, приводит у них к ускоренному развитию заболевания. Приведенные факты подтверждают наличие у альфа-синуклеина прионоподобных свойств, в том числе способности распространяться в пределах ткани нервной системы и реплицироваться (отметим, что «репликация» в данном случае — условный термин, отражающий накопление патогенного белка за счет преобразования в организме нормальных конформеров) [24].

В последнее время способность измененных белков перемещаться в пределах организма (трансмиссия от клетки к клетке) продемонстрирована для многих нейродегенеративных заболеваний, но не только для них. Для понимания механизмов подобной передачи (по принципу «клетка-клетка») на модели *Caenorhabditis elegans* продемонстрировано, что прионоподобный белок агрегировал и распространялся в прилежащих тканях за счет переноса его между клетками в везикулах, образующихся при аутофагии [25].

Механизм формирования агрегатов прионных белков

Наиболее достоверной представляется теория конформационной матрицы образования агрегатов. В соответствии с этой теорией репликация прионных молекул протекает в несколько этапов. Первым из них является нуклеация, которая заключается в образовании первичной контактной области комплементарного взаимодействия белков. На следующем этапе формируется «ядро» олигомеризации: первичный димер или олигомер. На этапе образования протофибрилл сформировавшиеся аморфные фибриллярные структуры еще чувствительны

к воздействию протеаз. На этапе же роста фибрилл происходит их внутренняя реорганизация и рост, что делает их устойчивыми к протеазам [3].

Относительно недавно сформулирована концепция «неорганической матрицы». Эта концепция основана на том факте, что материал PrP^{Sc}, взятый из мозга больных хоньяков, после его нагревания до 150–1000 °С в течение 5–15 мин сохранял инфекционность при введении в ткань мозга здоровым хоньякам. Было сформулировано предположение о том, что фибриллярные структуры при обугливание превращаются в углеродные наноструктуры с исходной пространственной организацией, способной служить матрицей для образования патогенного белка [3].

Начальные этапы амилоидогенеза хорошо изучены для предшественника β-амилоида Aβ1-42. Центром нуклеации для него является домен из 5 или более остатков аминокислот, который обеспечивает комплементарное взаимодействие белков. При этом происходит преобразование полипептидной спирали в бета-складчатую структуру, по ребру которой формируются протофибриллы. Особенно важно, что лиганды к указанным аминокислотным остаткам могут предотвратить процесс фибриллогенеза [3].

Показано также, что процесс амилоидогенеза и его последствий может сдерживаться другими веществами, в том числе в организме: так, к примеру, на биологической модели продемонстрировано, что шаперон HSP70 подавляет (в сравнении с контролем) цитотоксические эффекты амилоида Aβeta42 [26].

В патогенезе прионных заболеваний выделяют 2 этапа. Первый — это репликация и накопление прионов (вплоть до некоего максимального уровня), а второй — реализация их токсического действия на центральную нервную систему. Считают, что достижение определенного порога уровня прионов в ткани приводит к их трансформации в более токсические формы [27].

Одной из особенностей прионов является их способность проникать в организм чувствительных животных и человека. В обычных условиях ни один белок не способен преодолеть стенку кишечника. Он подвергается расщеплению под действием протеаз, а уже затем всасывается в виде отдельных аминокислот. Для приона же (гликопротеина), устойчивого к ферментации, по всей видимости, существует другой механизм. Допускают два основных возможных пути преодоления прионами стенки кишечника. Первый опосредован М-клетками. С их участием измененные прионы проникают в пейеровы бляшки, дендритные клетки и фолликулярные дендритные клетки. Оттуда молекулы приона переносятся в интестинальные лимфоузлы и распространяются по организму. Наряду с этим в лабораторных условиях доказана возможность транслокации прионов через кишечную стенку и в отсутствие М-клеток, с участием особого рецептора энтероцитов — ламинина LRP/LR [28, 29].

Таким образом, благодаря расшифровке свойств прион-протеинов, обнаружены уникальные способности молекул белка с измененной конформацией к агрегации (что потенциально характерно для всех них), преодолению слизистой оболочки кишечника, противодействию

протеазам и благодаря этому — устойчивости к деградации, препятствию процессингу измененных белков при иммунном ответе (за счет резистентности к протеолизу ограничивается представление этих молекул при антигенпрезентации).

Старение

Имеется допущение, что прионы могут потенцировать процесс старения высших животных. В частности, из-за ошибок трансляции и биосинтеза белка, а также нарушений протеолиза могут образовываться эндогенные патогенные прион-протеины, способствующие формированию нейрофибриллярных сплетений, амилоида и липофусцина [30]. К тому же нет убедительных оснований считать организм идеальной открытой термодинамической системой. Даже при естественном старении в клетках накапливаются продукты метаболизма и поврежденные структуры (к примеру, липофусцин). В связи с этим с возрастом происходит накопление в организме таких молекул и молекулярных комплексов (которые, очевидно, не подвергаются динамичному обмену с внешней для организма средой). Одновременно в органах и их системах развиваются процессы гипотрофии, дистрофии и дегенерации. Это дает основания рассматривать подобные процессы как результат конформационных нарушений белковых молекул.

Заключение

Таким образом, нарушения конформационной стабильности белка могут быть ключевыми звеньями патогенеза целого ряда заболеваний человека. Такое представление открывает перспективы для изучения медицинских и, вполне возможно, общебиологических проблем. Способность протеинов к патогенной конформации, несомненно, зависит от их первичной структуры. Однако на их свойства и структуру могут влиять и многие другие внутренние и внешние факторы. Приведенные выше факты свидетельствуют о том, что различные нарушения конформационной стабильности протеинов представляют собой типовую форму нарушения структуры и метаболизма белка.

Источник финансирования

Обзорно-аналитическая работа по подготовке статьи выполнена в рамках программы подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре и финансирования трудовой деятельности профессорско-преподавательского состава Первым МГМУ им. И.М. Сеченова.

Конфликт интересов

Авторы подтверждают отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clague MJ, Urbé S. Ubiquitin: same molecule, different degradation pathways. *Cell*. 2010;143(5):682–685. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.012.
2. Kisilevsky R, Lemieux L, Boudreau L, et al. New clothes for amyloid enhancing factor (AEF): silk as AEF. *Amyloid*. 1999;6(2):98–106. doi: 10.3109/13506129909007309.

3. Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. — М.: Изд-во РАМН; 2004. 384 с. [Pokrovskii VI, Kiselev OI, Cherkasskii BL. *Priony i prionnye bolezni*. Moscow: Izd-vo RAMN; 2004. 384 p. (In Russ).]
4. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Под ред. Фаучи Э., Браунвальда Ю., Иссельбахера К. и др. Пер. с англ. — М.: Практика, Мак-Гроу-Хилл; 2005. — Т.5. 491 с. [*Vnutrennie bolezni po Tinsli R. Kharrisonu*. Ed by Fauchi E, Braunval'da Y, Issel'bakhera K, et al. Transl. Moscow: Praktika, Mak-Grou-Khill; 2005. Vol.5. 491 p. (In Russ).]
5. Chaudhuri TK, Paul S. Protein misfolding diseases and chaperone based therapeutic approaches. *FEBS J*. 2006;273(7):1331–1349. doi: 10.1111/j.1742-4658.2006.05181.x.
6. Saverioni D, Notari S, Capellari S, et al. Analyses of protease resistance and aggregation state of abnormal prion protein across the spectrum of human prions. *J Biol Chem*. 2013;288(39):27972–27985. doi: 10.1074/jbc.M113.477547.
7. Papanikolopoulou K, Schoehn G, Forge V, et al. Amyloid fibril formation from sequences of a natural beta structured fibrous protein, the adenovirus fiber. *J Biol Chem*. 2005;280(4):2481–2490. doi: 10.1074/jbc.M406282200.
8. Kabir ME, Safar JG. Implications of prion adaptation and evolution paradigm for human neurodegenerative diseases. *Prion*. 2014;8(1):111–116. doi: 10.4161/pri.27661.
9. Weekman EM, Sudduth TL, Abner EL, et al. Transition from an M1 to a mixed neuroinflammatory phenotype increases amyloid deposition in APP/PS1 transgenic mice. *J Neuroinflammation*. 2014;11:127. doi: 10.1186/1742-2094-11-127.
10. Wilcock DM. A changing perspective on the role of neuro-inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:495243. doi: 10.1155/2012/495243.
11. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1750-1172-3-16.
12. Боковой амиотрофический склероз / Под ред. И.А. Завалишина. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 272 с. [*Bokovoi amiotroficheskii skleroz*. Ed by Zavalishina I.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 272 p. (In Russ).]
13. Yi CW, Xu WC, Chen J, et al. Recent progress in prion and prion-like protein aggregation. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2013;45(6):520–526. doi: 10.1093/abbs/gmt052.
14. Rangel LP, Costa DC, Vieira TC, et al. The aggregation of mutant p53 produces prion-like properties in cancer. *Prion*. 2014;8(1):75–84. doi: 10.4161/pri.27776.
15. Silva JL, Rangel LP, Costa DC, et al. Expanding the prion concept to cancer biology: dominant negative effect of aggregates of mutant p53 tumour suppressor. *Biosci Rep*. 2013;33(4):e00054. doi: 10.1042/BSR20130065.
16. Stoppini M, Bellotti V. Systemic amyloidosis: lessons from β 2-microglobulin. *J Biol Chem*. 2015;290(16):9951–9958. doi: 10.1074/jbc.R115.639799.
17. King OD, Gitler AD, Shorter J. The tip of the iceberg: RNA-binding proteins with prion-like domains in neurodegenerative disease. *Brain Res*. 2012;1462:61–80. doi: 10.1016/j.brainres.2012.01.016.
18. Ugras SE, Shorter J. RNA-Binding Proteins in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Neurodegeneration. *Neurol Res Int*. 2012;2012:432780. doi: 10.1155/2012/432780.
19. Kurt TD, Bett C, Fernández-Borges N, et al. Prion transmission prevented by modifying the β 2- α 2 loop structure of host PrPC. *J Neurosci*. 2014;34(3):1022–1027. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4636-13.2014.
20. Azharuddin M, Khandelwal J, Datta H, et al. Dry eye: a protein conformational disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(3):1423–1429. doi: 10.1167/iovs.14-15992.
21. Rasmussen J, Gilroyed BH, Reuter T, et al. Can plants serve as a vector for prions causing chronic wasting disease? *Prion*. 2014;8(1):136–142. doi: 10.4161/pri.27963.
22. Rodriguez CM, Bennett JP, Johnson CJ. Lichens: unexpected anti-prion agents? *Prion*. 2012;6(1):11–16. doi: 10.4161/pri.6.1.17414.
23. Johnson CJ, Bennett JP, Biro SM, et al. Degradation of the disease associated prion protein by a serine protease from lichens. *PLoS One*. 2011;6(5):e19836. doi: 10.1371/journal.pone.0019836.
24. Olanow CW, Brundin P. Parkinson's disease and alpha synuclein: is Parkinson's disease a prion-like disorder? *Mov Disord*. 2013;28(1):31–40. doi: 10.1002/mds.25373.
25. Nussbaum-Krammer CI, Park KW, Li L, et al. Spreading of a prion domain from cell-to-cell by vesicular transport in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet*. 2013;9(3):e1003351. doi: 10.1371/journal.pgen.1003351.
26. Magrané J, Smith RC, Walsh K, et al. Heat shock protein 70 participates in the neuroprotective response to intracellularly expressed beta-amyloid in neurons. *J Neurosci*. 2004;24(7):1700–1706. doi: 10.1523/jneurosci.4330-03.2004.
27. Sandberg MK, Al-Doujaily H, Sharps B, et al. Prion propagation and toxicity in vivo occur in two distinct mechanistic phases. *Nature*. 2011;470(7335):540–542. doi: 10.1038/nature09768.
28. Da Costa Dias B, Jovanovic K, Weiss SF. Alimentary prion infections: Touchdown in the intestine. *Prion*. 2011;5(1):6–9. doi: 10.4161/pri.5.1.14283.
29. Natale G, Ferrucci M, Lazzeri G, et al. Transmission of prions within the gut and toward the central nervous system. *Prion*. 2011;5(3):142–149. doi: 10.4161/pri.5.3.16328.
30. Белозеров Е.С., Буланьков Ю.И., Иоанниди Е.А. Медленные инфекции. — *Элиста: ЗАО НПП «Джангар»*; 2009. С. 37–145. [Belozerov ES, Bulan'kov YI, Ioannidi EA. *Medlennyye infektsii*. Elista: ZAO NPP «Dzhangar»; 2009. p. 37–145. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сахаров Владимир Николаевич, ассистент кафедры патофизиологии лечебного факультета, аспирант Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, e-mail: vladimirsah91@mail.ru

Литвицкий Пётр Францевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патофизиологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 708-34-81, e-mail: litvicki@mma.ru

Половые различия спектральных характеристик фоновой ЭЭГ у детей младшего школьного возраста

Формирование биоэлектрической активности головного мозга происходит по-разному у мальчиков и девочек. В большинстве исследований представлены результаты половых различий функциональной организации мозга у подростков и взрослых. Однако до настоящего времени сохраняется мнение об отсутствии половых различий у детей до начала пубертата. **Цель исследования:** определить особенности биоэлектрической активности головного мозга у детей младшего школьного возраста в зависимости от пола. **Методы.** На основании информированного согласия родителей в исследовании (2012–2014 г.) приняли участие 200 праворуких детей в возрасте 7–10 лет, обучающихся в образовательных школах. Все дети были разделены на группы с учетом биологического возраста и пола. Электроэнцефалограмму регистрировали монополярно в 16 стандартных отведениях. Оценивали изменения максимальной амплитуды, полной мощности, доминирующей частоты и индекса мощности основных ритмов. **Результаты.** Выявлено преобладание медленноволновой дельта- и тета-активности среди мальчиков 7 и 10 лет, а также активности тета-диапазона у девочек 9 лет. Доказано увеличение доминирующей частоты альфа-диапазона у девочек 7 лет в затылочных ($p \leq 0,016$) и височных ($p \leq 0,045$) областях головного мозга, а полной мощности данного ритма — у девочек 8 лет в левом полушарии ($p \leq 0,023$) и девочек 9 лет в правом полушарии ($p \leq 0,040$) головного мозга. В возрасте 10 лет полная мощность альфа-диапазона приобретает наибольшие значения у мальчиков ($p \leq 0,038$). Среди высокочастотных составляющих выявлено преобладание индекса бета-диапазонов у девочек 7 и 10 лет. Для мальчиков 7 лет характерно повышение амплитуды колебаний бета-1-диапазона преимущественно в сенсомоторных областях коры. **Заключение.** Выявленные половые различия электроэнцефалограммы свидетельствуют о большей зрелости центральной нервной системы у девочек при сравнении с мальчиками. Показано, что возраст 9 лет является активным периодом формирования лобных долей коры головного мозга у девочек.

Ключевые слова: ЭЭГ, спектральный анализ, дети младшего школьного возраста, мальчики, девочки, половые особенности.

(Для цитирования): Грибанов А.В., Джос Ю.С. Половые различия спектральных характеристик фоновой ЭЭГ у детей младшего школьного возраста. *Вестник РАМН.* 2016;71(1):52–60. doi: 10.15690/vramn623

Обоснование

Формирование структурно-функциональной организации мозга в постнатальном онтогенезе продолжается в течение длительного периода [1, 2]. Младший школьный возраст характеризуется интенсивным созреванием центральной нервной системы (ЦНС), существенными

преобразованиями в коре больших полушарий, и как следствие, этого значительными изменениями характера электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [3, 4]. В исследованиях разных авторов описаны возрастные изменения ЭЭГ у детей и подростков [5–7]. Доказано, что с возрастом происходит уменьшение доли низкочастотных дельта- и тета-колебаний [8], что проявляется снижением спек-

A.V. Gribanov, Y.S. Dzhos

Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov, Arkhangelsk, Russian Federation

Sex Differences of Spectral Characteristics of Baseline EEG in Primary School-Aged Children

The formation of brain bioelectrical activity occurs differently in girls and boys. The results of primary investigations show gender differences of functional brain organization in adolescents and adults. However, there is an opinion on the lack of gender distinctions in children before puberty.

Objective: to define features of brain bioelectrical activity in primary school-aged children depending on a gender. **Methods:** on the basis of parental consent 200 7–9 aged right-handed schoolchildren took part in research (2012–2014). All children were divided into groups depending on biological age and gender. The monopolar electroencephalogram was registered according to 16 standard leads. Changes of the maximal amplitude, full power, the dominant frequency and the index of the main rhythms power of the electroencephalogram were assessed. **Results:** Prevalence of slow wave delta and theta activity in boys of 7 and 10 years, and also activities of theta range in 9-aged girls were revealed. The increase of the dominant alpha range frequency in 7-aged girls in occipital ($p \leq 0,016$) and temporal ($p \leq 0,045$) brain regions, and rising of full power of this rhythm in 8 aged girls in the left hemisphere ($p \leq 0,023$) while in 9-year aged girls — in the right hemisphere ($p \leq 0,040$) were proved. At the age of 10 years full power of alpha range has the largest values in boys ($p \leq 0,038$). Among high-frequency components the predominance of the index beta-ranges in girls of 7 and 10 years were revealed. The increase in amplitude fluctuations in beta-1-range mainly in the sensorimotor brain areas was typical for 7 aged boys. **Conclusion:** The revealed gender distinctions of the electroencephalogram testify to a larger maturity of the central nervous system in girls comparing with boys. It is shown that the age of 9 years is the active period of the cerebral cortex frontal lobes formation in girls.

Key words: EEG, spectral analysis, primary school-aged children, boys, girls, gender differences.

(For citation): Gribanov AV, Dzhos YS. Sex Differences of Spectral Characteristics of Baseline EEG at Primary School-Aged Children. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):52–60. doi: 10.15690/vramn623

тров мощности этих составляющих, а также формируется регулярный альфа-ритм с доминирующей частотой 8–10 Гц [9, 10] с распространением его на теменные [11] и передние отделы мозга [12, 13]. При этом особый интерес представляют исследования формирования половых особенностей биоэлектрической активности головного мозга, однако в большинстве работ представлены данные, полученные у взрослых и подростков, достигших периода полового созревания. Несмотря на то, что ряд авторов указывает на наличие половых различий [3, 6, 13], некоторые исследователи придерживаются мнения об отсутствии таковых до начала пубертата [14–16].

С другой стороны, у детей раннего, дошкольного и младшего школьного возраста отмечаются разнообразные проявления половых особенностей. Так, в первые годы жизни девочки успешнее овладевают мелкой моторикой рук [17], превосходят мальчиков по вербальным способностям [18–20]. Они не отличаются от мальчиков по скорости овладения речью, но начинают раньше говорить, при этом их речь более правильная и сложная [21]. Девочки лучше решают задания по математике, в которых требуется найти логические аналогии [22]. Мальчики, в свою очередь, превосходят девочек в пространственных умениях [23], что требует высокой познавательной активности и позволяет им лучше справляться с геометрическими задачами. Специализация правого полушария мозга в отношении пространственных функций сформирована у мальчиков уже в 6 лет, тогда как у девочек она формируется к 13 годам [21].

Выявленные половые различия обусловлены структурно-функциональными особенностями головного мозга [24, 25]. Так, общий объем мозга у мальчиков в среднем на 8% больше, чем у девочек, при этом объем белого вещества у мальчиков увеличивается медленнее [26]. Для девочек характерно снижение аксональной плотности подкорковых структур и ее увеличение в различных участках коры головного мозга [27]. Объем серого вещества значительно больше у девочек в верхней височной извилине, нижней и средней лобных извилинах обоих полушарий. Объем белого вещества также преобладает у девочек при сравнении с мальчиками, но в височной доле левого полушария, в нижней теменной извилине правого полушария, а также средней лобной извилине обоих полушарий [28]. Описаны половые различия и особенности строения гипоталамуса и миндалина [29], а также мозолистого тела [30].

Изученные особенности полового диморфизма ЦНС находят отражение в биоэлектрической активности головного мозга среди мальчиков и девочек. Исследования половых различий локальных характеристик ЭЭГ с помощью спектрально-частотных методов анализа немногочисленны и противоречивы. Так, в ряде работ [3, 6, 31] были выявлены различия в бета- и альфа-диапазоне частот, при этом у девочек наблюдали меньшую мощность колебаний ЭЭГ в альфа-диапазоне по сравнению с мальчиками, а большую — в бета-диапазоне. В других же исследованиях [13, 32] у девочек при сравнении с мальчиками выявлены меньшие значения спектральной мощности колебаний в тета-диапазоне и большие значения мощности альфа-диапазона. Имеются данные о преобладании тета- и дельта-активности у мальчиков до 9-летнего возраста, а после указанного возраста — у девочек [3]. Доказано, что основные этапы перестройки волновой структуры ЭЭГ у девочек происходят раньше, чем у мальчиков. При этом формирование ритмического паттерна ЭЭГ и у мальчиков и у девочек происходят до начала пубертатного периода и эндокринных перестроек

организма, тогда как стабилизация паттерна ЭЭГ в различных корковых зонах продолжается весь подростковый период [33].

Таким образом, изучение половых особенностей формирования ЦНС в постнатальном онтогенезе является одним из актуальных направлений нейрофизиологии и педиатрии. Этим и обусловлено проведение данного исследования.

Цель исследования: определить особенности спектральных характеристик ЭЭГ у детей младшего школьного возраста в зависимости от пола.

Методы

Дизайн исследования

В поперечном одномоментном исследовании приняли участие школьники в возрасте 7–10 лет.

Критерии соответствия

Все обследованные дети являлись праворукими и обучались в общеобразовательных школах. Среди первокурсников дополнительным критерием включения в группу было завершение периода адаптации к школе.

Условия проведения

Для уточнения анамнеза жизни проводили анкетирование родителей, при этом большое внимание уделяли особенностям течения беременности и родов у матери, развитию ребенка с рождения и до момента исследования, перенесенным заболеваниям, наличию хронических заболеваний и функциональных отклонений, степени адаптации к дошкольным и школьным учреждениям, наличию признаков эмоциональных нарушений и поведенческих расстройств. С помощью специальных вопросов интервью изучали особенности обучения ребенка в школе, трудности в овладении различными навыками, предпочтения и интересы, семейные факторы.

Для определения тревожности использовали методику «Многомерная оценка детской тревожности» Е.Е. Ромицыной. Проводили нейропсихологическую диагностику, определяли особенности нейродинамики, сформированности произвольной регуляции деятельности и межполушарного взаимодействия у детей. Стадии полового созревания оценивали по методике Таннера в модификации Д.В. Колесова и Н.Б. Сельверовой.

Для регистрации, обработки и анализа биоэлектрической активности головного мозга применяли комплекс компьютерный многофункциональный «Нейрон-Спектр-4/ВПМ» (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия). Активные электроды накладывались в соответствии с международной схемой «10–20», монополярно в 16 стандартных отведениях — лобных (Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8), центральных (C3, C4), височных (T3, T4, T5, T6), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2). Референтные электроды располагались на мочках ушей. Оценка биоэлектрической активности головного мозга проводили в комфортной привычной обстановке в период с 9 до 14 ч. Электроэнцефалограмму регистрировали в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 3 мин, после периода адаптации. Частота дискретизации ЭЭГ-сигнала — 1000 Гц. При оценке ЭЭГ у каждого испытуемого выделяли безартефактные отрезки записи длительностью 30 с. Анализ ЭЭГ проводили на основе Фурье-преобразования. Эпоха анализа составляла 5 с. Полученные данные являлись результатом усреднения по шести эпохам. Спектр анализировали по дельта-

(1,6–4 Гц), тета- (4–8 Гц), альфа- (8–13 Гц), бета1- (13–20 Гц) и бета2- (20–34 Гц) диапазонам. В каждом частотном диапазоне оценивали максимальную амплитуду (мкВ), максимальную, среднюю и полную мощность (мкВ²), доминирующую частоту ритма (Гц), индекс мощности (%) и асимметрию мощности (%).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в 2012–2014 гг.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось на добровольной основе с соблюдением всех принципов биомедицинской этики.

Статистический анализ

Принципы расчета выборки

Объем выборки был рассчитан по формуле, используемой для количественных признаков с известной численностью генеральной совокупности [34]:

$$n = s^2 Z_{\alpha}^2 N / \Delta^2 N + s^2 Z_{\alpha}^2,$$

где N — объем генеральной совокупности, Δ — ошибка выборки (для расчетов принят уровень 5%), s — стандартное отклонение, Z_α — критическое значение нормального стандартного распределения (1,645² для p<0,05). Численность детей в возрасте 7–10 лет в Российской Федерации на 01 января 2014 г. составила 5 862 964 человека [35]. Учитывая изучение нескольких переменных, объем выборки рассчитан для одного из главных параметров — полной мощности. Выбрано наибольшее значение стандартного отклонения — 43. Расчетный объем выборки составил 200 человек.

Методы статистического анализа данных

Результаты исследования анализировались с помощью статистического пакета SPSS 21.0 for Windows. Производилась оценка распределения признаков на нормальность с применением критерия Шапиро–Уилка. Для описательной статистики признаков использовали среднее (M) и стандартное отклонение (s) в случае нормального распределения данных, а также медиану (Me) и интервал значений от первого (Q1) до третьего

(Q3) квантиля — в случае распределения, отличного от нормального. Применяли параметрические методы — t-критерий Стьюдента и непараметрические — критерий Манна–Уитни. За критический уровень статистической значимости принимался p<0,05.

Результаты

Участники исследования

В исследовании приняли участие 200 детей 7–10 лет, из них в возрасте 7 лет — 49 человек (21 мальчик и 28 девочек), 8 лет — 53 человека (27 мальчиков и 26 девочек), 9 лет — 52 человека (23 мальчика и 29 девочек) и 10 лет — 46 человек (20 мальчиков и 26 девочек). Все дети были разделены на группы с учетом биологического возраста и пола. Группы детей не отличались по отклонениям в перинатальном анамнезе, нейропсихологическому статусу и уровню тревожности. Все школьники находились на первой стадии полового созревания.

Основные результаты исследования

При анализе спектральных характеристик ЭЭГ во время спокойного бодрствования с закрытыми глазами нами была выявлена одна и та же тенденция изменений среди максимальной, средней и полной мощностями во всех изучаемых диапазонах. В данном исследовании мы остановились на описании полной мощности как наиболее информативной характеристике.

Изменения полной мощности дельта-диапазона выявлены у детей 7 (рис. 1) и 10 лет (рис. 2).

Так, для мальчиков 7-летнего возраста характерны более высокие показатели полной мощности в лобных (p<0,025), центральных (p<0,034) и передневисочных (p<0,043) областях обоих полушарий, а также в теменно-затылочной области левого полушария (p<0,040). Несмотря на то, что половые различия среди полной мощности колебаний дельта-диапазона у школьников 8 и 9 лет не были выявлены, в 10-летнем возрасте показатели полной мощности вновь преобладают у мальчиков. Данные изменения выражены в лобных (p<0,020) и затылочных областях (p<0,048) обоих полушарий, а также



Рис. 1. Половые различия полной мощности дельта-диапазона у детей 7 лет

Примечание.* — p<0,05; ** — p<0,01.

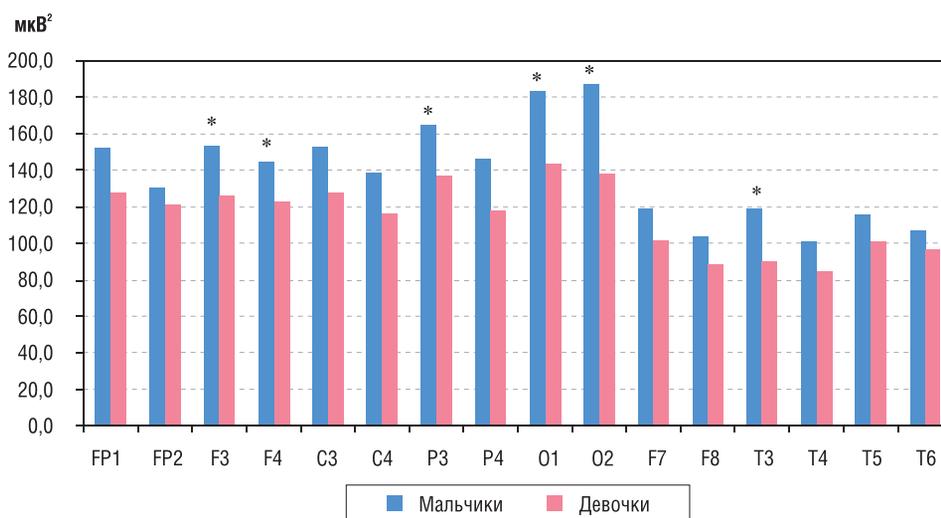


Рис. 2. Половые различия полной мощности дельта-диапазона у детей 10 лет

Примечание.* — $p < 0,05$.

в теменной ($p \leq 0,039$) и передневисочной ($p \leq 0,013$) области слева.

При изучении спектральных характеристик колебаний тета-диапазона нами выявлено преобладание максимальной амплитуды у мальчиков 7 лет в теменно-височно-затылочной ($p \leq 0,007$) области правого полушария и теменно-затылочной области ($p \leq 0,007$) левого полушария. Значимые половые различия полной мощности тета-диапазона характерны только для детей 9 лет. В этом возрасте отмечается преобладание данного параметра среди девочек в лобных областях обоих полушарий ($p \leq 0,019$), а также в центральной ($p = 0,035$) области правого полушария (рис. 3).

Необходимо отметить, что данная разница выявлена за счет снижения изучаемого показателя у мальчиков 9 лет, т.к. в динамике значения полной мощности колебаний тета-диапазона у мальчиков уменьшаются при переходе от 8 к 9 годам, в то время как у девочек 8 и 9 лет остаются на одном и том же уровне.

Полная мощность альфа-диапазона имеет выраженные изменения, связанные с полом (табл.). Хотя в 7-летнем возрасте нами не выявлено статистически значимых различий между мальчиками и девочками, но отмечена тенденция увеличения данной характеристики среди дево-

чек. В возрасте 8 лет у девочек полная мощность альфа-диапазона достигает статистически значимых различий преимущественно в лобных ($p \leq 0,023$) и височной ($p = 0,019$) областях левого полушария, в то время как в 9-летнем возрасте она наиболее выражена в лобных ($p \leq 0,040$) областях, а также в центральной ($p = 0,017$), теменной ($p = 0,013$) и височных ($p \leq 0,015$) областях правого полушария при сравнении с мальчиками того же возраста. Однако в возрасте 10 лет полная мощность колебаний альфа-диапазона приобретает наибольшие значения у мальчиков. Данные изменения выявлены в затылочных областях обоих полушарий ($p \leq 0,006$), а также в лобных областях ($p \leq 0,034$) и центральной ($p = 0,038$) зоне левого полушария.

Для девочек 7 лет характерно преобладание доминирующей частоты альфа-диапазона в затылочных ($p \leq 0,016$) и височных ($p \leq 0,045$) областях головного мозга. Увеличение доминирующей частоты альфа-диапазона у мальчиков наблюдается так же, как и у девочек, в задних отделах мозга, но в более поздние сроки — в возрасте 9 лет. Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий, увеличение доминирующей частоты основного ритма и распространение его на передние отделы мозга выявлено нами в возрасте 8 лет у девочек, в то время как у мальчиков — в возрасте 10 лет.

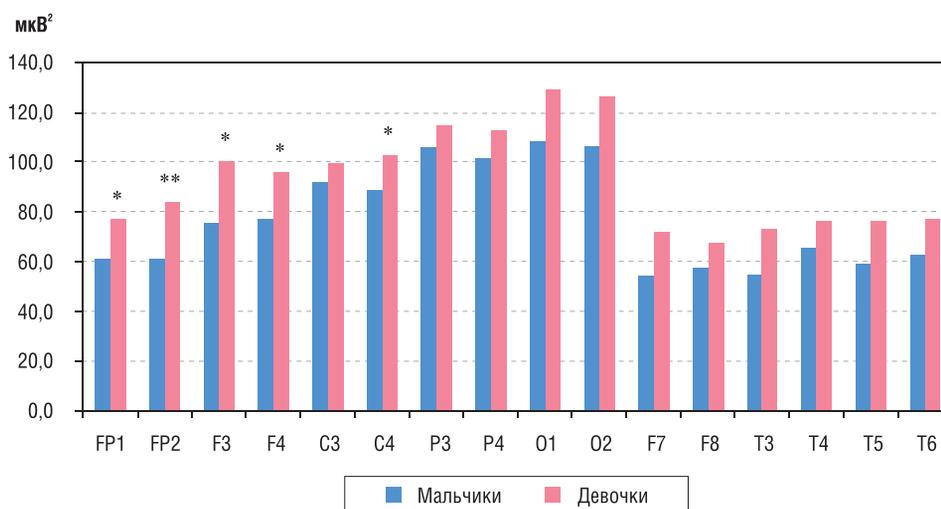


Рис. 3. Половые различия полной мощности тета-диапазона у детей 9 лет

Примечание.* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Таблица. Изменения полной мощности альфа-ритма (мкВ²) у детей младшего школьного возраста в зависимости от пола, Ме (Q1-Q3)

Отведения	Возраст / Пол											
	8 лет				9 лет				10 лет			
	Мальчики	Девочки	p		Мальчики	Девочки	p		Мальчики	Девочки	p	
FP1	39,36 (31,71-51,39)	52,55 (43,23-77,05)	0,004		38,21 (29,67-48,99)	54,47 (39,73-76,43)	0,004		59,28 (39,54-71,27)	43,89 (28,79-56,21)	0,021	
FP2	40,72 (32,59-52,20)	49,72 (38,90-67,48)	0,047		41,66 (30,62-47,00)	59,24 (39,91-78,85)	0,003		50,66 (39,50-70,75)	39,13 (27,10-56,74)	0,061	
F3	56,51 (45,90-73,65)	67,50 (55,59-96,41)	0,023		57,71 (37,19-60,71)	68,53 (43,63-104,42)	0,040		83,10 (52,64-102,29)	61,88 (43,84-74,95)	0,018	
F4	64,06 (48,65-74,85)	69,44 (49,28-90,79)	0,190		53,23 (41,54-70,70)	71,52 (50,81-117,61)	0,028		75,69 (52,64-97,39)	59,14 (40,93-73,56)	0,064	
C3	74,51 (61,54-07,44)	86,56 (62,99-127,63)	0,249		72,26 (57,34-97,50)	84,53 (62,59-142,52)	0,145		111,46 (64,74-147,22)	81,80 (50,95-111,28)	0,038	
C4	79,76 (57,00-05,71)	79,62 (60,78-117,32)	0,654		74,02 (49,21-97,33)	89,24 (59,49-148,20)	0,017		111,19 (72,15-161,82)	79,03 (45,38-110,50)	0,054	
P3	117,95 (81,70-94,16)	124,23 (88,08-228,84)	0,444		103,59 (64,53-179,24)	129,71 (83,79-234,40)	0,289		199,92 (113,75-266,76)	127,86 (71,71-194,60)	0,088	
P4	120,98 (78,51-95,90)	119,10 (91,14-207,94)	0,763		113,52 (70,46 -165,30)	179,60 (115,28-277,25)	0,013		221,83 (113,26-288,20)	136,16 (80,77-227,03)	0,066	
O1	231,10 (133,37-347,55)	184,07 (155,66-387,75)	0,978		213,71 (117,36-376,30)	204,74 (159,52-380,65)	0,530		427,56 (188,44-606,14)	205,71 (93,60-336,91)	0,002	
O2	253,11 (141,28-473,13)	278,88 (161,29-449,41)	0,848		208,92 (122,63-363,52)	270,37 (176,78-470,42)	0,177		463,78 (257,90-551,87)	290,50 (85,98-398,63)	0,006	
F7	43,02 (29,02-57,90)	56,50 (45,69-77,47)	0,016		37,47 (26,21-50,62)	50,37 (35,06-65,29)	0,072		48,13 (34,78-75,44)	45,25 (28,90-60,92)	0,209	
F8	45,86 (34,24-52,04)	52,83 (38,49-79,24)	0,071		39,76 (31,24-57,00)	55,65 (36,62-85,08)	0,011		53,76 (37,74-73,02)	41,04 (26,26-54,37)	0,034	
T3	52,15 (33,03-63,27)	71,07 (47,58-94,48)	0,019		44,25 (31,50-52,36)	58,80 (39,41-81,55)	0,051		63,12 (44,51-99,57)	57,08 (33,53-73,56)	0,337	
T4	50,06 (34,49-79,20)	58,99 (47,38-85,81)	0,203		46,71 (35,19-66,95)	65,69 (49,58-111,05)	0,015		61,99 (40,85-92,67)	54,75 (28,61-74,34)	0,448	
T5	60,68 (39,44-89,44)	86,98 (54,10-130,32)	0,066		65,50 (43,72-86,84)	62,35 (45,31-119,21)	0,490		83,71 (48,92-119,01)	94,37 (40,54-111,74)	0,800	
T6	60,08 (45,92-99,25)	82,92 (49,07-109,32)	0,260		50,99 (35,08-89,18)	94,53 (69,54-139,23)	0,006		86,49 (57,73-142,73)	81,77 (41,16-120,97)	0,364	

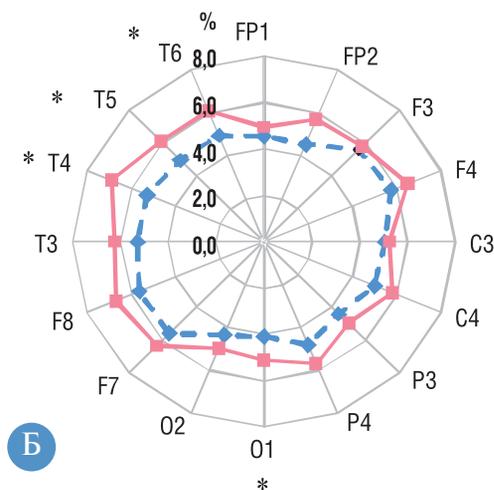
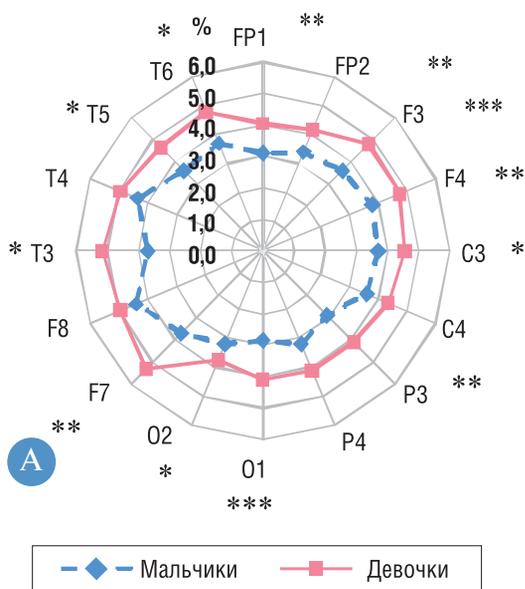


Рис. 4. Различия индекса мощности бета1-диапазона среди девочек и мальчиков
 Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$: А — 7 лет, Б — 10 лет.

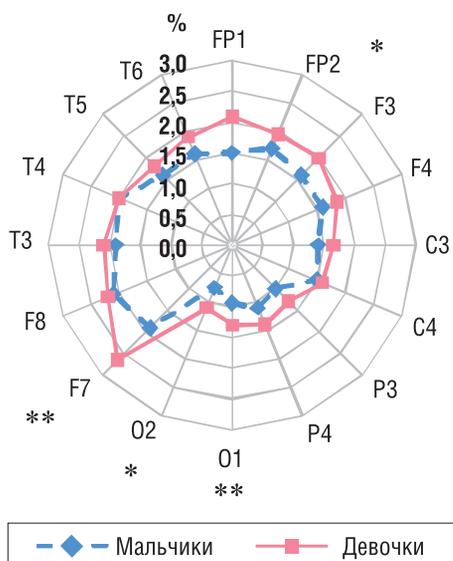


Рис. 5. Различия индекса мощности бета2-диапазона у мальчиков и девочек 7 лет
 Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

При анализе спектральных характеристик высокочастотных колебаний нами отмечено увеличение полной мощности колебаний бета1- и бета2-диапазонов среди девочек. Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий в данных частотных диапазонах, выявленная тенденция сохраняется среди всех изучаемых возрастов. Максимальная амплитуда колебаний бета2-диапазона имеет наибольшие значения у мальчиков 7 лет при сравнении с девочками в левой центральной ($p=0,032$) и височных областях ($p \leq 0,044$) обоих полушарий.

При изучении индексов мощности ритмов необходимо отметить увеличение индекса бета1-диапазона у девочек 7 и 10 лет (рис. 4): у 7-летних — в лобных ($p < 0,008$) и затылочных ($p \leq 0,026$) областях обоих полушарий, а также в центральной ($p=0,046$), теменной ($p=0,005$) и височных ($p \leq 0,025$) областях левого полушария; у 10-летних — в височных ($p \leq 0,044$) и левой затылочной ($p=0,030$) областях.

Однако индекс мощности бета2-диапазона преобладает у девочек 7 лет в лобных ($p < 0,044$) и затылочных ($p \leq 0,018$) областях (рис. 5) головного мозга.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В ходе изучения половых различий спектральных характеристик ЭЭГ у детей младшего школьного возраста нами выявлено преобладание спектральных составляющих медленноволновой дельта- и тета-активности среди мальчиков 7 и 10 лет, а также активности тета-диапазона у девочек 9 лет. Увеличение доминирующей частоты альфа-диапазона наблюдается у девочек 7 лет в затылочных и височных областях головного мозга. Данная тенденция также выявлена у мальчиков 9 лет. Распространение основного ритма на передние отделы мозга у девочек происходит в более ранние сроки при сравнении с мальчиками. Увеличение полной мощности данного ритма наблюдается у девочек 8 и 9 лет, при этом отмечено, что в 8-летнем возрасте различия полной мощности альфа-диапазона у девочек выражены в левом полушарии ($p \leq 0,023$), в то время как в возрасте 9 лет — в правом ($p \leq 0,040$). У мальчиков полная мощность альфа-диапазона приобретает наибольшие значения в возрасте 10 лет. Среди высокочастотных составляющих выявлены наибольшие значения индекса бета1- и бета2-диапазонов у девочек 7 и 10 лет. Для мальчиков 7 лет характерно повышение амплитуды колебаний бета1-диапазона преимущественно в сенсомоторных областях коры.

Обсуждение основного результата исследования

Выявленные половые различия ЭЭГ среди мальчиков и девочек обусловлены особенностями созревания ЦНС в онтогенезе. Количественный анализ ЭЭГ позволяет выделить индикаторы морфофункционального созревания мозга. В большинстве онтогенетических ЭЭГ-исследований выявлена зависимость как выраженности, так и частоты основного ритма от степени зрелости головного мозга. Усиление выраженности колебаний альфа-диапазона в ходе индивидуального развития отражает созревание нейронного аппарата коры больших полушарий мозга. Формирование доминирующего ритма происходит в различных областях мозга в разные сроки. В затылочной области доминирующий альфа-ритм формируется раньше, чем в переднецентральных областях

[12]. Данная тенденция выявлена нами как среди мальчиков, так и среди девочек, однако увеличение доминирующей частоты альфа-диапазона в задних отделах мозга и распространение основного ритма на передние отделы мозга у девочек происходит в более ранние сроки — в возрасте 7–8 лет.

Наряду с параметрами альфа-ритма в качестве признака функциональной незрелости часто также рассматривается выраженность медленночастотных составляющих ЭЭГ [3]. Уменьшение представленности медленноволновой активности свидетельствует о развитии корково-подкорковых связей. Преобладание спектральных составляющих медленноволновой дельта- и тета-активности среди мальчиков младшего школьного возраста, а также более поздние сроки увеличения полной мощности альфа-диапазона при сравнении с девочками свидетельствуют о большей зрелости ЦНС у девочек по сравнению с мальчиками. Наши данные совпадают с результатами ряда исследований [3, 33, 36], подчеркивающих наличие различий среди мальчиков и девочек в сроках созревания.

Основные ритмы ЭЭГ — колебания тета- и альфа-диапазона — отражают работу механизмов регуляции функционального состояния корковых ансамблей нейронов. Роль лимбико-таламокортикального тета-ритма состоит в избирательной обработке значимой информации и одновременной защите процесса обработки от интерференции [37]. Таламокортикальные альфа-ритмы отражают при устойчивом внимании тормозную регуляцию процессов обработки, не релевантной текущей задаче [38]. Проявление активности тета-диапазона у девочек в возрасте 9 лет преимущественно в лобных и центральных областях, наряду с изменениями спектральных составляющих альфа-диапазона, свидетельствует о сохранении активации и увеличении метаболической активности в средней лобной области и передней поясной извилине. Именно в этом возрасте формируется модально-специфическая система интеграции корковых центров с включением лобных и центральных зон коры, и механизмы центральной организации деятельности. Причем лобным зонам коры отводится ведущая деятельность в выборе альтернатив поведения и программирования движений, формирования произвольной регуляции деятельности и избирательного внимания [12]. Лобные отделы коры осуществляют нисходящие управляющие влияния на основе взаимодействия со стволовыми и подкорковыми мозговыми системами неспецифической и избирательной модуляции активности коры. Данный период характеризуется существенными изменениями не только коркового ритмогенеза, но и функционального состояния модулирующих регуляторных систем. Незрелость фронто-таламической системы приводит к несформированности нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих произвольную избирательную «настройку» мозговых структур при реализации когнитивной деятельности, программирования, контроля и организации деятельности, в то время как незрелость системы специфической активации приводит к изменениям познавательной деятельности ребенка [39].

Нелинейная динамика максимальной амплитуды и полной мощности дельта- и тета-ритмов у мальчиков, проявляющаяся их повышением в 7- и 10-летнем возрасте, особенно в передней лобной области, может быть обусловлена ослаблением роли фронтальных отделов в контроле и произвольной регуляции деятельности. Это свидетельствует о недостаточной сформированности ак-

тивации, направленной на оценку информационной составляющей среды, и сохранении роли непосредственной привлекательности стимула и его эмоциональной окраски. Таким образом, в возрасте 7 и 10 лет у мальчиков, а также в 9 лет у девочек происходит смена мозговых активационных компонентов деятельности. Распад сложившейся системы создает оптимальные условия для формирования новых функциональных объединений и облегчает анализ информации в коре больших полушарий [12]. Эти процессы приводят к повышению эффективности как непроизвольного, так и произвольного избирательного внимания.

Появление активности и увеличение индекса мощности бета1- и бета2-диапазонов в лобных областях у девочек 7 лет также связано с формированием оценки происходящего и принятием решений, в то время как для мальчиков младшего школьного возраста характерно повышение амплитуды колебаний бета1-диапазона, преимущественно в сенсомоторных областях коры. Усиление ритмов высокочастотных диапазонов, особенно в лобно-центральных отделах правого полушария, отражает включенность этих зон в организацию движения при освоении графического навыка письма [12].

Межполушарная асимметрия ритмов ЭЭГ у девочек 8 и 9 лет, особенно ярко представленная в колебаниях альфа-диапазона, демонстрирует определенную реципрокность отношений между полушариями в данных возрастных периодах. Выраженные межполушарные различия могут быть связаны установлением внутрикорковых связей у девочек в левом полушарии в возрасте 8 лет и в правом полушарии в возрасте 9 лет, что отражает процессы функциональной дифференциации ранее интегрированных подсистем. С другой стороны, вовлечение правой лобной доли, правой теменной доли и структур ретикулярной формации ствола мозга у девочек 9 лет может быть связано с поддержанием активного состояния внимания при формировании произвольной регуляции деятельности. Таким образом, выявленные половые различия спектральных составляющих ЭЭГ у детей младшего школьного возраста обусловлены структурно-функциональными изменениями, происходящими в ходе онтогенеза в ЦНС, проявляющимися как особенностями созревания головного мозга, так и особыми темпами развития мальчиков и девочек.

Заключение

Таким образом, закономерности формирования ЭЭГ имеют половую специфичность. Половые различия ЭЭГ у детей младшего школьного возраста проявляются в преобладании дельта-активности у мальчиков 7 и 10 лет и преобладании мощности тета-диапазона у девочек 9 лет. Нелинейный характер онтогенетических изменений спектральных характеристик ЭЭГ у детей обоего пола свидетельствует о наличии критических периодов развития. Так, возраст 9 лет у девочек, а также 7 и 10 лет у мальчиков является активным периодом реорганизации связей между подкорковыми структурами и корой головного мозга и характеризуется существенными изменениями функционального состояния модулирующих регуляторных систем для формирования основных нейрофизиологических механизмов организации высших психических функций, что отражается на развитии познавательной деятельности в целом. Увеличение до-

минирующей частоты альфа-диапазона в задних отделах мозга наблюдается у девочек в 7-летнем возрасте, а у мальчиков — в возрасте 9 лет. Распространение основного ритма на передние отделы мозга у девочек также происходит в более ранние сроки. Кроме этого, динамика спектральных характеристик альфа-диапазона, а также индекса мощности высокочастотных бета-диапазонов свидетельствует о более раннем созревании ЦНС у девочек младшего школьного возраста при сравнении с мальчиками.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта РФФИ № 14-04-98821 (2014–2015 гг.).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фарбер Д.А., Дубровинская Н.В. Функциональная организация развивающегося мозга (возрастные особенности и некоторые закономерности) // *Физиология человека*. — 1999. — Т.17. — №5. — С.17–27. [Farber DA, Dubrovinskaya NV. Funktsional'naya organizatsiya razvivayushchegosya mozga (vozrastnye osobennosti i nekotorye zakonomernosti). *Fiziologiya cheloveka*. 1999;17(5):17–27. (In Russ).]
2. Цицерошин М.Н. Отражение системной деятельности мозга в пространственной структуре ЭЭГ у взрослых и детей. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. — СПб.; 1997. 37 с. [Tsiteroshin MN. *Otrazhenie sistemnoi deyatel'nosti mozga v prostranstvennoi strukture EEG u vzroslykh i detei*. [dissertation] St. Petersburg; 1997. 37 p. (In Russ).]
3. Горбачевская Н.Л. Особенности формирования ЭЭГ у детей в норме и при разных типах общих (первазивных) расстройств развития. Дис. ... докт. биол. наук. — М.; 2000. 43 с. [Gorbachevskaya NL. *Osobennosti formirovaniya EEG u detei v norme i pri raznykh tipakh obshchikh (pervazivnykh) rasstroystv razvitiya*. [dissertation] Moscow; 2000. 43 p. (In Russ).]
4. Сергеева Е.Г. Возрастные особенности функционального развития мозга у школьников, проживающих в условиях Европейского Севера. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб.; 2009. 21 с. [Sergeeva EG. *Vozrastnye osobennosti funktsional'nogo razvitiya mozga u shkol'nikov, prozhivayushchikh v usloviyakh Evropeiskogo Severa*. [dissertation] St. Petersburg; 2009. 21 p. (In Russ).]
5. Сороко С.И., Бекшаев С.С., Рожков В.П. ЭЭГ корреляты генотипических особенностей возрастного развития мозга у детей аборигенного и пришлого населения Северо-Востока России // *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. — 2012. — Т. 98. — №1. — С. 3–26. [Soroko SI, Bekshaev SS, Rozhkov VP. EEG correlates of geno-phenotypical features of the brain development in children of the native and newcomers' population of the Russian North-East. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2012;98(1):3–26. (In Russ).]
6. Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, et al. Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(5):806–814. doi: 10.1016/s1388-2457(01)00488-6.
7. Терещенко Е.П., Пономарев В.А., Мюллер А., Кропотов Ю.Д. Нормативные значения спектральных характеристик ЭЭГ здоровых испытуемых от 7 до 89 лет // *Физиология человека*. — 2010. — Т. 36. — №1. — С. 5–17. [Tereshchenko EP, Ponomarev VA, Myuller A, Kropotov YD. Normative EEG spectral characteristics in healthy subjects aged 7 to 89 years. *Fiziologiya cheloveka*. 2010;36(1):5–17. (In Russ).]
8. Fonseca LC, Tedrus G, Martins SM, et al. Quantitative electroencephalography in healthy school age children: analysis of band power. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2003;61(3B):796–801. doi: 10.1590/s0004-282x2003000500018.
9. Королева Н.В., Колесников С.И., Долгих В.В. Динамика электроэнцефалографических показателей у детей с различными типами ЭЭГ // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. — 2007. — Т.2. — №54. — С. 49–51. [Koroleva NV, Kolesnikov SI, Dolgikh VV. Dynamics of electroencephalography indices in children with different EEG types. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN*. 2007;2(54):49–51. (In Russ).]
10. Chiang AKI, Rennie CJ, Robinson PA, et al. Age trends and sex differences of alpha rhythms including split alpha peaks. *Clin Neurophysiol*. 2011;122(8):1505–1517. doi: 10.1016/j.clinph.2011.01.040.
11. Вильдавский В.Ю. Спектральные компоненты ЭЭГ и их функциональная роль в системной организации пространственно-гностической деятельности детей школьного возраста. Автореф. дис. ...канд. биол. наук. — М.; 1996. 25 с. [Vil'davskii VY. *Spektral'nye komponenty EEG i ikh funktsional'naya rol' v sistemnoi organizatsii prostranstvenno-gnosticheskoi deyatel'nosti detei shkol'nogo vozrasta*. [dissertation] Moscow; 1996. 25 p. (In Russ).]
12. Развитие мозга и формирование познавательной деятельности ребенка / Под ред. Фарбера Д.А., Безруких М.М. — М.: Изд-во МПСИ; Воронеж: Изд-во МОДЕК; 2009. 432 с. [Razvitiye mozga i formirovanie poznatel'noi deyatel'nosti rebenka. Ed by Farbera D.A., Bezrukikh M.M. Moscow: Izd-vo MPSI; Voronezh: Izd-vo MODEK; 2009. 432 p. (In Russ).]
13. Фефилов А.В. Возрастные особенности частотно-специфических характеристик ЭЭГ. Дис. ... канд. психол. наук. — М.; 2003. 206 с. [Fefilov AV. *Vozrastnye osobennosti chastotno-spetsificheskikh kharakteristik EEG*. [dissertation] Moscow; 2003. 206 p. (In Russ).]
14. Gasser T, Jennen-Steinmetz C, Sroka L, et al. Development of the EEG of school-age children and adolescents II. Topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;69(2):100–109. doi: 10.1016/0013-4694(88)90205-2.
15. Ritter BC, Perrig W, Steinlin M, Everts R. Cognitive and behavioral aspects of executive functions in children born very preterm. *Child Neuropsychol*. 2013;20(2):129–144. doi: 10.1080/09297049.2013.773968.
16. Dykiert D, Der G, Starr JM, Deary IJ. Sex differences in reaction time mean and intraindividual variability across the life span. *Dev Psychol*. 2012;48(5):1262–1276. doi: 10.1037/a0027550.
17. Flatters I, Hill LJB, Williams JHG, et al. Manual control age and sex differences in 4 to 11 year old children. *Plos One*. 2014;9(2):e88692. doi: 10.1371/journal.pone.0088692.
18. Schaadt G, Hesse V, Friederici AD. Sex hormones in early infancy seem to predict aspects of later language development. *Brain and Lang*. 2015;141:70–76. doi: 10.1016/j.bandl.2014.11.015.
19. Eriksson M, Marschik PB, Tulviste T, et al. Differences between girls and boys in emerging language skills: Evidence from 10 language communities. *Br J Dev Psychol*. 2012;30(2):326–343. doi: 10.1111/j.2044-835X.2011.02042.x.
20. Lust JM, Geuze RH, Van de Beek C, et al. Sex specific effect of prenatal testosterone on language lateralization in children. *Neuropsychologia*. 2010;48(2):536–540. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.10.014.
21. Щербаков Е.П., Ветренко С.В. Восприятие информации у девочек и мальчиков 5–10 лет в зависимости от ведущего

- полушария // *Омский научный вестник*. — 2007. — Т.4. — №58. — С. 121–124. [Shcherbakov EP, Vetrenko SV. 5-10 year-old boys and girls' perception of information according to the leading cerebral hemispheres. *Omskii nauchnyi vestnik*. 2007;4(58):121–124. (In Russ).]
22. García BMI, Tello HFP, Abad VE, et al. Attitudes, learning experience and performance in mathematics: gender differences. *Psicothema*. 2007;19(3):413–421.
 23. Уразаев К.Ф., Уразаева Ф.Х., Сайфутдинова И.Ф., Кисленко О.В. Половые различия латерализации мозга младших школьников // *Успехи современного естествознания*. — 2007. — №9. — С. 64–65. [Urazaev KF, Urazaeva FK, Saifutdinova IF, Kislenco OV. Polovye razlichiya lateralizatsii mozga mladshikh shkol'nikov. *Uspexi sovremennogo estestvoznaniya*. 2007;9:64–65. (In Russ).]
 24. Hu S, Pruessner JC, Coupe P. Volumetric analysis of medial temporal lobe structures in brain development from childhood to adolescence. *Neuroimage*. 2013;74:276–287. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.02.032.
 25. Schmithorst VJ, Yuan W. White matter development during adolescence as shown by diffusion MRI. *Brain Cogn*. 2010;72(1):16–25. doi: 10.1016/j.bandc.2009.06.005.
 26. Clayden JD, Jentschke S, Munoz M, et al. Normative development of white matter tracts: similarities and differences in relation to age, gender, and intelligence. *Cereb Cortex*. 2012;22(8):1738–1747. doi: 10.1093/cercor/bhr243.
 27. Kumar R, Nguyen HD, Macey PM, et al. Regional brain axial and radial diffusivity changes during development. *J Neurosci Res*. 2012;90(2):346–355. doi: 10.1002/jnr.22757.
 28. Guo XJ, Jin Z, Chen K, et al. Gender differences in brain development in Chinese children and adolescents: a structural MRI study. *Medical Imaging. 2008: physiology, function, and structure from medical image*. 2008;6916:A9160. doi: 10.1117/12.770299.
 29. Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, et al. Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *Plos One*. 2012;7(10):e46970. doi: 10.1371/journal.pone.0046970.
 30. Tanaka-Arakawa MM, Matsui M, Tanaka C, et al. Developmental changes in the corpus callosum from infancy to early adulthood: a structural magnetic resonance imaging study. *Plos One*. 2015;10(3):e0118760. doi: 10.1371/journal.pone.0118760.
 31. Cragg L, Kovacevic N, McIntosh AR, et al. Maturation of EEG power spectra in early adolescence: a longitudinal study. *Developmental Science*. 2011;14(5):935–943. doi: 10.1111/j.1467-7687.2010.01031.x.
 32. Benninger C, Matthis P, Scheffner D. EEG development of healthy boys and girls. Results of a longitudinal study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984;57(1):1–12. doi: 10.1016/0013-4694(84)90002-6.
 33. Сороко С.И., Бекшаев С.С., Рожков В.П., и др. Общие закономерности формирования волновой структуры паттерна ЭЭГ у детей и подростков, проживающих в условиях Европейского Севера // *Физиология человека*. — 2015. — Т. 41. — №4. — С. 1–11. [Soroko SI, Bekshaev SS, Rozhkov VP, et al. General features of the formation of EEG wave structure in children and adolescents living in Northern European Russia. *Fiziologiya cheloveka*. 2015;41(4):1–11. (In Russ).]
 34. Койчубеков Б.К., Сорокина М.А., Мхитарян К.Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. — 2014. — №4. — С. 71–74. [Koichubekov BK, Sorokina MA, Mkhitaryan KE. Sample size determination in planning of scientific research. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2014;4:71–74. (In Russ).]
 35. Бюллетень Федеральной службы государственной статистики: Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2014 года. [Byulleten' Federal'noi sluzhby gosudarstvennoi statistiki: Chislennost' naseleniya Rossiiskoi Federatsii po polu i vozrastu na 1 yanvarya 2014 goda. (In Russ).] Доступно по: http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_111/Main.htm Ссылка активна на 12.01.2016.
 36. Gmehlin D, Thomas C, Weisbrod M, et al. Individual analysis of EEG background-activity within school age: impact of age and sex within a longitudinal data set. *Int J Dev Neurosci*. 2011;29(2):163–170. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.11.005.
 37. Vinogradova OS, Kitchigina VF, Zenchenko CI. Pacemaker neurons of the forebrain medial septal area and theta rhythm of the hippocampus. *Membr Cell Biol*. 1998;11(6):715.
 38. Suffczynski P, Kalitzin S, Pfurtscheller G, et al. Computational model of thalamo-cortical networks: dynamical control of alpha rhythms in relation to focal attention. *Int J Psychophysiol*. 2001;43(1):25–40. doi: 10.1016/s0167-8760(01)00177-5.
 39. Безруких М.М., Мачинская Р.И., Фарбер Д.А. Структурно-функциональная организация развивающегося мозга и формирование познавательной деятельности в онтогенезе ребенка // *Физиология человека*. — 2009. — Т. 35. — №6. — С. 10–24. [Bezrukikh MM, Machinskaya RI, Farber DA. Structural and functional organization of a developing brain and formation of cognitive functions in child ontogeny. *Fiziologiya cheloveka*. 2009;35(6):10–24. (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Грибанов Анатолий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор Института медико-биологических исследований САФУ имени М.В. Ломоносова
Адрес: 163045, Архангельск, проезд Бадигина, д. 3, **тел.:** +7 (8182) 24-09-06, **e-mail:** a.gribanov@narfu.ru

Джос Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе Института медико-биологических исследований САФУ имени М.В. Ломоносова
Адрес: 163045, Архангельск, проезд Бадигина, д. 3, **тел.:** +7 (8182) 24-09-06, **e-mail:** u.jos@narfu.ru

DOI: 10.15690/vramn634

Д.Ю. Овсянников¹, Е.В. Степанова¹, М.А. Беляшова¹, Е.А. Дегтярёва^{1, 2}¹ Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация² Детская инфекционная больница № 6 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Синдром Жёна: описание серии наблюдений

Синдром Жёна (синоним: торакоасфиктическая дистрофия) — редкое генетически гетерогенное заболевание, наследуемое по ауто-сомно-рецессивному типу, характеризующееся развитием генерализованной остеохондродисплазии, аномалиями костной системы, поражением внутренних органов и глаз. В основе синдрома лежат мутации в генах IFT80, DYNC2H1, WDR19, TTC21B, расположенных в локусах хромосом 3q25.33, 11q22.3, 4p14, 2q24.3, соответственно, а также мутации в локусе хромосомы 15q13. Данные гены играют важную роль в функционировании цилий в организме млекопитающих. Эти органеллы принимают участие в развитии костной и гепатобилиарной систем, нефронов, сетчатки глаза и других структур организма. Следовательно, синдром Жёна относится к группе цилиопатий. В статье представлены современные литературные данные о генетике, патогенезе, клинической, рентгенологической и КТ-картине, а также о диагностике и терапии данного редкого заболевания. Впервые в России описана серия наблюдений 7 пациентов с данным синдромом. Сочетание таких симптомов у наблюдавшихся пациентов, как отставание роста окружности грудной клетки, укорочение конечностей, дыхательная недостаточность, в том числе с кислородозависимостью, рецидивирующие инфекции дыхательных путей, задержка моторного развития, позволило диагностировать синдром Жёна во всех случаях.

Ключевые слова: синдром Жёна, торакоасфиктическая дистрофия, генетика, дыхательная недостаточность, кислородозависимость, дети, диагностика, клинические наблюдения.

(Для цитирования): Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А., Дегтярёва Е.А. Синдром Жёна: описание серии наблюдений. Вестник РАМН. 2016;71(1):61–67. doi: 10.15690/vramn634)

61

Актуальность

Синдром Жёна (СЖ; синонимы: торакоасфиктическая дистрофия, ТАД; асфиктическая дисплазия грудной клетки, код ОМIM 208500) — редкое генетически гетерогенное заболевание, наследуемое по ауто-сомно-рецессивному типу, характеризующееся развитием генерализованной остеохондродисплазии, аномалиями костной системы, поражением внутренних органов и глаз. Эпонимное название заболевания происходит от фамилии французского педиатра М. Жеппе, который с соавторами в 1955 г. впервые описал ТАД [1].

По данным J.D. Phillips и соавт., распространенность данного заболевания варьирует от 1:100 000 до 1:130 000 новорожденных [2].

Этиология синдрома Жёна гетерогенна. Длительное время считалось, что причиной данного заболевания является мутация, расположенная в локусе хромосомы 15q13 [3]. В настоящее время СЖ расценивается как ге-

нетически гетерогенное расстройство. Так, по данным P.L. Beales и соавт., генетические мутации, приводящие к возникновению СЖ, могут иметь локализацию в гене *IFT80* в локусе хромосомы 3q25.33 [4]. В современной литературе также представлены данные об ассоциации синдрома Жёна с мутациями в генах *DYNC2H1* (11q22.3), *WDR19* (4p14), *TTC21B* (2q24.3) [5–7]. Все указанные участки ДНК, как и *IFT80*, играют важную роль в функционировании цилий в организме млекопитающих [4, 5, 7].

Представляем впервые описанную в России серию наблюдений 7 пациентов с данным синдромом.

Описание серии случаев

В период с 2010 по 2015 г. под нашим наблюдением находилось 7 пациентов с данным редким заболеванием (2 мальчика и 5 девочек), родившихся на 24–40-й неделе гестации (32±5,1) с массой тела при рождении 485–3480 г (1796±1225,9, пятеро из них были недоношенными (табл. 1). Возраст варьировал от 4 мес до 4 лет, двое па-

D.Yu. Ovsyannikov¹, E.V. Stepanova¹, M.A. Belyashova¹, E.A. Degtyareva^{1, 2}¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation² Pediatric Infectious Diseases Hospital № 6, Moscow, Russian Federation

Jeune Syndrome: Case Series Report

Jeune syndrome (synonym: asphyxiating thoracic dystrophy) is a rare genetically heterogeneous autosomal recessive disease, characterized by the development of generalized osteochondrodysplasia, anomalies of skeletal system with multi-organ involvement. This syndrome is based on mutations of the IFT80, DYNC2H1, WDR19, TTC21B genes localized in the locus of chromosomes 3q25.33, 11q22.3, 4p14, 2q24.3 respectively and mutation in the locus of chromosome 15q13 too. These genes play an important role in functioning of cilia in the mammalian body. These organelles participate in the development of the skeletal and hepatobiliary system, nephrons, retina, and other structures of the body. Thus Jeune syndrome belongs to the ciliopathies. The article presents modern literature findings on genetics, pathogenesis, its clinical, X-ray presentations and CT patterns, diagnosis and treatment of this rare disease. The article also presents the first Russian case series including 7 patients with this disease. Combinations of such symptoms as narrow bell-shaped thorax, variable limb shortness, respiratory failure, including oxygen dependence, recurrent respiratory infections, and motor development delay in observed patients helped to diagnose Jeune syndrome in all cases.

Key words: Jeune syndrome, asphyxiating thoracic dystrophy, genetics, respiratory failure, oxygen dependence, children, diagnostics, case reports. **(For citation):** Ovsyannikov DY, Stepanova EV, Belyashova MA, Degtyareva EA. Jeune Syndrome: Case Series Report. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):61–67. doi: 10.15690/vramn634)

Таблица 1. Собственные наблюдения пациентов с синдромом Жёна

№	Масса тела при рождении	Пол	ГВ (неделя)	Инициальная респираторная поддержка ИВЛ (сут)	Повторная оксигенотерапия	Патология органов дыхания				Патология других органов	Исход
						ДН (степень)	БЛД	РРИ	ЛГ		
1	3480	Ж	40	9	+	2–3	-	+	-	Холестаз, гепатоспленомегалия	Смерть в 11 мес
2	690	Ж	26	23	-	2	+	+	+	-	Жив
3	3200	Ж	40	2	+	3	-	+	-	Гепатомегалия	Смерть в 1 год 9 мес
4	1040	М	32	8	-	1	+	+	+	Холестаз	Жив
5	485	Ж	28	14	+	2	+	+	+	Холестаз, гепатоспленомегалия	Жив
6	680	Ж	24	25	+	2	+	+	+	Нефрокальциноз	Жив
7	3000	М	34	33	-	2–3	-	+	-	Порок развития костей таза. Дисплазия обоих тазобедренных суставов	Жив

Примечание. ГВ — гестационный возраст, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ДН — дыхательная недостаточность, БЛД — бронхолегочная дисплазия, РРИ — рецидивирующие респираторные инфекции, ЛГ — легочная гипертензия.

62 пациентов умерли в возрасте 11 мес и в 1 год 9 мес. Обследование всех пациентов включало клинический осмотр, антропометрические измерения, стандартные гематологические, биохимические исследования, рентгенографию органов грудной клетки, доплеровскую эхокардиографию, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек; двум пациентам была проведена высоко-разрешающая компьютерная томография (ВРКТ) органов грудной клетки. В неонатальном периоде у всех детей наблюдались дыхательные нарушения, требовавшие проведения респираторной терапии. В качестве инициальной респираторной поддержки всем новорожденным проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с переходом на постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (Nasal Continuous Positive Airway Pressure, nCPAP) в течение 2–33 (16,3±9,2) сут, у 4 пациентов сформировалась тяжелая бронхолегочная дисплазия (БЛД). Четверо детей, из них 3 с БЛД, после выписки со 2-го этапа выхаживания нуждались в домашней кислородотерапии. У всех пациентов отмечались частые рецидивирующие респираторные инфекции, послужившие причиной регоспитализаций с развитием тяжелой дыхательной недостаточности (ДН), требовавшей дополнительной оксигенации; 5 детям проводилась повторная ИВЛ.

Клинически у всех пациентов были обнаружены отставание роста окружности грудной клетки, неравномерное укорочение конечностей (рис. 1), у 2 детей печень и селезенка пальпировались на 3–4 см ниже края реберной дуги. По данным антропометрии, рост всех пациентов был ниже 50-го центиля. Окружность головы при рождении у наблюдаемых пациентов составляла 33; 22; 32; 28; 22,5; 24; 34 см, окружность грудной клетки — 31; 19; 30; 22; 17; 18; 29 см, соответственно. У 5 пациентов окружность головы в возрасте 9 мес составляла 46; 36; 45; 40; 35 см, грудной клетки — 41; 33; 42; 37; 33 см, соответственно. Двое детей из нашей серии наблюдений не достигли возраста 10 мес, окружность головы в возрасте 6 и 4 мес у них составляла 33 и 40 см, грудной клетки — 29 и 33 см, соответственно. Известно, что в норме в возрасте 3 мес эти показатели сравниваются, и в течение всей жизни преобладают показатели окружности грудной клетки. У наблюдавшихся

пациентов с СЖ в любом возрасте окружность головы преобладала над окружностью грудной клетки. У всех детей отмечались гипотрофия 2–3-й степени и задержка темпов психомоторного развития.

На рентгенограммах органов грудной клетки у всех пациентов были выявлены типичные признаки СЖ: узкая грудная клетка, горизонтально расположенные укороченные ребра, высокое расположение ключиц, имеющих вид «велосипедного руля»; у одного пациента была обнаружена деформация костей таза и дисплазия обоих тазобедренных суставов.

У 3 детей в неонатальном периоде отмечались явления холестаза, зарегистрированные по данным биохимических анализов крови. По данным ультразвукового исследования гепатомегалия была обнаружена у 2 пациентов, спленомегалия — у 1, нефрокальциноз — у 1. По данным эхокардиографии у 3 детей была зарегистрирована высокая легочная гипертензия (ЛГ), по поводу которой все пациенты получали силденафил, положительно зарекомендовавший себя у детей с ЛГ, осложняющей БЛД [8]. При рождении диагноз был поставлен только 2 детям,



Рис. 1. Внешний вид пациента с синдромом Жёна (собственное наблюдение, пациент № 1)

остальным — впервые только при поступлении под наше наблюдение.

В серии наблюдений обращает на себя внимание большое число недоношенных детей, страдающих БЛД (4 из 7), которая у 3 была осложнена высокой ЛГ. В то же время только у 1 ребенка было поражение почек (нефрокальциноз), что можно связать с возрастом наблюдаемых детей.

Развитие СЖ было описано у недоношенных детей. Так, В. Дгега и соавт. представили наблюдение ребенка с СЖ, рожденного на 28-й нед гестации с массой тела при рождении 1320 г, ростом 36 см, окружностью головы 28 см, окружностью грудной клетки 22 см. Ребенок умер в возрасте 7 сут жизни от тяжелой ДН [9].

Представляем наблюдение доношенного ребенка с СЖ, которому была выполнена ВРКТ грудной клетки (пациент № 3).

Клинический пример

Новорожденная девочка С. после рождения была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 1-е сут жизни с направляющим диагнозом «Внутриутробная пневмония, множественные пороки развития». Из анамнеза известно, что ребенок от соматически здоровой женщины 32 лет, 2-й беременности (1-я — самопроизвольные роды на 38-й нед гестации: мальчик, 5 лет, здоров), протекавшей с угрозой прерывания во II триместре. Роды самопроизвольные, срочные, на 40-й нед гестации, масса тела при рождении 3200 г, рост 51 см, окружность головы 32 см, груди — 30 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние при рождении расценено как тяжелое, обусловленное ДН, течением внутриутробной пневмонии. Девочка в 1-е сут жизни была интубирована, переведена на ИВЛ, экстубирована на 3-и сут жизни. На 4-е сут жизни ребенок был переведен на 2-й этап выхаживания.

Девочка неоднократно, каждые 1–2 мес, находилась на стационарном лечении в разных больницах г. Москвы: причиной госпитализаций являлись рецидивирующие респираторные инфекции, требовавшие в том числе проведения кислородотерапии (в возрасте 8 мес — правосторонняя пневмония, в 9 мес — острый бронхит, в 1 год 2 мес — двусторонняя пневмония, в 1 год 4 мес — двусторонняя полисегментарная пневмония, в 1 год 5 мес — острый бронхит). В возрасте 6 мес осмотрена генетиком: по фенотипическому статусу был заподозрен синдром Жёна, генетическое исследование не проводилось.

В возрасте 1 года 8 мес была госпитализирована в ОРИТ, где при обследовании поставлен диагноз: «Двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН III степени. Кислородозависимость. Синдром Жёна, формирующийся пневмосклероз. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Кахексия». На момент поступления при осмотре тургор тканей был резко снижен, грудная клетка резко уменьшена, деформирована, конечности укорочены, видимые слизистые оболочки сухие, цианотичные. Масса тела 4800 г, рост 72 см, окружность головы 46 см, окружность груди 43 см. ЧДД 50 в мин. SatO₂ 62%. Дыхание самостоятельное с резким втяжением уступчивых мест грудной клетки; отмечалось раздувание крыльев носа. Аускультативно дыхание жесткое, проводится с обеих сторон, ослаблено в нижних отделах слева, с двух сторон выслушиваются разнокалиберные хрипы. При санации из носоглотки аспирируется небольшое количество слизистой мокроты. ЧСС 164 уд. в мин. Артериальное давление (АД) 80/40 мм рт.ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке. Границы

относительной сердечной тупости не расширены. Живот не вздут, доступен глубокой пальпации. Печень увеличена, пальпируется на 5 см ниже края реберной дуги, селезенка — на 1 см. По данным рентгенографии органов грудной клетки визуализировались изменения, типичные для СЖ: колоколообразная деформация грудной клетки, горизонтальное расположение ребер, ключицы по типу «руля велосипеда» (рис. 2). При проведении ВРКТ определялись признаки уменьшения объема легких, двусторонней полисегментарной пневмонии на фоне двусторонних рубцово-фиброзных изменений, формирующегося пневмосклероза (рис. 3). За время пребывания в ОРИТ девочка находилась на ИВЛ в течение 5 сут.

В возрасте 1 года 9 мес у ребенка резко выросли симптомы ДН, в связи с чем девочка вновь была госпитализирована в ОРИТ. При поступлении отмечалось спонтанное, неадекватное, поверхностное, аритмичное дыхание. Одышка смешанного характера с преобладанием инспираторного компонента, с участием в акте дыхания вспо-



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки девочки С., возраст 1 год 8 мес



Рис. 3. Высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки девочки С., возраст 1 год 8 мес

могательной мускулатуры и втяжением уступчивых мест грудной клетки, также отмечалось раздувание крыльев носа. Оксигенация, по данным пульсоксиметрии, неудовлетворительная. Девочка была интубирована, проводилась ИВЛ. При обследовании поставлен диагноз: «Синдром Жёна. РСВ-инфекция, острый бронхолит, тяжелое течение. Двусторонняя полисегментарная пневмония. ДН III степени. Белково-энергетическая недостаточность 3-й степени. Кахексия. Анемия». Отмечалась отрицательная клиническая динамика: ухудшение состояния, сатурация снижалась на 10–20% каждые 4 ч, достигнув значения 25–0%. АД не определялось. Проводимые реанимационные мероприятия были неэффективными, зафиксирована биологическая смерть.

В представленном клиническом наблюдении комбинация таких диагностических критериев, как отставание показателей роста и окружности грудной клетки от нормальных величин, укорочение конечностей, ДН, рецидивирующие респираторные инфекции, задержка психомоторного развития, позволила установить у ребенка диагноз синдрома Жёна.

Обсуждение

64

Для патологии костной системы при СЖ характерны низкий рост и деформация грудной клетки, форма которой становится узкой и удлинённой или колоколообразной. Грудная клетка имеет цилиндрическую форму, сдавлена с боков [10–12]. Ребра очень короткие, недоразвитые, почти не растут в длину, расположены горизонтально, а вся грудная клетка выглядит гипопластичной и малоподвижной [13–15]. Кроме низкого роста и деформации грудной клетки, для СЖ также типичны укорочение конечностей (микромелия) и пальцев (брахидактилия), изменение формы костей таза и дисплазия тазобедренных суставов [16, 17]. По данным L.O. Langer и соавт., эти признаки обнаруживаются более чем у 70% пациентов [18].

У детей до 7–8 лет происходит интенсивный рост и дифференцировка бронхиального дерева, увеличение количества альвеол, однако формирование нижних дыхательных путей может отклоняться от нормы при наличии костной патологии. Сужение размеров грудной клетки приводит к сдавлению органов средостения, нарушению формирования легочной ткани, легочной гипоплазии. В результате жизненная емкость легких становится недостаточной для обеспечения нормальной оксигенации [19, 20]. У пациентов с СЖ развивается ДН, степень тяжести которой коррелирует с выраженностью деформации грудной клетки и возрастом пациента. Следует отметить, что у некоторых пациентов уже в раннем неонатальном периоде наблюдается тяжелое течение заболевания с высокой летальностью [16, 21]. У детей с СЖ отмечают тахипноэ с преобладанием брюшного типа дыхания, так как грудная клетка практически не участвует в акте дыхания. Физикальное обследование выявляет сужение грудной клетки, окружность которой значительно меньше окружности головы как в периоде новорожденности, так и в последующем. При легком течении СЖ форма грудной клетки узкая и удлинённая, что в меньшей степени приводит к нарушению развития органов дыхательной системы. У таких пациентов развивается ДН легкой степени тяжести [16, 22]. Более тяжелое течение заболевания наблюдается при колоколообразной деформации грудной клетки. При этом могут возникать эпизоды апноэ [22, 23]. Частым осложнением СЖ является ЛГ. У всех пациентов отмечается

высокий риск развития инфекций нижних дыхательных путей [22]. Дыхательная недостаточность и рецидивирующие респираторные инфекции являются основными причинами летальных исходов у пациентов с СЖ в возрасте до двух лет [24].

Таким образом, скелетные аномалии и поражение респираторной системы являются основными клиническими проявлениями СЖ. Вместе с тем при данном заболевании может развиваться различной степени выраженности патология других органов. При СЖ поражаются почки, печень, поджелудочная железа, реже — желудочно-кишечный тракт, нервная система и глаза [6, 25].

По данным В. Tuysuz и соавт., патология почек и печени встречается приблизительно в 30% наблюдений, при этом у 38% больных с поражением почек развивается почечная недостаточность [16]. А.М. Lehman и соавт. считают, что патология почек наблюдается у 40% пациентов с ТАД [25]. Поражение почек чаще развивается после первых двух лет жизни, представляя результат неправильного восприятия сигналов, необходимых для роста и развития почечной ткани, из-за нарушенной работы цилий в клетках эпителия нефрона [1, 26, 27]. Это приводит к тубулоинтерстициальной нефропатии, атрофии и кистозным изменениям в паренхиме почек, нарушению функции канальцевого аппарата, расширению его структур, диффузному интерстициальному фиброзу, перигломерулярному фиброзу и гломерулярному склерозу, развивается нефронофтиз I типа (ювенильный) [28–30]. Первым признаком почечной недостаточности у пациентов является снижение концентрационной функции почек. Позже возникают полиурия, протеинурия, повышение уровня мочевины крови и креатинина [31]. Почечная недостаточность является основной причиной летального исхода у пациентов с СЖ в возрасте от 3 до 10 лет [16, 22].

Патология печени возникает в результате неправильного развития протоковой пластинки в период эмбриогенеза. Протоковая пластинка образуется из клеток печени, расположенных вокруг сосудов, и обеспечивает формирование нормальной архитектоники печени [32]. Некоторые структурные изменения печени, такие как поликистоз, пролиферация эпителия желчных протоков и портальный фиброз, как правило, протекают бессимптомно и обнаруживаются только при ультразвуковом исследовании или аутопсии [25]. Однако при СЖ могут возникать и клинически значимые нарушения, включающие гепатомегалию, портальную гипертензию, цирроз, холестаз [6, 25, 33]. Поражения внутренних органов у пациентов с СЖ обычно манифестируют в возрасте старше 2 лет.

Иногда заболевание может протекать с поражением поджелудочной железы. Патоморфологически обнаруживаются кистозные изменения и фиброз. Следует отметить, что при этом клинические проявления чаще всего не регистрируются [34].

Частота офтальмологических нарушений при СЖ составляет 15% [16]. К патологии глаз, встречающейся при СЖ, относят гипоплазию зрительного нерва, дистрофию и пигментацию сетчатки, нистагм, миопию и прогрессирующее ухудшение зрения [25, 31].

Имеются данные, что цилиопатия у пациентов с СЖ со стороны нервной системы проявляется вентрикуломегалией и гидроцефалией [4]. В целом, неврологические нарушения у пациентов с СЖ не являются типичными.

Желудочно-кишечные проявления СЖ также встречаются нечасто. Они могут быть аналогичны симптомам болезни Гиршпрунга в результате нарушения иннервации фрагмента толстой кишки, что проявляется упорными запорами [6].

Таблица 2. Наблюдения синдрома Жёна: клиническая характеристика пациентов

Публикация	Число наблюдений	Патология костной системы				Патология легких				Патология других органов			
		Деформация грудной клетки	Приподнятые ключицы	Укорочение конечностей	Патология таза («стрелубеи»)	ДН	РДСН	ЛГ	РРИ	Почки	Печень	ПЖ	Глаза
Tuysuz В. и соавт. (2009) [16]	13	13	10	13	9	7	6	2	9	4	-	-	-
Kepler-Noreuil К.М. и соавт. (2011) [22]	8	8	3	6	3	8	4	-	2	1	4	-	3
de Vries J. и соавт. (2010) [31]	13	13	6	4	5	10	9	1	8	2	3	1	1
Reddy S.N. и соавт. (2011) [33]	1	1	1	1	1	1	1	НД	НД	-	1	-	-
Keogh S. и соавт. (2012) [34]	1	1	НД	НД	НД	1	1	НД	НД	-	1	1	-
Hall T. и соавт. (2009) [37]	1	1	НД	1	НД	1	1	НД	НД	НД	НД	НД	НД
Oberklaid R. и соавт. (1977) [38]	10	10	НД	НД	НД	7	7	НД	7	4	5	НД	НД

Примечание. РДСН — респираторный дистресс-синдром новорожденных, ДН — дыхательная недостаточность, ЛГ — легочная гипертензия, РРИ — рецидивирующие респираторные инфекции, ПЖ — поджелудочная железа, НД — нет данных.

Генетическое исследование в некоторых странах (Германия, Нидерланды, Испания, Португалия, Канада) проводится с использованием генетических панелей, в состав которых входит спектр возможных мутаций. Количество исследуемых мутаций достигает 77 [35].

При СЖ наблюдаются особые рентгенографические изменения: узкая, цилиндрическая или колоколообразная грудная клетка; короткие, широкие, горизонтально расположенные ребра; неровные реберно-хрящевые сочленения; высоко расположенные ключицы (на уровне 5-го или 6-го шейного позвонка), имеющие вид «велосипедного руля»; нарушения структуры и уменьшение размера длинных костей; полидактилия; гипоплазия фаланг пальцев рук и ног с конусовидными эпифизами; изменение формы таза (крылья подвздошных костей в форме квадрата, укороченная подвздошная кость с характерным трезубцем в области вертлужной впадины); иногда определяются пневмонические очаги в легких. Сердце бывает увеличенным, шарообразным из-за гипертрофии правого желудочка в результате ЛГ [11, 12, 15]. Рекомендуется проводить доплеровское эхокардиографическое исследование с измерением систолического давления в легочной артерии для исключения ЛГ.

Высокоразрешающая компьютерная томография органов грудной клетки является чувствительным методом оценки структуры легких и определения объема грудной клетки. Развитие диспластических или кистозных изменений в легких, диагностированных по данным ВРКТ, исключает возможность хирургического лечения на том основании, что если в легких уже возникли такие изменения, шансы на улучшение прогноза будут невелики. Благодаря определению размера грудной клетки можно рассчитать предполагаемый объем расширения грудной полости при оперативном вмешательстве [36].

В табл. 2 обобщены данные о 47 наблюдениях СЖ, представленных в доступной литературе в период с 1977 по 2012 г.

Большинству пациентов с СЖ для нормального функционирования органов грудной клетки и повышения качества жизни требуется проведение хирургической коррекции.

Прогноз при синдроме Жёна зависит от множества факторов, в наибольшей степени — от характера поражения грудной клетки и наличия патологии других органов. Ведущей причиной смерти является патология дыхательной системы, преимущественно происходящая в тех случаях, когда возраст ребенка менее 2 лет, в то время как почечная патология является основной причиной смерти больных в возрасте старше 2 лет [16, 17, 24]. В доступной литературе нет данных о том, что патология печени при СЖ является причиной смерти, однако R. Oberklaid с соавт. предположили, что фиброз паренхимы печени увеличивается пропорционально возрасту пациентов, выживших в первые 2 года жизни [38]. По данным разных авторов, летальность в первые 2 года жизни у больных с СЖ составляет 60–80%. При этом большинство летальных исходов регистрируется в неонатальном периоде [24]. У выживших детей грудная клетка со временем расширяется, происходит наверстывание роста.

Заключение

Таким образом, СЖ является заболеванием с неблагоприятным прогнозом, однако благодаря развитию и внедрению радикальных методов терапии, таких как торакопластика и трансплантация органов, прогноз может быть более благоприятным. Данный диагноз устанавливается у дисморфичных пациентов, нуждающихся в проведении оксигенотерапии в неонатальном и постнеонатальном периодах, включая домашнее лечение кислородом. Очень важно исключить данное заболевание у кислородозависимых детей.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jeune M, Béraud C, Carron R. Dystrophie thoracique asphyxiante de caractère familial. *Arch Fr Pediatr.* 1955;12:886–891.
2. Phillips JD, Van Aalst JA. Jeune's syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy): congenital and acquired. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17(3):167–172. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2008.03.006.
3. Morgan NV, Bacchelli C, Gissen P, et al. A locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD maps to chromosome 15q13. *J Med Genet.* 2003;40(6):431–435. doi: 10.1136/jmg.40.6.431.
4. Beales PL, Bland E, Tobin JL, et al. IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *Nat Genet.* 2007;39(6):727–729. doi: 10.1038/ng2038.
5. Dagonneau N, Goulet M, Genevieve D, et al. DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III. *Am J Hum Genet.* 2009;84:706–71. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.04.016.
6. Jones KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006. P. 450–452.
7. Badano JL, Mitsuma N, Beale P, et al. The ciliopathies: An Emerging Class of Human Genetic Disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2006;7:125–148. doi: 10.1146/annurev.genom.7.080505.115610.
8. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики // *Педиатрия. Журнал им Г.Н.Сперанского.* – 2013. – Т.92. – №5. – С. 32–39. [Ovsyanikov DY, Degtyareva EA, Zaitseva NO, Shokin AA. Legochnaya gipertenziya i legochnoe serdtse u detei s bronkholegochnoi displaziei: faktory riska, diagnostika, vozmozhnosti terapii i profilaktiki. *Pediatrija.* 2013;92(5):32–39. (In Russ).]
9. Drera B, Ferrari D, Cavalli P, et al. A case of neonatal Jeune syndrome expanding the phenotype. *Clin Case Rep.* 2014;2(4):156–158. doi: 10.1002/ccr3.85.
10. Barnes ND, Hull D, Simons JS. Thoracic dystrophy. *Arch Dis Child.* 1969;44(233):11–17. doi: 10.1136/adc.44.233.11.
11. Cortina H, Beltran J, Olague R, et al. The wide spectrum of the asphyxiating thoracic dysplasia. *Pediatr Radiol.* 1979;8(2):93–99. doi: 10.1007/bf00973998.
12. Friedman JM, Kaplan HG, Hall JG. The Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy) in an adult. *Am J Med.* 1975;59(6):857–862. doi: 10.1016/0002-9343(75)90490-8.
13. Kajantie E, Andersson S, Kaitila I. Familial asphyxiating thoracic dysplasia: clinical variability and impact of improved neonatal intensive care. *J Pediatr.* 2001;139(1):130–133. doi: 10.1067/mpd.2001.114701.
14. Pirnar T, Neuhauser EB. Asphyxiating thoracic dystrophy of the newborn. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1966;98(2):358–364. doi: 10.2214/ajr.98.2.358.
15. Razzi A, Rosso C, Durand P. Anatomopathological contribution to asphyxiating thoracic dystrophy of the unweaned child (Jeune's disease) and considerations on the therapeutic usefulness of a surgical operation on the ribs. *Panminerva Med.* 1966;8(11):444–449.
16. Tuysuz B, Baris S, Aksoy F, et al. Clinical variability of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune) syndrome: evaluation and classification of 13 patients. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(8):1727–1733. doi: 10.1002/ajmg.a.32962.
17. Hennekam RC, Beemer FM, Gerards LJ, et al. Thoracic pelvic phalangeal dystrophy (Jeune's syndrome). *Tijdschr Kindergeeneeskd.* 1983;51(3):95–100.
18. Langer LO. Thoracic–pelvic–phalangeal dystrophy: Asphyxiating thoracic dystrophy of the newborn, infantile thoracic dystrophy. *Radiology.* 1968;91(3):447–456. doi: 10.1148/91.3.447.
19. Ferkol T. Primary ciliary dyskinesia (Immotile cilia syndrome). In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011. P. 1497e2–1497e6.
20. Ochs M, O'Brodovich H. The structural and physiologic basis for respiratory disease. In: Wilmott RW, Boat TF, Bush A, et al. Kendig & Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012. P. 35–74.
21. Boas SR. Skeletal diseases influencing pulmonary function. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2011. P. 1516–1518.
22. Keppler-Noreuil KM, Adam MP, Welch J, et al. Clinical insights gained from eight new cases and review of reported cases with Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy). *Am J Med Genet A.* 2011;155A(5):1021–1032. doi: 10.1002/ajmg.a.33892.
23. Chen H, Medscape Reference. Genetics of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome). Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/945537-overview> (accessed: 22.07.2013).
24. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators. 2007. P. 286–287.
25. Lehman AM, Eydoux P, Doherty D, et al. Co-occurrence of Joubert syndrome and Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(6):1411–1419. doi: 10.1002/ajmg.a.33416.
26. Edelson PJ, Spackman TJ, Belliveau RE, et al. A renal lesion in asphyxiating thoracic dysplasia. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1974;10(4):51–56.
27. Giorgi PL, Gabrielli O, Bonifazi V, et al. Mild form of Jeune syndrome in two sisters. *Am J Med Genet.* 1990;35:280–282. doi: 10.1002/ajmg.1320350227.
28. Donaldson MDC, Warner AA, Trompeter RS, et al. Familial juvenile nephronophthisis, Jeune's syndrome, and associated disorders. *Arch Dis Child.* 1985;60:426–434. doi: 10.1136/adc.60.5.426.
29. Özçay F, Derbent M, Demirhan B, et al. A family with Jeune syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(8):623–626. doi: 10.1007/s004670100627.
30. Shah KJ. Renal lesion in Jeune's syndrome. *Br J Radiol.* 1980;53:432–436. doi: 10.1259/0007-1285-53-629-432.
31. de Vries J, Yntema JL, van Die CE, et al. Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. *Eur J Pediatr.* 2010;169(1):77–88. doi: 10.1007/s00431-009-0991-3.
32. Russo P. Liver including tumors, gallbladder, and biliary tree. In: Gilbert-Barnes E. Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2007. P. 1207–1280.
33. Reddy SN, Seth BA, Colaco P. Jeune syndrome with neonatal cholestasis. *Indian J Pediatr.* 2011;78(9):1151–1153. doi: 10.1007/s12098-011-0392-2.
34. Keogh SJ, McKee S, Smithson SF, et al. Shwachman-Diamond syndrome: a complex case demonstrating the potential for misdiagnosis as asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome). *BMC Pediatr.* 2012;12:48. doi: 10.1186/1471-2431-12-48.
35. Jeune syndrome. The portal for rare diseases and orphan drugs. Available from: http://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=283&Disease_Disease_Search_

- diseaseGroup=Jeune-syndrome&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Jeune-syndrome&title=Jeune-syndrome&search=Disease_Search_Simple (accessed: 12.09.2015).
36. Muthialu N, Mussa S, Owens CM, et al. One stage sequential bilateral thoracic expansion for asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(4):643–647. doi: 10.1093/ejcts/ezu074.
37. Hall T, Bush A, Fell J, et al. Ciliopathy spectrum expanded. Jeune syndrome associated with foregut dysmotility and malrotation. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(2):198–201. doi: 10.1002/ppul.20960.
38. Oberklaid R, Danks DM, Mayne V, et al. Asphyxiating thoracic dysplasia. Clinical, radiological, and pathological information on 10 patients. *Arch Dis Child.* 1977;52:758–765. doi: 10.1136/adc.52.10.758.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Овсянников Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, **тел.:** +7 (499) 236-11-52, **e-mail:** mdovsyanikov@yahoo.com

Степанова Екатерина Владимировна, студентка 6-го курса медицинского института Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, **e-mail:** katya_step@mail.ru

Беляшова Мария Александровна, ассистент кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, **e-mail:** belyashova@gmail.com

Дегтярёва Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Российского университета дружбы народов, главный врач Детской инфекционной больницы № 6 Департамента здравоохранения г. Москвы

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, **тел.:** +7 (499) 236-11-52, **e-mail:** dib6@yandex.ru

DOI: 10.15690/vramn637

М.А. Сновская¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1,2,3}, Е.Л. Семикина¹, С.Г. Макарова^{1,2},
О.В. Кожевникова¹, А.С. Батырова¹, А.А. Марушина¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

Возрастная эпидемиология распространенности антительного ответа у детей с пищевой аллергией

Пищевая аллергия (ПА) — важная проблема здравоохранения, значительно ухудшающая качество жизни пациента и членов его семьи. ПА у детей наиболее часто обусловлена белками яйца, молока, сои, пшеницы и орехов, однако любой пищевой продукт может потенциально вызвать аллергическую реакцию. В связи с этим **цель исследования** — изучить возрастную динамику антительного ответа и выбрать наиболее значимые триггеры образования специфических IgE у детей с ПА. **Материалы и методы.** В исследование включены 682 ребенка с ПА, разделенные на группы в соответствии с возрастом: 2–5 месяцев, 6–18 месяцев, 1,5–4 года, 4–10 лет, старше 10 лет. Пациентам определен уровень IgE к аллергенам злаков, овощей, банана, мяса и птицы. **Результаты.** Выявлена возрастная динамика числа IgE-положительных ответов. Для детей 2–5 месяцев наиболее значимыми триггерами образования IgE являлись картофель, свинина и злаки (8–14%). Высокая частота позитивных ответов наблюдалась у более старших детей. Наиболее значимыми триггерами образования IgE для детей 6–18 месяцев являлись аллергены картофеля (22,7%), гречки (19,3%), злаков (10–15%), для детей 1,5–4 лет — аллергены банана (29,5%), злаков, моркови и картофеля (19,5–24%), для детей 4–10 лет — аллергены банана, моркови и злаков (20–28%), для детей старше 10 лет — аллергены моркови (47,5%), банана, злаков и томатов (30–36%). Среди всех детей, включенных в исследование, число пациентов с позитивным ответом на курицу было минимальным, а IgE к животным аллергенам встречались у 8–15% из них. **Заключение.** У детей разных возрастных периодов сенсибилизация обусловлена различными аллергенами, она расширяется по мере взросления, при этом спектр пищевых продуктов с низкой аллергенной активностью остается для пациентов постоянным. Возрастные особенности антительного ответа требуют дифференцированного подхода в диагностике.

Ключевые слова: пищевая аллергия, атопический дерматит, пищевые аллергены, диагностика.

(Для цитирования: Сновская М.А., Намазова-Баранова Л.С., Семикина Е.Л., Макарова С.Г., Кожевникова О.В., Батырова А.С., Марушина А.А. Возрастная эпидемиология распространенности антительного ответа у детей с пищевой аллергией. *Вестник РАМН.* 2016;71(1):68–76. doi: 10.15690/vramn637)

М.А. Snovskaya¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.L. Semikina¹, S.G. Makarova^{1, 2},
O.V. Kozhevnikova¹, A.S. Batyrova¹, A.A. Marushina¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Age-specific Epidemiology of the Antibody Response Prevalence in Children with Food Allergy

Food allergy (FA) is an important health problem which determines lower life quality of a patient and his family. Egg proteins, milk, soy, wheat, and nuts provoke FA more often but any food product may potentially cause allergic reactions. So **the aim** was to study the age-specific dynamics of antibody response and select the most meaningful IgE production triggers in children with PA. **Materials and Methods.** The study included 682 children with FA divided into groups according to age: 2–5 months, 6–18 months, 1.5–4 years, 4–10 years, older than 10 years. The IgE levels to cereals, vegetables, bananas, meat, and poultry allergens were measured in blood samples. **Results.** The age dynamic of IgE-positive responses was detected. The frequency of positive responses was higher in older children. The most significant IgE production triggers for 2–5 months children were allergens of potatoes, pork and cereals (8–14%); for 6–18 month children – potatoes (22.7%), buckwheat (19,3%), cereals (10–15%); for 1.5–4 years children — bananas (29.5%), cereals, carrots and potatoes (19,5–24%); for 4–10 years children — bananas, carrots and cereals (20–28%); for the senior children — carrots (47.5%), bananas, cereals and tomatoes (30–36%). Chicken-specific IgE-positive response was minimal for all ages, and meat or poultry specific IgE were observed in 8–15% of patients. **Conclusion.** Different groups of food allergens provoke sensitization in children during their life. The range of food products with low allergenic activity remains constant in various ages. Age characteristics of IgE production requires differentiated diagnosis approach.

Key words: food allergy, atopic dermatitis, food allergens, diagnostic.

(For citation: Snovskaya MA, Namazova-Baranova LS, Semikina EL, Makarova SG, Kozhevnikova OV, Batyrova AS, Marushina AA. Age Epidemiology of the Antibodies Answers Prevalence in Children with Food Allergy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):68–76. doi: 10.15690/vramn637)

Обоснование

Пищевая аллергия (ПА) — это патологическая реакция организма, развивающаяся в ответ на прием пищевого продукта. В ее основе лежат специфические IgE-опосредованные иммунологические реакции, клеточный иммунный ответ (не-IgE-опосредованные) или их сочетание [1]. Пищевая аллергия весьма распространена, особенно среди детей: ребенок с рождения сталкивается с огромным числом пищевых аллергенов, количество которых для него увеличивается по мере взросления.

Диагностика ПА основана на анализе данных аллергологического анамнеза, клинической картины заболевания, результатов специфического аллергологического обследования, а также на положительном эффекте от элиминационной диеты и результатах провокационной пробы [2]. Важным методом диагностики IgE-опосредованной пищевой аллергии является *in vitro*-тестирование, наиболее актуальное при отсутствии четкого указания на причинно-значимый фактор, при множественной пищевой аллергии, невозможности применения элиминационной диеты или ее ограниченной функциональности, а также при развитии перекрестных аллергических реакций.

Согласно данным многолетнего исследования, посвященного изучению механизма развития аллергии (Mechanisms of the Development of Allergy, MeDALL), с возрастом расширяется спектр сенсибилизации, в развитие аллергических реакций вовлекается все большее число аллергенов, при этом латентная сенсибилизация организма (наличие в сыворотке аллергенспецифических IgE при отсутствии клинических симптомов) во многих случаях предшествует развитию аллергической болезни в последующем [3, 4]. Частота выявления IgE к аллергенам молока, яйца, сои, арахиса, пшеницы достаточно хорошо изучена. Как показывают многочисленные исследования, пищевая аллергия у детей наиболее часто обусловлена именно белками этих продуктов [5]. R.J. Rona и соавт. провели метаанализ 51 публикации, согласно которым распространенность ПА к пищевым продуктам у детей составляла от 1,2 до 17% для молока, от 0,2 до 7% для яиц, 0–2% для арахиса и рыбы [6]. В Великобритании когортное исследование по распространенности ПА у детей раннего возраста продемонстрировало наличие клинических симптомов у 7–14% обследованных детей в возрасте 3, 6 и 12 мес в ответ на продукты, содержащие аллергены молока, яйца, рыбы, арахиса, кунжутного семени, пшеницы [7]. По данным исследований, проведенных в НЦЗД, частота клинических реакций на молочные продукты у детей с ПА с возрастом уменьшалась и составляла 15,4% у пациентов в возрасте 10–17 лет, при этом специфические IgE к белкам коровьего молока определялись у 64,8% больных этой возрастной группы [2]. В то же время, как по данным анамнеза, так и по результатам определения специфических IgE, с возрастом увеличивалась и частота сенсибилизации, и частота аллергических реакций на овощи и фрукты, рыбу, морепродукты [2]. По данным О.Б. Сосниной и соавт., развитие ПА связано с сенсибилизацией к продуктам растительного, животного происхождения, а также с сочетанной сенсибилизацией, соответственно, у 40, 11 и 49% подростков [8]. В работе И.И. Балаболкина в качестве триггеров аллергических реакций указываются шоколад, какао, цитрусовые, клубника, земляника, мед, мясо птиц и животных, а также пищевые злаки [9]. В то же время частота выявления у детей с ПА аллергенспецифических IgE ко многим всеупотребительным пищевым продуктам, каждый из

которых может быть аллергеном (злаки, овощи, различные виды мяса), изучена недостаточно.

Цель исследования — изучить возрастную динамику уровня аллергенспецифических IgE у детей с пищевой аллергией и выбрать наиболее значимые триггеры образования IgE.

Методы

Дизайн исследования

Проведено сравнительное ретроспективное исследование возрастной динамики IgE-позитивного ответа у детей с пищевой аллергией к аллергенам злаков (пшеница, рожь, овес, ячмень, кукуруза, рис, гречка), овощей (картофель, морковь, капуста, брокколи, тыква, свекла, томаты), банана, мяса животных и домашней птицы (говядина, свинина, кролик, баранина, курица, индейка).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: дети в возрасте от 2 мес до 17 лет включительно (304 девочки, 378 мальчиков) с клиническими симптомами аллергии (атопический дерматит вне зависимости от степени тяжести и/или гастроинтестинальные симптомы), возникающими при употреблении пищевых продуктов. Законные представители пациентов были проинформированы о процедурах и плане исследования и дали письменное согласие на участие в нем, а также обработку и публикацию полученных результатов.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России). Прием пациентов осуществлялся в консультативно-диагностическом центре, в отделении питания здорового и больного ребенка. Серологическое тестирование образцов крови пациентов проводилось в отделе инструментальной диагностики.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования составила 11 месяцев. Обследование пациентов и однократное взятие образцов крови для серологического тестирования проводилось с января по декабрь 2015 г.

Описание медицинского вмешательства

С целью проведения аллергологического обследования, назначенного пациенту при первичном обращении, была взята венозная кровь из локтевой или подкожной вены запястья с помощью системы однократного применения BD Vacutainer Safety-Lok (Becton Dickinson and Company, США) в количестве 3–5 мл. Для сбора и хранения образцов крови применялись пробирки с активатором свертывания и разделительным гелем (BD Vacutainer). Собранные образцы центрифугировались в течение 10 мин при 2 тыс. оборотов и хранились при температуре от +4 до +8 °C в течение 2 сут до проведения серологического тестирования.

Исходы исследования

Наличие IgE-позитивных ответов при тестировании с аллергенами сыворотки пациентов констатировали в тех случаях, когда концентрация аллергенспецифических IgE была равна или превышала значение 0,35 кЕ/л.

Методы регистрации исходов

Содержание аллерген-специфических IgE к пищевым аллергенам (злаков, овощей, банана, мяса животных и домашней птицы) определяли с помощью непрямого иммунофлуоресцентного метода на автоматическом анализаторе ImmunoCAP250 (компания-производитель Thermo Fisher Scientific, ранее Phadia AB, США). Граница 0,35 кЕ/л установлена точкой отсечения (cut off point) компанией-производителем диагностической тест-системы: тест считался положительным при уровне IgE ≥ 0,35 кЕ/л.

Этическая экспертиза

Исследование проведено в рамках научно-исследовательских работ и с информированного согласия законных представителей пациентов. Пациенты проходили плановое обследование и лечение в отделениях ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России; взятие крови осуществлялось для выполнения исследований, назначенных врачами аллергологом или диетологом, а оставшаяся часть образца использовалась в научных целях с письменного разрешения законных представителей пациента.

Статистический анализ

Полученные данные статистически обработаны с помощью пакета программ Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США) и Excel (Microsoft, США). Статистический анализ проводили при помощи непараметрических тестов в связи с распределением показателей, отличных от нормальных. Для определения значимости различий между выборками применяли критерий знаковых рангов Вилкоксона (Wilcoxon). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,01$.

Результаты

Участники исследования

В исследование включены 682 ребенка в возрасте от 2 мес до 17 лет (304 девочки, 378 мальчиков) с пищевой аллергией, проявляющейся кожными (атопический дерматит вне зависимости от тяжести — 88,43%), желудочно-кишечными (срыгивания, тошнота, диарея, вздутие живота — 3,95%), кожными и гастроинтестинальными (7,62%) симптомами. Все дети были разделены на группы в соответствии с возрастом: 2–5 мес (дети на грудном

вскармливании до введения прикорма, $n=85$), 6–18 мес (дети, получающие прикорм, $n=176$), 1,5–4 года ($n=190$), 4–10 лет ($n=151$), 10–17 лет ($n=80$).

Основные результаты исследования

При анализе возрастных особенностей образования аллергенспецифических IgE были отмечены тенденция к увеличению числа пациентов, имеющих позитивный ответ на один или несколько аллергенов, вошедших в исследование, а также увеличение частоты сочетанного выявления аллергенспецифических IgE с увеличением возраста пациентов (рис. 1).

Выявлено статистически значимое различие числа IgE-позитивных пациентов в группах детей в возрасте 2–5 и 6–18 мес, 6–18 мес и 1,5–4 лет, а также 4–10 и старше 10 лет (уровень значимости для всех сравниваемых групп составил $p < 0,001$). В то же время количество детей в группах 1,5–4 и 4–10 лет, имевших позитивный ответ при тестировании, статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$).

Рассматривая антительный ответ пациентов различного возраста на каждую группу аллергенов (злаки, животные аллергены, овощи), была отмечена тенденция к увеличению с возрастом числа пациентов с пищевой аллергией, имеющих диагностически значимые уровни аллергенспецифических IgE (рис. 2–4).

Выявлена возрастная динамика увеличения числа пациентов с IgE-позитивным ответом при тестировании на аллергены злаков, за исключением аллергенов ячменя [коэффициент корреляции Пирсона (r) 0,89–0,99; $p < 0,001$].

Сходная динамика была показана для аллергенов овощей.

В отношении большинства аллергенов овощей было показано увеличение числа IgE-позитивных ответов в группах пациентов старшего возраста по сравнению с предыдущим возрастным диапазоном. В то же время отсутствовала динамика изменения числа пациентов, имеющих диагностически значимые уровни IgE к аллергенам картофеля, свеклы, капусты для групп детей старше 4 лет. Отмечена статистически значимая сильная взаимосвязь увеличения частоты IgE-позитивных ответов пациентов на аллергены банана, моркови, томатов ($r=0,95–0,98$; $p < 0,001$), а также тыквы, свеклы, капусты, брокколи ($r=0,91–0,99$; $p < 0,001$) в зависимости от возраста.

Антительный ответ на пищевые аллергены животного происхождения отличался большим расхождением.

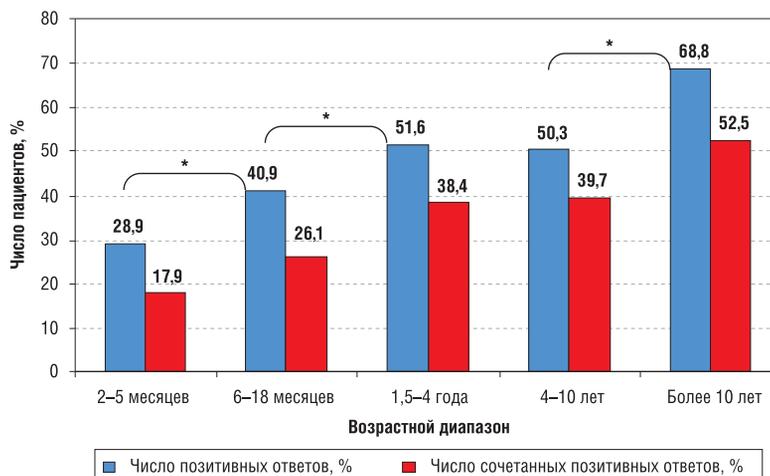


Рис. 1. Частота IgE-позитивных ответов для всех исследуемых антигенов суммарно в зависимости от возраста пациентов
Примечание. * — наличие статистически значимого различия в числе IgE-позитивных ответов между смежными возрастными группами; $p < 0,001$.

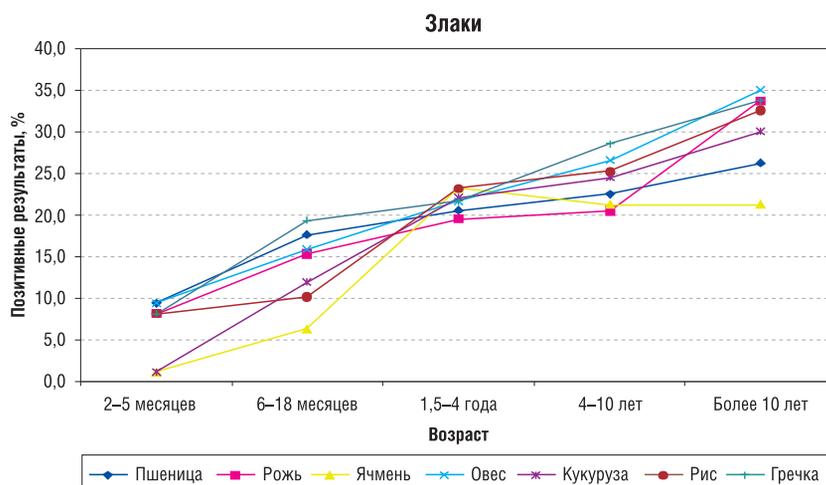


Рис. 2. Динамика изменения числа положительных ответов при тестировании пациентов с пищевыми аллергенами злаков в зависимости от возраста пациентов

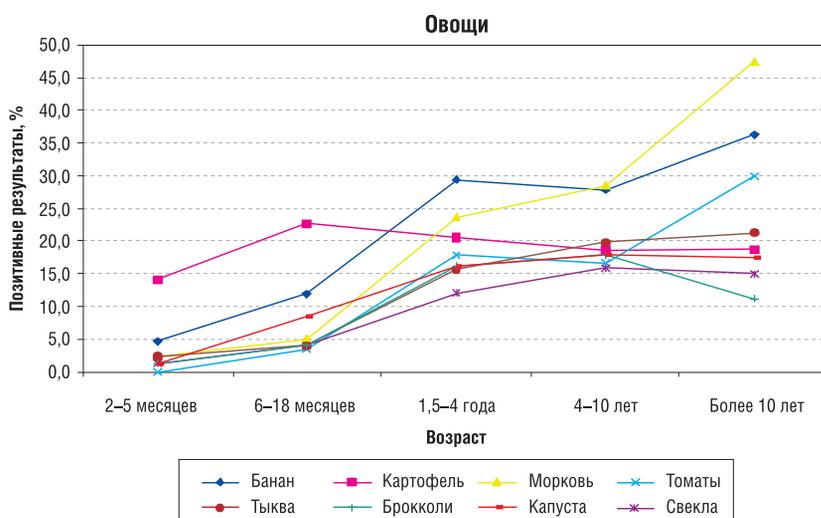


Рис. 3. Динамика изменения числа положительных ответов при тестировании пациентов с пищевыми аллергенами овощей и банана в зависимости от возраста пациентов

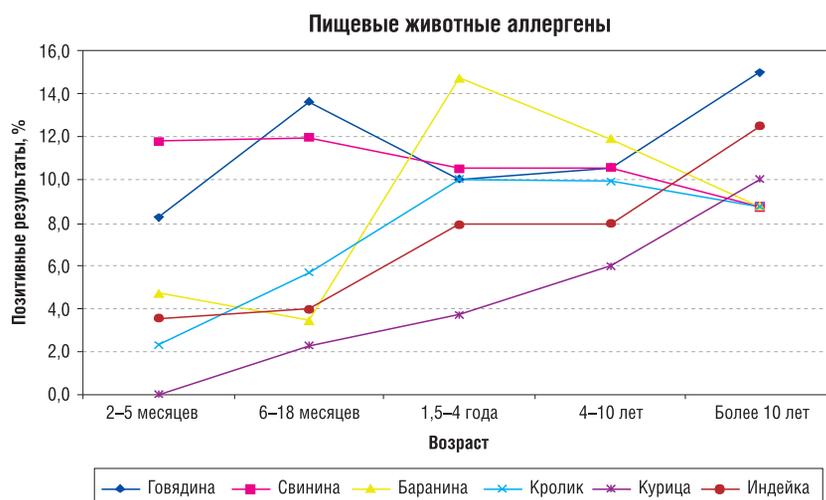


Рис. 4. Динамика изменения числа положительных ответов при тестировании пациентов с пищевыми животными аллергенами в зависимости от возраста пациентов

В зависимости от возраста пациентов наблюдался разнородный ответ на пищевые аллергены животного происхождения: возрастало число положительных ответов на аллергены говядины, индейки, курицы, в то же время уменьшалось число положительных ответов на аллергены свинины. Антитела к аллергенам баранины

наиболее часто выявлялись у пациентов 1,5–4 лет. Динамика изменения числа пациентов, имеющих диагностически-значимые уровни IgE к аллергенам свинины, кролика, говядины, индейки, между группами детей 1,5–4 и 4–10 лет отсутствовала. Отмечена статистически значимая сильная взаимосвязь увеличения частоты



Рис. 5. Результаты выявления аллергенспецифических IgE к пищевым продуктам у пациентов первого полугодия жизни

IgE-позитивных ответов пациентов на аллергены курицы, индейки, кролика ($r=0,90-0,96$; $p<0,001$) в зависимости от возраста пациентов.

У детей возрастной группы 2–5 мес положительный результат верификации IgE к изучаемым аллергенам был получен в 28,2% случаев, при этом сочетанные позитивные ответы встречались у 17,9% детей. В этой группе наиболее часто выявлялись IgE к аллергенам свинины и картофеля (11,8 и 14,1%, соответственно), реже — к антигенам говядины и злаков (8,2–9,4%). Позитивный ответ при тестировании с прочими мясными продуктами (за исключением курицы), а также бананом и овощами (за исключением томатов) встречалась у 1,2–4,7% пациентов. IgE к курице и томатам отсутствовали (рис. 5).

У детей с пищевой аллергией, которые начали получать прикорм (возрастная группа 6–18 мес), IgE к изучаемым аллергенам встречались в 40,9% случаев, при этом сочетанные позитивные ответы при тестировании были выявлены у 26,1%. Положительный ответ при тестировании с аллергеном картофеля и гречки встречался в максимальном числе случаев — 22,7 и 19,3%, соответственно. В 17,6% случаев позитивный результат тестирования обнаружен на аллергены пшеницы. IgE к аллергенам ржи, овса и говядины встречались у 13,6–15,9% пациентов, у 10–12% детей — к аллергенам риса, кукурузы, свинины и банана. Число пациентов, имеющих IgE к прочим изучаемым аллергенам, значительно возросло и составило 3,4–8,5%. Число пациентов с по-

зитивным ответом на аллергены курицы осталось минимальным — 2,3% (рис. 6).

У 51,6% пациентов в возрасте 1,5–4 лет были выявлены IgE к одному или нескольким исследуемым аллергенам (сочетанное выявление аллергенспецифических IgE наблюдалось у 38,4%). Наиболее значимыми триггерами образования IgE являлись аллергены банана (29,5% детей имели позитивный ответ при тестировании), а также злаков, моркови, картофеля (19,5–24%). IgE к другим овощам (за исключением свеклы) встречались у 15,8–18% детей. Из животных аллергенов наибольшее число позитивных ответов встречалось на аллергены баранины — 14,7%, а частота выявления IgE к прочим мясным аллергенам составила 8–10,5% (за исключением курицы). Сходная частота отмечена для аллергенов свеклы (12,1%). Наименьшее число позитивных ответов встречалось на аллергены курицы — 3,7% (рис. 7).

У детей в возрасте 4–10 лет, имеющих пищевую аллергию, IgE к изучаемым пищевым аллергенам были обнаружены в 50,3% случаев. При этом сочетанное выявление IgE к нескольким аллергенам встречалось в 39,7% случаев. Наиболее значимыми триггерами образования IgE были банан (27,8%), морковь и гречка (28,5%). Антитела к аллергенам иных злаков встречались у 20–26,5% пациентов, у 16–20% имелись IgE к аллергенам овощей, а IgE к животным аллергенам выявлялись в 6–12% случаев, при этом на аллергены курицы выявлялось наименьшее число позитивных ответов — 6% (рис. 8).

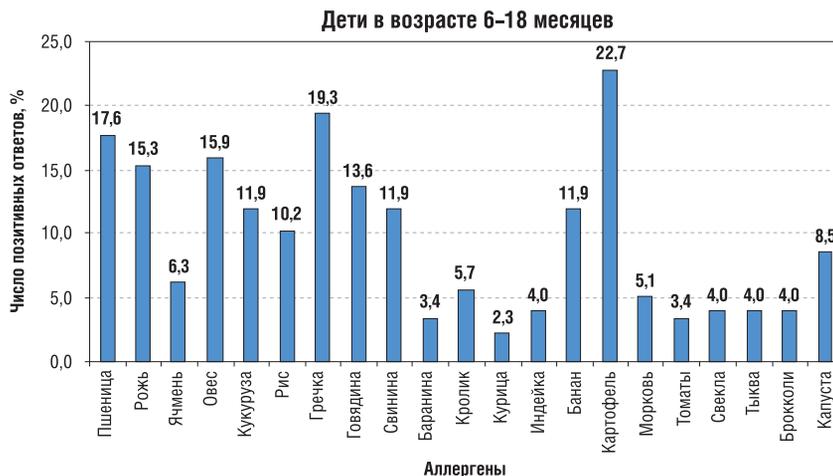


Рис. 6. Результаты выявления аллергенспецифических IgE к пищевым продуктам у пациентов в возрасте 6–18 мес

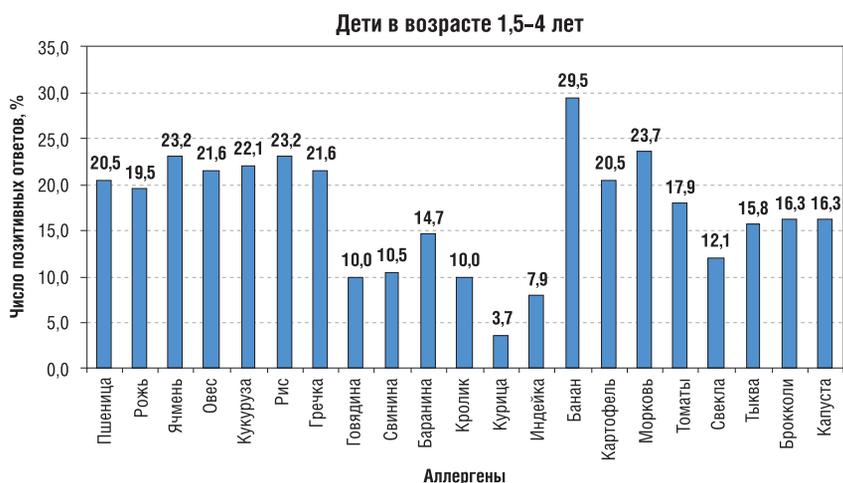


Рис. 7. Результаты выявления аллергенспецифических IgE к пищевым продуктам у пациентов в возрасте 1,5–4 лет

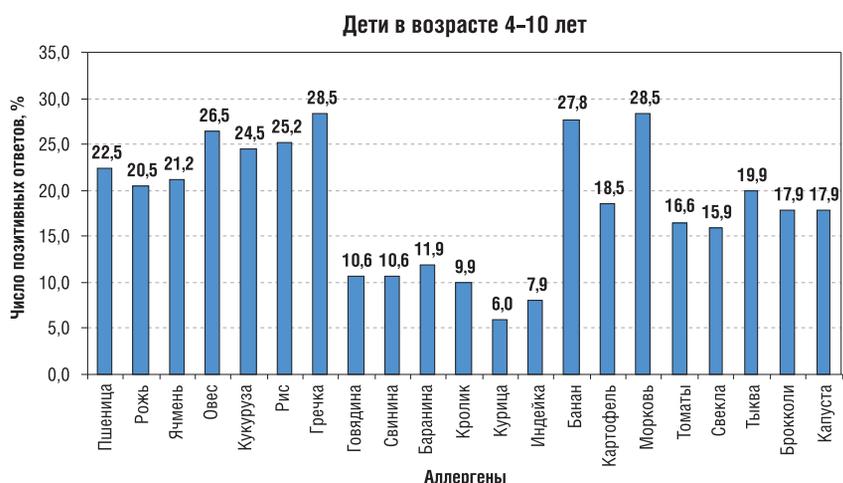


Рис. 8. Результаты выявления аллергенспецифических IgE к пищевым продуктам у пациентов в возрасте 4–10 лет

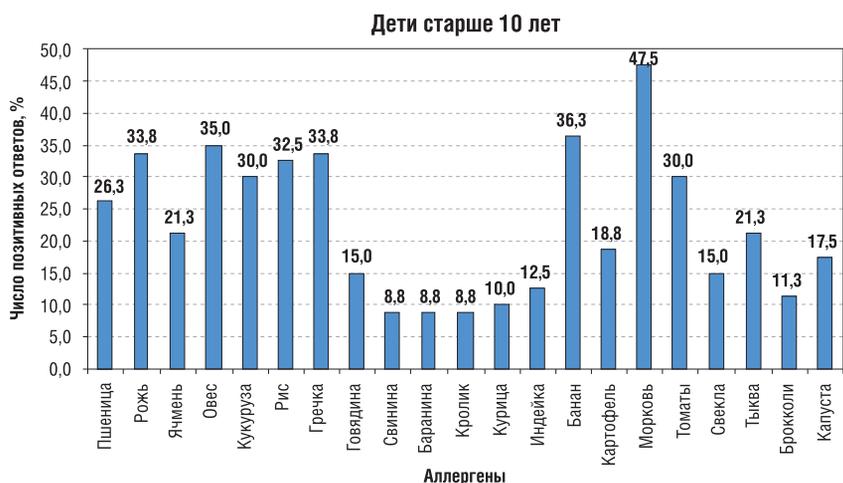


Рис. 9. Результаты выявления аллергенспецифических IgE к пищевым продуктам у пациентов в возрасте старше 10 лет

Анализ результатов *in vitro*-тестирования пациентов с пищевой аллергией старше 10 лет показал, что 68,8% из них имели IgE к исследуемым в работе аллергенам, а их сочетанное появление отмечалось у 52,5% детей. Наибольшее число позитивных ответов было обусловлено аллергенами моркови — 47,5%. IgE к аллергенам злаков (за исключением ячменя и пшеницы), банана, томатов обнаружены у 30–36,3% пациентов. У

21,3–26% детей выявлены антитела к ячменю, пшенице, тыкве. Число пациентов, демонстрирующих позитивный ответ на аллергены картофеля, капусты, свеклы, говядины, значимо не изменилось (15–18,8%) по сравнению с детьми в возрасте 4–10 лет. Наименьшая частота позитивного ответа наблюдалась в отношении прочих животных аллергенов, а также брокколи — 8–12,5% (рис. 9).

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что IgE ко многим пищевым аллергенам, не входящим в число наиболее распространенных, появляются уже у детей первого полугодия жизни, не получающих прикорм. Ряд авторов объясняет данное явление возможностью сенсибилизации организма ребенка при контакте с аллергеном, поступавшим во время внутриутробного развития через плаценту, или контакт грудного ребенка с аллергеном через молоко матери. Также не исключается случайный контакт с аллергеном (непреднамеренное потребление еды) или даже через ингаляцию аллергена [10–12].

В ходе исследования было отмечено, что у детей с пищевой аллергией имеется возрастная динамика частоты IgE-позитивных ответов в целом, а также увеличение числа сочетанных положительных ответов. Полученные данные согласуются с результатами длительных проспективных исследований, показавших расширение спектра сенсибилизации с возрастом и значимость латентной сенсибилизации [2, 4].

Для детей первого полугодия жизни, имеющих пищевую аллергию, в качестве сенсибилизирующих агентов и триггеров образования IgE наиболее значимыми, из рассмотренных в данной работе, являлись картофель, свинина и злаки (за исключением ячменя и кукурузы). Для детей 7–18 мес наиболее значимы были аллергены картофеля и гречки, несколько меньше — аллергены злаков, за исключением ячменя и риса. Для детей 1,5–4 лет главными триггерами образования аллергенспецифических IgE являлись аллергены банана, злаков, моркови и картофеля. У детей 4–10 лет сохранялась та же тенденция: наиболее часто выявлялись антитела к аллергенам банана, злаков и моркови. При этом возрастало число позитивных результатов тестирования в целом по группе. Для детей старше 10 лет помимо аллергенов моркови, банана, злаков важным сенсибилизирующим агентом были аллергены томатов.

Таким образом, в исследовании показано, что аллергены картофеля являются значимыми для 15–22% детей в возрасте от 2 мес до 4 лет, имеющих пищевую аллергию. При этом наши данные отличаются от результатов, полученных в 2003 г. в Италии. Так, по данным исследования В. Сагусо, специфические IgE к аллергенам картофеля встречаются у 4,2% детей в возрасте 0–2 лет, 11,9% детей в возрасте 3–12 лет и 10,5% детей старше 12 лет [13]. Вместе с тем результаты определения IgE к аллергенам картофеля, полученные нами, согласуются с данными европейского исследования, основанного на анкетировании пациентов 17 больниц в 15 европейских городах, которое показало, что картофель как причина симптомов пищевой аллергии затрагивает в среднем 18% пациентов [14]. Таким образом, полученные данные говорят о важности включения в диагностическую панель *in vitro*-тестирования аллергенов картофеля.

Появление у наших пациентов уже в первом полугодии жизни сочетанной сенсибилизации к аллергенам злаков, сохраняющейся на протяжении последующей жизни, потребовало проведения глубокого анализа структуры сенсибилизации и анализа самих аллергенов. Показанная в работе Е. Вагӓнен ассоциация между положительным результатом орального провокационного теста и реактивностью кожи при тестировании с глиадином обозначила важность пшеницы как причинно-значимого фактора развития аллергии [15].

Известно, что пшеница, как и другие продукты, содержит множество белков — альбумины (растворимые

в воде, неродственные альбуминам молока или яйца), глобулины (нерастворимые в воде), глютен, включающие в себя глиадин и глютен — главные белки пшеницы [16, 17]. Глиадин — белок, принадлежащий к классу проламинов, составляет 28–42%, а глютен — 42–62,5% всех белков пшеницы. Проламины присутствуют во всех злаках — глиадин (пшеница), секалин (рожь), гордеин (ячмень), зеин (кукуруза), авенин (овес), орзенин (рис) — и имеют гомологию последовательности аминокислот [16, 17]. Широко описаны аллергические реакции, возникающие при употреблении пшеницы [18, 19]. В Японии было показано, что среди пищевых аллергенов пшеница является наиболее частой причиной развития аллергических реакций [20]. В исследовании, проведенном Е. Вагӓнен, было показано, что 97% детей с атопическим дерматитом имели положительные результаты кожных тестов с пшеницей, 52,9% — с овсом, 47,1% — с рисом [21]. При этом диагностически значимый уровень IgE был обнаружен в 94,1 и 88,2%, соответственно. А в работе J. Kwon пшеница как сенсибилизирующий агент играла роль для 18–25% детей с атопическим дерматитом в зависимости от возраста [5]. Вместе с тем, по нашим данным, распространенность IgE-позитивного ответа на злаки значимо увеличивается с возрастом пациентов, но не превышает 35% среди пациентов с пищевой аллергией. Таким образом, наши данные, согласуясь с результатами, описанными в литературе, показывают высокую значимость аллергенов злаков в структуре сенсибилизации пациентов, начиная с грудного возраста.

Для детей старше 7 мес значимым триггером развития IgE-ответа становятся аллергены банана, частота IgE-позитивного ответа на который увеличивается с возрастом. Сходные данные отражены в работе М. Гроб [22]. Сенсибилизация к аллергенам банана может наблюдаться в том числе и при бронхиальной астме. По данным исследований R. Kumar [23] и S.R. Agarkhedkar [24], частота сенсибилизации к банану колеблется от 1 до 83%, а, по данным исследования Т. Итамуга [25], также может обуславливать развитие жизнеугрожающих состояний (у 2,8% детей).

По нашим данным, распространенность позитивной реакции при тестировании с аллергенами томатов возрастает у детей с пищевой аллергией в течение жизни, а для детей старше 10 лет становится сопоставимой с распространенностью IgE-позитивного ответа на аллергены банана. Появление с возрастом у детей значимого уровня IgE к аллергенам томатов можно объяснить возможностью перекрестных реакций между аллергенами банана и другими пищевыми аллергенами растительного происхождения, а также латекса [26]. Кроме того, известно, что в банане содержится белок глюкоаназы (эндо-бета-1,3-глюкоаназы), который играет роль в развитии перекрестной реактивности IgE у пациентов с синдромом латекс-фрукты, а также в перекрестных реакциях с аллергенами томатов и картофеля [27], что объясняет тесную взаимосвязь роста числа IgE-позитивных ответов на данные аллергены с возрастом у пациентов с пищевой аллергией.

Смена ведущих триггерных факторов и рост числа позитивных ответов на аллергены моркови и томатов у детей старше 4 лет могут быть объяснены высокой перекрестной реактивностью данных аллергенов [28], тесной взаимосвязью IgE-ответа на пищевые аллергены растительного происхождения и пылевые аллергены. В связи с расширением спектра сенсибилизации с возрастом [3], развития так называемого атопического марша после 4 лет у отдельных пациентов с атопическим дерматитом развиваются также симптомы ингаляционной аллергии, одним из ведущих

факторов которой является пыльца деревьев семейства Березовые. Тесная взаимосвязь антительного ответа на аллергены банана, томатов, тыквы в ряде случаев может быть связана с сенсibilизацией пациента к белку Bet v2 (в случае сопутствующей ингаляционной аллергии у пациента) [29]. В связи с этим ассоциация позитивного ответа на данные аллергены рассматривается авторами исследования как маркер сенсibilизации пациента к профилину березы [29]. Ведущая роль аллергенов моркови и томатов как сенсibilизирующих агентов среди аллергенов овощей указывается и в работе В.К. Ballmer-Weber, где также подтверждается тесная взаимосвязь появления сенсibilизации к рассматриваемым пищевым аллергенам с развитием у пациентов ингаляционной аллергии, ассоциированной с пылью березы [30].

Анализ антительного ответа на исследуемые пищевые аллергены животного происхождения у детей с пищевой аллергией показал наибольшую значимость в первом полугодии жизни аллергенов свинины, в возрасте 6–18 мес — говядины и свинины, а для детей старше 10 лет — говядины. Тенденции, полученные нами в отношении аллергенов говядины и свинины, подтверждаются работой J. Kwon, посвященной изучению влияния различных пищевых аллергенов, в том числе животного происхождения, на развитие atopического дерматита у детей различных возрастных групп [5]. J. Kwon показал, что среди рассматриваемых аллергенов — говядина, свинина, курица — частота позитивного ответа на свинину была максимальной у детей на первом году жизни. Вместе с тем указывается значительно большее число пациентов, у которых диагностически значимым фактором развития аллергии является курица и свинина. Низкая частота позитивного ответа на аллергены курицы и индейки при *in vitro*-тестировании, полученная в нашем исследовании, может быть объяснена тем, что мясо курицы как сильный сенсibilизирующий агент давно описан в литературе, а также хорошо изучены перекрестные аллергические реакции между курицей и индейкой. В связи с этим большинство пациентов, принявших участие в нашем исследовании, а также кормящие матери в профилактических целях исключали из своего рациона продукты из куриного мяса.

Выявленные закономерности изменения антительного ответа на различные пищевые аллергены в зависимости от возраста пациентов позволили нам определить наиболее актуальные диагностические панели для рассмотренных возрастных диапазонов и таким образом

оптимизировать лабораторную диагностику. Данный подход особенно актуален для пациентов младше 3 лет, для которых невозможно выполнить кожные пробы, а также ограничен объем крови для проведения *in vitro*-тестирования. Для таких пациентов требуется проведение исследования с наиболее частыми триггерами образования IgE, а тестирование с аллергенами, значительно реже вызывающими образование IgE, целесообразно проводить в случае наличия убедительных анамнестических данных о том, что на них были аллергические реакции, или при неэффективности элиминационной диеты, назначенной с учетом результатов первого исследования. В то же время у пациентов старше 4 лет расширяется спектр значимых аллергенов, вызывающих образование специфических IgE: таким образом, диагностическая панель также требует расширения числа аллергенов.

Заключение

Спектр пищевой сенсibilизации у детей с ПА имеет возрастные отличия. Расширение с возрастом диапазона аллергенов, к которым организм сенсibilизирован, связано с введением в пищу новых аллергенов, а также с развитием перекрестных аллергических реакций. Набор пищевых продуктов, обладающих низкой аллергенной активностью, остается постоянным для детей разных возрастов. Наличие различных триггеров образования специфических IgE у детей с ПА разного возраста требуют различных диагностических подходов.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках соглашения № 14.607.21.0017 о предоставлении субсидии (уникальный идентификатор прикладных научных исследований RFMEFI60714X0017).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAA-CI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *J Allergy*. 2014;69(8):1008–1025. doi: 10.1111/all.12429.
- Макарова С.Г., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. Актуальные вопросы диагностики пищевой аллергии в педиатрической практике // Вестник РАМН. — 2015. — №1. — С. 41–46. [Makarova SG, Namazova-Baranova LS, Vishneva EA. Topical issues of food allergy diagnosis in pediatric practice. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(1):41–46. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v70i1.1230.
- Anto JM, Pinart M, Akdis M. Understanding the complexity of IgE related phenotypes from childhood to young adulthood: Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL) seminar. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(4):943–954. doi: 10.1016/j.jaci.2012.01.047.
- Bousquet J, Gern JE, Martinez FD, et al. Birth cohorts in asthma and allergic diseases: report of a NIAID/NHLBI/MeDALL joint workshop. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(6):1535–1546. doi: 10.1016/j.jaci.2014.01.018.
- Kwon J, Kim J, Cho S, et al. Characterization of food allergies in patients with atopical dermatitis. *Nutr Res Pract*. 2013;7(2):115–121. doi: 10.4162/nrp.2013.7.2.115.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(3):638–646.
- Venter C, Pereira B, Grundy J, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Immunol*. 2006;117(5):1118–1124.
- Соснина О.Б., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В. Клинические и иммунные проявления пищевой аллергии у подростков // Российский педиатрический журнал. — 2008. — №3. — С. 14–17. [Sosnina OB, Balabolkin II, Botvin'eva VV. Clinical and immune manifestations of food allergy in adolescents. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2008;3:14–17. (In Russ.)]

9. Балаболкин И.И. Пищевая аллергия у детей: современные аспекты патогенеза и подходы к терапии и профилактике // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. — 2013. — №3. — С. 36–46. [Balabolkin II. Food allergy in children: modern aspects of pathogenesis and approaches to therapy and prophylaxis. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2013;3:36–46. (In Russ.)]
10. Ito A, Ito K, Morishita M, et al. A banana allergic infant with IgE reactivity to avocado, but not to latex. *Pediatr Int*. 2006;48(3):321–323. doi: 10.1111/j.1442-200x.2006.02211.x.
11. Moreno-Ancillo A, Dominguez-Noche C, Gil-Adrados AC, et al. Allergy to banana in a 5-month old infant. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15(3):284–285. doi: 10.1111/j.1399-3038.2004.00162.x.
12. Prescott SL, King B, Strong TL. The value of perinatal immune responses in predicting allergic disease at 6 years of age. *Allergy*. 2003;58(11):1187–1194. doi: 10.1034/j.1398-9995.2003.00263.x.
13. Caruso B, Senna GE, Rizzotti P. Analysis of the positivity rate in IgE positive patients to food allergens in Verona Hospital laboratory during 2003. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2005;37(9):345–349.
14. Eriksson NE, Moller C, Werner S, et al. Self reported food hypersensitivity in Sweden, Denmark, Estonia, Lithuania, and Russia. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(1):70–79.
15. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K. Antigliadin IgE – indicator of wheat allergy in atopic dermatitis. *Allergy*. 2000;55(4):386–391. doi: 10.1034/j.1398-9995.2000.00451.x.
16. Battais F, Pineau F, Popineau Y. Food allergy to wheat: identification of immunoglobulin E and immunoglobulin G-binding proteins with sequential extracts and purified proteins from wheat flour. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(7):962–970. doi: 10.1046/j.1365-2222.2003.01592.x.
17. Sievers S, Rawel HM, Ringel KP. Wheat protein recognition pattern in tolerant and allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. doi: 10.1111/pai.12502.
18. Rasanen L, Lehto M, et al. Allergy to ingested cereals in atopic children. *Allergy*. 1994;49(10):871–876. doi: 10.1111/j.1398-9995.1994.tb00790.x.
19. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 100(4):444–451. doi: 10.1016/S0091-6749(97)70133-7.
20. Dohi M, Suko M, Sugiyama H, et al. Food-dependant exercise induced anaphylaxis; a study on 11 Japanese cases. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(1 Pt.1):34–40.
21. Varjonen E, Vainio E, Kalimo K, et al. Skin prick test and RAST responses to cereals in children with atopic dermatitis. Characterization of IgE-binding components in wheat and oats by an immunoblotting method. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:1100–1107. doi: 10.1111/j.1365-2222.1995.tb03257.x.
22. Grob M, Reindl J, Vieths S, et al. Heterogeneity of banana allergy: characterization of allergens in banana-allergic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89(5):513–516. doi: 10.1016/S1081-1206(10)62090-X.
23. Kumar R, Singh BP, Srivastava P, et al. Relevance of serum IgE estimation in allergic bronchial asthma with special reference to food allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2006;24(4):191–199.
24. Agarkhedkar SR, Bapat HB, Bapat BN. Avoidance of food allergens in childhood asthma. *Indian Pediatr*. 2005;42(4):362–366.
25. Imamura T, Kanagawa Y, Ebisawa M. A survey of patients with self-reported severe food allergies in Japan. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(3):270–274. doi: 10.1111/j.1399-3038.2007.00621.x.
26. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, et al. Detection of novel latex allergens associated with clinically relevant allergy to plant derived foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1312–1314. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.018.
27. Palomares O, Villalba M, Quirarte J, et al. 1,3-beta glucanases as candidates in latex-pollen vegetable food cross-reactivity. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(3):345–351.
28. Федорова О.С., Огородова Л.М., Солодовникова О.В. Пищевая аллергия у детей: аспекты эпидемиологии и естественного течения // *Педиатрия*. — 2009. — Т.87. — №2. — С. 120–125. [Fedorova OS, Ogorodova LM, Solodovnikova OV. Pishcheyaya allergiya u detei: aspekty epidemiologii i estestvennogo techeniya. *Pediatriya*. 2009;87(2):120–125. (In Russ.)]
29. Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy*. 2008;38(6):1033–1037. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.02980.x.
30. Ballmer-Weber BK, Hoffmann-Sommergruber K. Molecular diagnosis of fruit and vegetable allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(3):229–235. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283464c74.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сновская Марина Андреевна, врач отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** snows@inbox.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** namazova@nczd.ru

Семикина Елена Леонидовна, доктор медицинских наук, заведующая централизованной лабораторией лабораторного отдела ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** semikinaelena@yandex.ru

Макарова Светлана Геннадьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела по клиническим исследованиям в педиатрии

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** sm27@yandex.ru

Кожевникова Ольга Викторовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** fd@nczd.ru

Батьрова Анна Сергеевна, врач отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** melograno8@yandex.ru

Марушина Анастасия Александровна, врач отдела инструментальной диагностики НИИ педиатрии ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (495) 967-14-20, **e-mail:** jasnoe@mail.ru

Фундаментальные науки и фундаментальная медицина

В аналитической статье обсуждаются сложившиеся в современном мире представления о статусе и роли фундаментальных и прикладных исследований и конкретно медицинской науки для социально-экономического развития общества. Приводятся классификации и определения, используемые ЮНЕСКО и другими международными и национальными организациями разных стран, включая Российскую Федерацию, и связанные с ними концепции развития науки. Дискутируется особая роль медицинской науки, в значительной степени относящейся к категории стратегических базовых исследований, которые направлены на понимание фундаментальных основ прикладной конечной цели. Научные исследования сегодня признаются основным компонентом инноваций и ключом к развитию современного общества. Акцентируется внимание на том, что завтрашние прорывные технологии вырастают из сегодняшних инновационных идей и из достижений фундаментальных и прикладных наук, использующих эти идеи. Обосновывается важность понимания, что финансирование прикладных исследований обеспечивает материальную выгоду только в краткосрочной перспективе. В то же время устойчивые государственные инвестиции в кажущиеся нерентабельными фундаментальные исследования служат фактором, критически важным для социально-экономического развития любой страны, и целесообразны в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: фундаментальные, базовые и прикладные науки, медицинская наука, инновации, социально-экономическое развитие.

(Для цитирования): Зуева М.В. Фундаментальные науки и фундаментальная медицина. Вестник РАМН. 2016;71(1):77–83. doi: 10.15690/vramn624)

Фундаментальные науки и статус фундаментальных исследований

Необходимо отметить наличие некоей семантической путаницы, возникшей в последние десятилетия XX века и существующей по настоящее время в публикациях и даже в официальных документах, связанной с вкладыванием различного смысла в одни и те же термины, относящиеся к классификации научных исследований. Существующие во всем мире, часто односторонние и противоречивые представления о статусе и роли фундаментальных и прикладных наук нередко становятся причиной негармоничной структуры финансирования исследований. Однако сегодня в разных странах наблюдаются активные попытки изменить понимание роли базовых исследований и мотиваций адекватных государственных инвестиций в науку.

По широко принятому представлению, фундаментальные науки, называемые также «чистыми», или базовыми, — это области познания, в которых систематиче-

ские научные исследования направлены на установление и понимание фундаментальных аспектов феноменов [1]. Они служат расширению теоретических, концептуальных представлений и установлению неизвестных ранее объективно существующих закономерностей, свойств и явлений материального мира.

По определению ЮНЕСКО — специализированного учреждения Организации Объединенных Наций по вопросам образования, науки и культуры (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization, UNESCO), статус фундаментальных исследований присваивается тем разработкам, которые способствуют открытию законов природы, пониманию взаимодействий между явлениями, свойствами и объектами реальной действительности [2, 3]. В федеральном законе России от 23 августа 1996 г. за № 127-ФЗ «О науке и государственной научно-технической политике» фундаментальные исследования также определяются как «экспериментальная или теоретическая деятельность, направленная на получение новых знаний об основных закономерностях строения, функци-

M.V. Zueva

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

Fundamental Sciences and Fundamental Medicine

An analytic paper discusses current understanding of the status and the role of fundamental and applied research and specifically of medical science for the socio-economic development of society. The related concept of scientific development is presented; classification and definitions used by UNESCO and other international and national organizations of different countries including the Russian Federation are given. The unique role of medicine science that is mostly related to the category of strategic basic research and is aimed at understanding the fundamental basis of applied ultimate goal is debated. Research is now recognized as a major component of innovation and the key to the development of modern society. Attention is drawn to the fact that future breakthrough technologies grow from today's innovative ideas and achievements of fundamental and applied sciences. The fact that the funding of applied research provides tangible benefits in the short term is determined to be significant. At the same time sustainable public investment in basic research (seemed to be unprofitable) is a crucial factor for the socio-economic development of any country and a reasonable measure in the long term.

Key words: fundamental, basic and applied science, medical science, innovation, social and economic development.

(For citation): Zueva MV. Fundamental Sciences and Fundamental Medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2016;71(1):77–83. doi: 10.15690/vramn624)

онирования и развития человека, общества, окружающей природной среды» [4]. При этом базовые исследования включают все отрасли науки и техники и отличаются тем, что при их выполнении не планируются практические приложения или конкретные конечные продукты [1].

В противоположность фундаментальным наукам прикладные исследования направлены на изучение конкретной проблемы или практическое приложение полученных знаний. Несмотря на то, что в задачи фундаментальной науки не входит быстрое и обязательное практическое использование результатов исследования, в процессе решения базовых проблем закономерно открываются новые возможности и методы решения практических задач. Именно фундаментальные исследования закладывают основу для усовершенствования знаний, которые значительно позднее приводят к прикладным достижениям, иногда в результате неожиданных открытий.

Международный совет по науке (International Council for Science, ICSU) в отчете от декабря 2004 г. официально констатировал, что фундаментальная наука, инновации и развитие теснейшим образом взаимосвязаны, что обуславливает необходимость поддержки фундаментальных исследований и адекватного государственного их финансирования [5]. Сегодня общепризнано, что одни только прикладные исследования не способны обеспечить наилучшую отдачу государственных инвестиций, и долгосрочные устойчивые стратегии финансовых вложений в фундаментальную науку являются критическим фактором, лежащим в основе социально-экономического развития любой страны [6]. Именно поэтому государство, обладающее достаточным научным потенциалом и стремящееся к его развитию, непременно способствует поддержке и развитию фундаментальных исследований, несмотря на то, что они часто не являются рентабельными или становятся таковыми только по истечению времени.

В Программе фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 годы Российской Федерации [7], в частности, отмечается, что необходимость утверждения этой программы обусловлена «непрерывностью процесса развития фундаментальной науки в мире; необходимостью «...» повышения эффективности использования потенциала фундаментальной науки как стратегической составляющей развития общества и государства в целом».

Другая важная особенность «фундаментальных исследований» отмечена в формулировке, закрепленной Директивой 189 Решения Национальной Безопасности США (NSDD 189), согласно которой к фундаментальным исследованиям относятся «фундаментальные и/или прикладные исследования в области науки и техники, результаты которых свободно публикуются и распространяются в рамках научного сообщества». Чтобы быть квалифицированным как фундаментальное, исследование должно проводиться бесплатно, без каких-либо ограничений в публикациях, доступе к полученным результатам или к их распространению [8, 9]. Исследования, признанные фундаментальными, не подлежат экспортному контролю в соответствии с федеральными правилами [9]. Статус фундаментального исследования теряется, если сотрудник соглашается на любую сделку сторон, позволяющую спонсорам рассматривать и утверждать публикацию или предоставлять им доступ к контролированию проекта или его результатов. Фундаментальные исследования отличаются от частных исследований и промышленных разработок, проектирования, производства и опыта использования продукта, результаты которых обычно ограничены по частным

причинам или конкретным требованиям национальной безопасности, как это определено в § 734 [9, 10].

Хотя прикладная и базовая наука могут тесно переплетаться в научных исследованиях и разработках, прикладную науку часто называют инжинирингом, в то время как базовую — фундаментальной, или «чистой» наукой [11].

Науки разделяют также на категории — фундаментальные, специальные и прикладные. В данном аспекте термин «фундаментальные» подразумевает, что эти науки отличает характеризующий их каузальный или концептуальный приоритет. В аспекте философии науки основой основ всех других базовых наук, называемых специальными, считают фундаментальную физику, а технологии и методики разрабатываются в прикладных науках. Фундаментальная наука затрагивает базовые принципы большинства гуманитарных и естественнонаучных дисциплин, поскольку эти формы научного познания опираются на системы обобщений, но традиционно фундаментальные исследования соотносят, прежде всего, с естествознанием. Базовые науки, по общепринятому мнению, включают такие естественные, как биология, физиология, химия, геология и даже когнитивные науки.

Медицинские науки и инновационные технологии

Однако нередко из них исключают все медицинские науки, которые относятся к прикладным [11–13]. При этом общей ошибкой является смешение собственно науки и технологии и их использования для медицины [12, 14, 15]. Отмечается, что, хотя они взаимосвязаны и взаимно влияют друг на друга [16, 17], медицина, технология и наука имеют различные журналы, различные цели, культуру, методы, принципы, стандарты и знания [12, 17, 18]. Так, если комитет по Нобелевской премии, начиная с 1901 г., смешивает базовые и прикладные науки в своей ежегодной премии в области «Физиологии или Медицины», то премия старейшего в мире научного Королевского Общества Лондона противопоставляет естественные науки (физические и биологические) и прикладные, к которым относит медицинские науки [19].

Профессор департамента общественного здоровья и общей практики в университете Дублина James McCormick в своей статье «Научная медицина — факт или вымысел?» пишет, что исторически «медицина — не наука и, определенно, не искусство, поскольку первичная функция медицины — социальная». Он отмечает, что наука делает вклад в эти первично социальные функции медицины тремя путями. Во-первых, она увеличивает запас наших знаний. Во-вторых, некоторые из этих знаний могут быть применены для развития технологий, которые обладают существенным влиянием на практику и эффективность медицины. Наконец, наука предлагает медицине способ мышления. Пренебрежение наукой приводит к ятрогенному вреду и трате ресурсов [11].

José Ortega y Gasset, испанский либеральный философ первой половины XX века («философия жизни»), в 1946 г., рассуждая о миссии университета, писал: «Медицина — не наука, но профессия, практическое дело. Отсюда она представляет точку зрения иную, чем наука. Она идет в науку и берет какие-либо результаты исследований, если они представляются эффективными, но оставляет все остальное. Она отставляет в сторону все то, что характеризует науку: культивацию проблем и сомнений» [20]. Между тем сомнения и критическое мышление снижают вероятность ятрогенного вреда [11]. Таким об-

разом, без знаний, которые наука дает медицине, она по-прежнему оставалась бы на уровне медицины древних веков; и, как подчеркивает James McCormick, «без фундамента здорового скептицизма науки практическая медицина не более чем шарлатанство; «...» успешные врачи, отвергающие сомнения (наследие старых традиций), принципиально нечестны» [11].

Обычно прикладные разработки являются логическим продолжением фундаментальных исследований, по отношению к которым они носят вспомогательный характер. Однако следует отметить, что демаркационная линия между базовыми и прикладными исследованиями нечетко очерчена. В реальности они неразрывно переплетены между собой. Большинство научных исследований представляют собой гибрид новой генерации знаний и последующей их практической эксплуатации. Для медицины это переплетение выражено наиболее ярко, и используемое сегодня понятие «фундаментальная медицина» является тому подтверждением. В определенном смысле подобное словосочетание представляется обоснованным, но важно осознавать, что мы в него вкладываем, во избежание семантических недоразумений.

Сегодня стали говорить, что прикладная наука, к которой традиционно относят медицину, «порционно» использует базовую науку для разработки новых терапевтических стратегий с помощью прорывных технологий или устройств, способных изменить события или повлиять на исход заболевания [12]. Но что означает «использовать» базовую науку? Результаты базовых научных исследований, которые включают генерацию новых знаний или развитие новых теорий, не могут быть непосредственно использованы для конкретных клинических ситуаций. Следовательно, «порционные» базовые исследования, проводимые учеными в медицине и для медицины, подразумевают не простое выхватывание фрагментов общих фундаментальных знаний, но выполнение разработок с соблюдением все того же главного критерия фундаментальных наук — поиска истины. Другими словами, они остаются «базовыми», но при этом задачи научных групп ограничены решением актуальных проблем медицины и сужаются до поиска и понимания определенных закономерностей, установления фундаментальных аспектов феноменов, имеющих отношение к патогенезу, диагностике, профилактике и лечению конкретных заболеваний, обладая, однако, как и другие базовые исследования, каузальным или концептуальным приоритетом.

Организация экономической кооперации и развития (Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) определяет фундаментальные исследования как предпринимаемые главным образом для приобретения новых знаний, лежащих в основе явлений, без учета их конкретного приложения [5, 21]. Но, по мнению OECD, фундаментальные исследования должны четко отличаться от другой формы базовых исследований, так называемых стратегических исследований, которые в первую очередь направлены на понимание фундаментальных основ прикладной конечной цели. Учитывая это мнение, возможно, исследования, относящиеся к фундаментальной медицине, следует также относить к категории стратегических базовых исследований.

Национальный научно-исследовательский совет Канады подчеркивает, что фундаментальные исследования в одной дисциплине могут быть легко истолкованы как прикладные в другой сфере [21]. Действительно, основные открытия в одной области могут представлять собой практические приложения знаний, существующих в другой области; и на практике фундаментальные исследо-

вания привели к созданию многих важных приложений, которые не предполагались в то время, когда была выполнена эта работа. Два важнейших аспекта фундаментальных исследований, которые невозможно переоценить, но в которые многим политикам и инвесторам трудно поверить, состоят в том, что большинство приложений невозможно предвидеть, и что период между фундаментальным открытием и действительным его применением зачастую гораздо длиннее критериев, обычно используемых инвесторами [21].

Научные исследования являются основным компонентом инновации и ключом к развитию современного общества. Несмотря на то, что фундаментальные исследования не ориентированы на прикладное применение их результатов, многие практические и коммерческие продукты явились результатом фундаментальных исследований [22], хотя могут пройти десятилетия, пока такие приложения выйдут на рынок. Крупнейшие инновации невозможны без предварительной генерации новых знаний, основанных на успехах базовых наук; и при замедлении фундаментальных исследований неизбежно перекрываются пути для будущих инноваций [2, 6]. Именно поэтому фокусирование исключительного внимания на практических приложениях может обеспечить выгоду в краткосрочной перспективе, но игнорирование фундаментальных исследований грозит серьезными потерями в долгосрочной перспективе. Большинство экономистов сегодня признают, что помимо будущего ощутимого возврата инвестиций имеются значительные положительные социальные последствия фундаментальных исследований, укрепляющие связь между наукой и обществом [6].

Существует значительный разрыв между пониманием роли науки среди финансирующих ее организаций и среди самих ученых. С течением времени концепции о базовых и прикладных исследованиях для ученых не изменились. Однако оценка аналитиков констатирует, что государственная концепция о базовых науках во многих странах претерпела изменения, что привело к ухудшению ситуации по ее финансированию [23]. Структура программы научных исследований в Европейском сообществе усиливается национальными тенденциями в разных странах, причем в возрастающей степени связь между наукой и промышленностью форсируется третьей стороной — правительством [5, 23, 24]. Мотивации для инвестиций, которые отталкиваются от классического определения базовой науки как науки «для знаний» — слишком слабы и неубедительны для обоснования адекватного ее финансирования.

Более того, фундаментальные исследования часто критиковали как являющиеся бесполезными или даже расточительными [22]. Их образно описывают как «движимые любопытством» [21], поскольку они отражают стремление к новым знаниям и изучению неизведанного. Как таковая фундаментальная наука иногда воспринимается как ненужная роскошь, которую можно просто заменить прикладными исследованиями для непосредственного удовлетворения неотложных нужд.

В справочном документе, подготовленном в Центре исследований научно-технических стратегий Сассекского университета (Science and Technology Policy Research, SPRU; Великобритания) для Совещания в Осло по «политической востребованности и измерению фундаментальных исследований» (Workshop on Policy Relevance and Measurement of Basic Research, Oslo 29–30 October 2001) [24], констатируется, что «аргументы, основанные на определении науки, как ‘знания ради самого знания’, почти с определенностью приведут к значительному со-

крашению финансирования базовой науки». Поэтому SPRU не рекомендует использовать для обоснования финансирования науки этот аргумент, который просто подчеркивает существующее определение базовой науки и ничего не говорит о ее действительной значимости для общества.

Декларируется необходимость изменить отношение политологов к ученым и не отделять базовые исследования от прикладных исследований: «Следует расширить понимание того, что прогрессу в базовых исследованиях часто способствует необходимость решения сложных проблем, поставленных промышленностью; и, наоборот: успехам в решении важнейших практических вопросов и техническому прогрессу способствуют глубокие фундаментальные исследования. Должно резко измениться понимание путей науки и ее стратегической роли в развитии общества, его здоровья и социально-экономического благополучия» [23].

Signe Kjelstrup, профессор департамента химии факультета химии и биологии Норвежского университета науки и техники в Тронхейме, анализируя стратегию науки, подчеркивает, что сегодня градуально возрастает давление на исследовательские группы с требованием больше выдавать практических результатов. Он отмечает: «Это давление заставляет выполнять удобные исследования, отфильтровывая и отбрасывая серьезные проблемы, требующие долгосрочного изучения и решения. «...» Каждый понимает, что нельзя требовать того же от искусства, но работа в науке не очень отличается от искусства. Невозможно форсировать развитие науки каким бы то ни было способом. Это может сделать только вдохновение. Выбор особенного типа решаемых проблем, базовых или прикладных, предпочтение только одного из них приведет в долгосрочной перспективе к снижению качества. Стратегические программы без значительной степени свободы научных исследований не способны принимать в расчет механизмы науки. Проблемы без глубины дают ответы без глубины. Научная политика должна быть таковой, чтобы сохранять таланты в науке, а для этого ученые должны чувствовать свою важность и понимать, что их ценят» [23].

Многие проекты фундаментальной науки, например, в офтальмологии, направлены на лучшее понимание структуры и функции зрительной системы человека в норме и патологии с последующей трансляцией новых знаний в клиническую практику и созданием клинически полезных тестов и методов. Все это входит в задачи медицинской науки, включающей стратегические базовые исследования [5, 21].

В последние годы появился ставший популярным термин «трансляционные» исследования, который подразумевает базовые изыскания, исследовательская стратегия которых наиболее тесно ориентирована на пациента, то есть научные достижения максимально быстро конвертируются на пользу пациенту [25]. Трансляционные исследования в различных научно-исследовательских медицинских учреждениях мира составляют разную (как правило, небольшую) долю от общего объема научных исследований учреждения. Они привлекают особое внимание финансирующих структур, но вряд ли целесообразно стремиться к их доминированию в общей исследовательской стратегии. Трансляционные исследования действительно имеют колоссальное значение для медицинской науки и клинической практики. К ним главным образом относят научные проекты — промежуточные звенья от базовых исследований к фундаментальным, опосредующие ускоренную реализацию уже имеющихся

в мире достижений фундаментальных наук. Однако они эффективно работают на ближайшее будущее, но не могут заместить неопределимый вклад в будущие инновации более долгосрочных фундаментальных научных проектов, также требующих внимания и инвестиций.

С другой стороны, к трансляционным исследованиям следует относить также научные проекты с относительно коротким интервалом между новоизложенной научной теорией и практическим результатом: «инновационная идея — научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы — фундаментальные научно-исследовательские работы — прикладные научно-исследовательские работы — новая технология». По-видимому, подобные исследования будут наиболее нуждаться в финансовой и организационной государственной поддержке, которая в значительной степени зависит от понимания того, что научные открытия не поддаются планированию, и невозможно гарантировать успех научной гипотезы без ее испытаний и детального поиска истины.

Думаю, нелогичным будет ожидать появления будущих прорывных технологий, если, боясь вполне вероятных неудач, отказываться в поддержке новым, еще не проверенным идеям и гипотезам и пилотным исследованиям, которые именно сегодня наиболее в этой поддержке нуждаются. Очевидно, что завтрашние прорывные технологии вырастают из сегодняшних инновационных идей и из достижений фундаментальных и прикладных наук, использующих эти идеи.

Еще один интересный аспект освещается в недавней публикации [26], где анализируется роль фундаментальных наук в развитии прорывных изобретений в фармацевтической промышленности. Анализ показал, что инновационная деятельность в фармацевтике характеризуется высокой частотой неудач и большой стоимостью разработок. Этот факт определяет формирование такой системы управления, которая должна форсировать развитие прорывных методов диагностики и терапии [27]. С другой стороны, именно достижения фундаментальных наук и открытия новых лекарств являются важнейшим источником инноваций в фармацевтической индустрии [28, 29]. Сегодня происходит процесс постоянного усиления связи между мощностью фундаментальной науки и открытием лекарств, который сопровождается сдвигом от «случайного скрининга» соединений к методам т.н. «информированного» открытия, питаемого научным знанием [30, 31]. Сопоставив многие факты, A.D. Malva и коллеги [26] обнаружили, что прорывные изобретения наиболее вероятно создаются в тех фирмах, которые тесно следуют за достижениями фундаментальных наук. Однако возрастание объема базовых исследований в научных дисциплинах, связанных с конкретной технологической проблемой, не повышает вероятность прорывных изобретений в этой области. Авторы объясняют этот парадокс тем, что прорывные изобретения появляются в результате повышения мощности фундаментальных исследований в других (смежных) областях научных знаний и технологий, и представляют науку как своеобразную карту, в которой широко перекрываются процессы локального поиска для конкретных НИР и НИОКР, что обеспечивает более обширное применение научных знаний.

Аналогичную мысль о важности более широкой поддержки научных исследований, не ограниченной решением узкой технической задачи, развивал Джером Карле (Jerome Karle), лауреат Нобелевской премии по химии 1985 года. Обсуждая вопрос о будущем науки, технологий и общества, он отметил несколько важных моментов [32], которые ниже процитированы почти дословно:

- «1. Признавая экономические выгоды, вытекающие из разработки новых, успешных технологий, правительствами разных стран предпринимаются попытки прямых исследований, проводимых при государственной финансовой поддержке по конкретным направлениям, которые воспринимаются в качестве национальных приоритетов. Это контрастирует с общепринятым представлением о фундаментальных исследованиях как «движимых любопытством».
2. Взгляды ученых, известных экономистов, некоторых промышленных лидеров и редакционных комментариев в прославленных научных журналах дают очень убедительные свидетельства того, что правительственное управление целенаправленными исследованиями изобилует неопределенностями и подводными камнями и, хотя оно хорошо мотивировано, может нанести серьезный ущерб научной культуре. Это, конечно, противоречило бы первоначальной цели государства, так как неопровержимые факты хорошо документируют совместную эволюцию науки и общества.
3. Сильные аргументы представлены отдельными лицами и группами, которые поддерживают существующую систему государственного финансирования очень широкого (а не узконаправленного — авт.) круга научных исследований, чтобы ширина этих исследований была настолько близка к оптимальной с учетом национальных приоритетов, насколько это возможно. Никто не может предсказать с уверенностью, какие наиболее успешные изобретения и технологии появятся в будущем. Но отмечается важность правительственного участия (в этом вопросе) для обеспечения высоких доходов экономики.
4. В какой-то мере фундаментальные научные исследования вносят монументальный вклад в технологии и национальные приоритеты. Существует связь между фундаментальными исследованиями и развитием новых будущих и современных технологий».

Джером Карле выражает уверенность в том, что наука и общество будут продолжать сотрудничество в своем развитии, и характер этой эволюции будет зависеть от приоритетов финансирования, которые устанавливает правительство. По мнению Нобелевского лауреата, «общества, чьи правительства признают зависимость развития новых успешных технологий от широкой государственной поддержки фундаментальных исследований, более вероятно будут более здоровыми и экономически процветающими в будущем, чем те, которые этого не делают. Из-за непредсказуемости деталей новой науки и техники, которые будут развиваться, подробности социальной эволюции также являются непредсказуемыми».

Мне представляется также чрезвычайно важным отметить тот факт, что для осознанного развития российской медицинской науки и отечественного здравоохранения среди других важных мер, вероятно, недостаточно только стремиться плыть в фарватере признанных инновационными мировыми тенденций биомедицинских исследований. Чтобы занять достойное место в мировой медицинской науке, мало только «догонять» и держаться на уровне мировых достижений, активно используя известные прорывные технологии, уже широко разрабатываемые в других странах. Отслеживание мировых тенденций действительно необходимо, но «не отставать», по-видимому, — не та задача, которая поможет кардинально решить проблему поднятия имиджа отечественной медицинской науки. Намного важнее и перспективнее для будущего России — поддерживать собственные прорывные технологии

и инновации, приоритет которых будет принадлежать России, если ростки этих инноваций не заглохнут, но будут поддержаны и развиты с помощью государственной политики.

Необходимо отметить также, что в области фундаментальной медицины сегодня еще остается тенденция ограничивать задачи базовых исследований только изучением патогенеза, при этом она не представляется обоснованной, так же как и тенденция адресовать исследования патогенеза исключительно к молекулярно-генетическим аспектам.

Патогенез определяют как совокупность последовательных процессов, определяющих механизмы возникновения и течения болезни. Несомненно, в этом аспекте молекулярно-генетические исследования имеют первостепенное значение, и успех именно в этой области, как ожидается, будет наиболее вероятным плацдармом будущих прорывных технологий и открытий в медицине. Однако патогенез также включает в себя множество взаимосвязанных процессов, происходящих в организме (физиологические, биохимические, морфологические, иммунологические и т.д.), которые развиваются после воздействия этиологического фактора. Специфические проявления заболеваний изучаются на всех уровнях — от молекулярных, клеточных, функциональных нарушений до организма в целом, и даже на поведенческом уровне.

Изучение функциональных аспектов патогенеза глазных заболеваний, в частности, представляет одну из важнейших проблем фундаментальной офтальмологии. Современные технологии структурной и функциональной нейровизуализации и клинической электрофизиологии зрения способствуют значительному расширению наших представлений о закономерностях функционирования зрительной системы в норме, включая ее развитие и старение, которые служат базисом для понимания механизмов патологии сетчатки, зрительных путей и центров и выявления новых неинвазивных и высокочувствительных маркеров нейродегенерации [33, 34].

В конечном счете, функции мозга опосредуются взаимодействием между нервными клетками (сетевыми процессами), которые невозможно объяснить исключительно с позиций молекулярно-генетических и биохимических изменений. И проявлением таких взаимодействий, в частности, является изменение электрических свойств клеток [34], которое отражается на электрофизиологических ответах отдельных нейронов, локальных нейронных сетей, массивных нейронных ансамблей и синхронизации их активности в различных участках коры головного мозга.

Заключение

Таким образом, базисные научные исследования признаются сегодня основным компонентом инноваций и ключом к развитию современного общества. Особая роль медицинской науки состоит в понимании фундаментальных основ прикладной конечной цели. Существует тесная связь между мощностью фундаментальных исследований и развитием инновационных технологий. Плодотворность сотрудничества науки и общества, их взаимозависимая эволюция и успешность развития новых прорывных технологий будет зависеть от приоритетов финансирования, установленных государственными структурами и определяемой ими степенью государственной поддержки фундаментальных исследований. Устой-

чивые государственные инвестиции в кажущиеся нерентабельными фундаментальные исследования служат фактором, критически важным для социально-экономического развития любой страны и целесообразны в долгосрочной перспективе.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи, о которых следует сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. What is basic research? National Science Foundation (NSF). Third Annual Report [Internet]. Retrieved 2014-05-31 [cited 2016 Jan 13]. Available from: http://www.nsf.gov/pubs/1953/annualreports/ar_1953_sec6.pdf
2. International Basic Sciences Programme: Harnessing cooperation for capacity building in science and the use of scientific knowledge. IBSP: What it is, what is it does. UNESCO Natural Sciences Sector Division of Basic and Engineering Sciences. Issue 1. Paris; 2008. Available from: <http://unesdoc.unesco.org/images/0016/001627/162712e.pdf>
3. Доклад научного совета международной программы по фундаментальным наукам. Акты Генеральной Конференции 36-й сессии [интернет]. Париж; 2011 [доступ от 13.01.2016]. Доступ по ссылке: <http://unesdoc.unesco.org/images/0021/002118/211887r.pdf>. [Doklad nauchnogo soveta mezhdunarodnoy programmy po fundamental'nyim naukam. Akty General'noy Konferentsii 36-y sessii [internet]. Paris; 2011 [Access on 13.01.2016]. Available on URL: <http://unesdoc.unesco.org/images/0021/002118/211887r.pdf>. (in Russ)]
4. Федеральный закон Российской Федерации № 127-ФЗ от 23 августа 1996 г. «О науке и государственной научно-технической политике». [Federal Law of the Russian Federation № 127-FZ of 21 August 1996. «O nauke i gosudarstvennoi nauchno-tekhnicheskoi politike». (In Russ).] Доступно по ссылке: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_11507/. Ссылка активна на 13.01.2016.
5. The Value of Basic Scientific Research [Internet]. The International Council for Science Statement. ICSU. 2004 [cited 2016 Jan 13]. Available from: http://www.icsu.org/publications/icsu-position-statements/value-scientific-research/549_DD_FILE_Basic_Sciences_12-04.pdf
6. Petit JC. Why do we need fundamental research? *Eur Rev*. 2004;12(2):191–207. doi: 10.1017/s1062798704000195.
7. Распоряжение Правительства Российской Федерации № 2237-р от 3 декабря 2012 г. «Об утверждении Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг.». [Government Executive Order of the Russian Federation № 2237-r of 3 December 2012. «Ob utverzhdenii Programmy fundamental'nykh nauchnykh issledovaniy gosudarstvennykh akademii nauk na 2013–2020». (In Russ).]
8. National Security Decision Directive 189 (NSDD 189) [Internet]. National Policy on the Transfer of Scientific, Technical and Engineering Information. 1985 [cited 2016 Jan 13]. Available from: http://itlaw.wikia.com/wiki/National_Security_Decision_Directive_189
9. 15 CFR 734.8 – Information resulting from fundamental research. Legal Information Institute, Cornell University Law School [cited 2016 Jan 13]. Available from: <http://www.law.cornell.edu/cfr/text/15/734.8>.
10. Part 734 – Scope of the Export Administration Regulations. 2014 [cited 2016 Jan 13]. Available from: https://www.bis.doc.gov/index.php/forms-documents/doc_view/412-part-734-scope-of-the-export-administration-regulations.
11. McCormick J. Scientific medicine — fact or fiction? The contribution of science to medicine. *Occas Pap R Coll Gen Pract*. 2001;80:3–6.
12. Davis B. The scientist's world. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2000;64(1):1–12. doi: 10.1128/MMBR.64.1.1-12.2000.
13. Fincher R-ME, Wallach PM, Richardson WS. Basic Science Right, Not Basic Science Lite: Medical Education at a Crossroad. *J Gen Intern Med*. 2009;24(11):1255–1258. doi: 10.1007/s11606-009-1109-3.
14. Eisenberg L. Science in medicine: Too much or too little and too limited in scope? *Am J Med*. 1988;84(3 Pt. 1):483–491. doi: 10.1016/0002-9343(88)90270-7.
15. Clarke JN, Arnold S, Everest M, et al. The paradoxical reliance on allopathic medicine and positivist science among skeptical audiences. *Soc Sci Med*. 2007;64(1):164–173. doi: 10.1016/j.socscimed.2006.08.038.
16. Bayertz K, Nevers P. Biology as technology. *Clio Med*. 1998;48:108–132.
17. Pickstone JV, Worboys M. Focus: Between and beyond «Histories of science» and «Histories of medicine». *Isis*. 2011;102(1):97–101. doi: 10.1086/658658.
18. King LS. Medicine in the USA: Historical vignettes: XI: Medicine seeks to be 'scientific'. *JAMA*. 1983;249(18):2475–2479. doi: 10.1001/jama.249.18.2475.
19. Marshall T. Scientific knowledge in medicine: A new clinical epistemology? *J Eval Clin Pract*. 1997;3(2):133–138. doi: 10.1046/j.1365-2753.1997.00075.x.
20. Ortega y Gasset J. *The Mission of the University*. London: Kegan Paul; 1946.
21. dos Remedios C. *The Value of Fundamental Research*. Sydney: The University of Sydney; 2006.
22. Guimaraes F. *Research: Anyone Can Do It*. Mainz: Pedia Press; 2011. 343 p.
23. Kjelstrup S. Basic and applied research in the university — have they changed? OECD Workshop on basic research: policy relevant definitions and measurement [Internet]. Oslo; 2001 [cited 2016 Jan 13]. Available from: <http://www.oecd.org/science/sci-tech/2674543.pdf>
24. Calvert J, Martin BR. Changing conceptions of basic research? SPRU — Science and Technology Policy Research. Background Document for the Workshop on Policy Relevance and Measurement of Basic Research [Internet]. Oslo; 2001 [cited 2016 Jan 13]. Available from: <http://www.oecd.org/science/sci-tech/2674369.pdf> A Vision for Vision. NIHR Biomedical Research Centre for Ophthalmology [Internet]. Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust and UCL Institute of Ophthalmology. 2010 [cited 2016 Jan 13]. Available from: www.nihr.ac.uk/about/Pages/about_transforming_health_research_video.aspx.
25. Della Malva A, Kechtermans S, Leten B, et al. Basic science as a prescription for breakthrough inventions in the pharmaceutical industry. *J Technol Transf*. 2015;40:670–695. doi: 10.1007/s10961-014-9362-y.
26. Munos BH, Chin WW. How to Revive Breakthrough Innovation in the Pharmaceutical Industry. *Science translational medicine*. 2011;3(89):89cm16. doi: 10.1126/scitranslmed.3002273.
27. Narin F, Hamilton K, Olivastro D. The increasing linkage between US technology and public science. *Research Policy*. 1997;26:317–330. doi: 10.1016/s0048-7333(97)00013-9.
28. Cockburn I, Henderson R. Absorptive capacity, coauthoring behavior, and the organization of research in drug discovery. *J Ind Econ*. 1998;46(2):157–182. doi: 10.1111/1467-6451.00067.

29. Teece DJ, Pisano G, Shuen A. Dynamic capabilities and strategic management. *Strat Mgmt J.* 1997;18(7):509–533. doi: 10.1002/(sici)1097-0266(199708)18:7<509::aid-smj882>3.0.co;2-z.
30. Lim K. The relationship between research and innovation in the semiconductor and pharmaceutical industries (1981-1997). *Research Policy.* 2004;33:287–321. doi: 10.1016/j.respol.2003.08.001.
31. Karle J. *The Role of Science and Technology in Future Design* [Internet]. Nobel Media AB; 2014. [cited 2016 Jan 13]. Available from: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/themes/chemistry/karle/
32. Нероев В.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А. Прорывные технологии в офтальмологии: фундаментальные науки в решении проблем патологии сетчатки и зрительного нерва // *Российский офтальмологический журнал.* — 2013. — Т.6. — №2. С. 4–8. [Neroev VV, Zueva MV, Katargina LA. Breakthrough technologies in ophthalmology: fundamental sciences helping to solve the problems of retinal and optic nerve pathologies. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal.* 2013;6(2):4–8. (In Russ).]
33. Зуева М.В. Фундаментальная офтальмология: роль электрофизиологических исследований // *Вестник офтальмологии.* — 2014. — Т. 130. — №6. — С. 28–36. [Zueva MV. Fundamental ophthalmology: the role of electrophysiological studies. *Vestnik oftal'mologii.* 2013;130(6):28–36. (In Russ).]
34. Lambe EK, Aghajanian GK. *Using Basic Electrophysiology to Understand the Neurobiology of Mental Illness.* NY: Oxford University Press; 2011.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Зуева Марина Владимировна, доктор биологических наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
Адрес: 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, **тел.:** +7 (916) 576-23-59, **e-mail:** visionlab@yandex.ru

Иван Иванович Дедов



12 февраля исполнилось 75 лет со дня рождения академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Ивана Ивановича Дедова — клинициста-эндокринолога широкого профиля, руководителя кафедры и клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, главного специалиста Медицинского центра Управления делами Президента Российской Федерации, вице-президента РАН, директора Эндокринологического научного центра Минздрава России, члена комиссии по кадровым вопросам Совета при Президенте РФ по науке и образованию, Почетного президента Российской ассоциации больных сахарным диабетом, объединяющей более 3 млн человек.

И.И. Дедов родился в селе Дмитришевка Воронежской области. В 1964 г. окончил Воронежский медицинский институт. С августа 1988 по сентябрь 2013 г. занимал должность заведующего кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, с декабря 1988 г. исполняет обязанности директора Эндокринологического научного центра Минздрава России (ранее — Всесоюзный эндокринологический научный центр АМН СССР).

Иван Иванович Дедов — выдающийся ученый с мировым именем, внесший громадный научный вклад в разработку приоритетных фундаментальных направлений и инновационных проектов в области эндокринологии; ведущий клиницист, педагог, опытный организатор здравоохранения России.

Вся научная деятельность академика посвящена фундаментальным и прикладным проблемам эндокринологии, в том числе изучению нейроэндокринной системы в онто- и филогенезе, геномных и постгеномных технологий, протеомных маркеров патогенеза болезней эндокринной системы; разработке и внедрению в клиническую практику новейших высокотехнологичных методов диагностики, лечения, профилактики и реабилитации больных эндокринопатиями; разработке генных, клеточных и нанотехнологий в лечении гормонально-активных опухолей эндокринных желез, болезней гипоталамо-гипофизарной и репродуктивной систем, наследственных эндокринопатий детского возраста, проблем мужского и женского репродуктивного здоровья от рождения до мено- и андропauses; разработке и внедрению современных технологий диагностики, лечения, профилактики и реабилитации нарушений репродуктивной системы у мужчин и женщин; изучению различных форм нарушений роста и полового развития; изучению сахарного диабета (генетики, иммунологии и биохимических аспектов сахарного диабета, новейших технологий в диагностике и лечении его сосудистых осложнений); разработке принципов планирования специализированной диабетологической службы в России, а также проведению фармакоэкономических исследований.

И.И. Дедовым создан единственный в России и уникальный в мировой медицине Эндокринологический научный центр (ЭНЦ), объединяющий 6 научно-иссле-

довательских институтов: Институт диабета, Институт клинической эндокринологии, Институт детской эндокринологии, Институт репродуктивной эндокринологии, Институт персонализированной эндокринологии, Институт образовательной деятельности. Ежегодно в клиниках Центра более 60 000 россиян получают высококвалифицированную специализированную лечебную помощь.

В рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» И.И. Дедовым реализуется научно обоснованная и экономически просчитанная программа развития специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) по эндокринологии в РФ, в основу которой заложены Национальные стандарты оказания помощи больным сахарным диабетом. Эта программа позволяет тиражировать высокие медицинские технологии; объединяет первичное звено, муниципальные и региональные (межрегиональные) уровни и федеральный центр в единую систему; создает реальные условия для доступной ВМП народам России и консолидации усилий по модернизации здравоохранения.

По инициативе и при непосредственном участии И.И. Дедова разработана и с 1996 г. реализуется федеральная целевая программа «Сахарный диабет», входящая с 2002 г. в программу «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями». В соответствии с резолюциями ООН и ВОЗ, определивших сахарный диабет как опаснейший вызов мировому сообществу, в рамках программы модернизирована современная диабетологическая служба России, кардинально изменившая ситуацию в стране и позволившая России войти в первую десятку стран мира по качеству и доступности специализированной помощи многим миллионам больных диабетом. Благодаря новейшим технологиям в области диагностики, профилактики и лечения сахарного диабета и его сосудистых осложнений в РФ в целом на 52% была снижена инвалидизация и увеличена продолжительность жизни больных диабетом мужчин до 72,5, женщин — до 77,3 года.

Государственный регистр больных сахарным диабетом стал уникальной информационно-аналитической системой диабетологической службы России. Сегодня в регионах РФ функционируют более 130 диабетологических центров и диспансеров, 1850 школ по обучению больных взрослых, детей и их родителей, свыше 175 референс-отделений по лечению диабетической ретино- и нефропатии, диабетической стопы. По инициативе И.И. Дедова впервые в России разработаны мобильные лечебно-диагностические комплексы, которые позволяют оказывать доступную и высококлассную специализированную медицинскую помощь сельскому населению и жителям отдаленных регионов РФ.

К фундаментальным работам мирового уровня И.И. Дедова относятся многолетние исследования по генетике, иммуногенетике и гормонально-метаболическим маркерам сахарного диабета. Открыты гаплотипы, определяющие как индивидуальные риски, так и риски заболевания сахарным диабетом в этнических группах населения РФ. Эти уникальные данные вошли в Международный реестр иммуногенетических исследований сахарного диабета и позволили организовать в России сеть медико-генетических консультаций для прогноза и мониторинга здоровья в группах риска, что позволило рассчитать финансово-экономические, организацион-

ные и социальные составляющие для практического здравоохранения регионов РФ.

Под руководством И.И. Дедова разработаны и внедрены полные инновационные цепочки от геномных проектов до новейших технологий в области диагностики, лечения и профилактики таких социально-значимых болезней эндокринной системы, определяющих медицинскую составляющую демографической ситуации в России, как сахарный диабет, болезни репродуктивной системы и щитовидной железы, опухоли эндокринной системы.

В ФГУ «ЭНЦ» под руководством И.И. Дедова реализуется эндокринологическая составляющая национальной программы «Здоровый ребенок», в рамках которой впервые в России проводится неонатальный скрининг всех без исключения новорожденных детей на врожденный гипотиреоз (отсутствие щитовидной железы), что позволяет предотвращать аномалии физического и умственного развития, оптимизировать сроки заместительной гормональной терапии, а также создать Национальный регистр, вести мониторинг здоровья детей и их социальную адаптацию в обществе. Неонатальный скрининг на аденогенитальный синдром — самая современная геномная технология диагностики внутриутробного нарушения полового развития детей и успешного их лечения: дети вырастают здоровыми и полноценными гражданами России.

Под руководством И.И. Дедова за последние три года проведена модернизация Эндокринологического центра: открыты и успешно функционируют отделы интервенционной кардиологии и рентгеноваскулярной ангиографии, которые позволяют проводить больным диабетом стентирование коронарных артерий, аорты и сосудов ног. Эти уникальные технологии гарантируют выздоровление и ремиссию в 98% случаев у больных диабетом, ранее обреченных на инфаркты, инсульты и ампутацию ног.

В 2015 г. введен в эксплуатацию новый корпус Института детской эндокринологии, созданы и успешно функционируют новые клиничко-лабораторные подразделения ЭНЦ: отделение вспомогательных репродуктивных технологий и перинатальный центр; отделение радионуклидной диагностики и терапии; мощный лабораторно-производственный комплекс, биобанки раритетных биоматериалов; лаборатория КЛЭМП¹-технологий и персонализированной терапии сахарного диабета; отделения наследственных и орфанных заболеваний, постнатального мониторинга наследственных эндокринопатий; лаборатория предимплантационной диагностики; отдел геномных, транскриптомных, протеомных и метаболомных технологий; лаборатория нейроиммуноэндокринологии; лаборатория эпигеномики, хрономедицины и хронобиологии; отдел патоморфологии с лабораторией электронной микроскопии; лаборатория цитогенетики и эволюционной эмбриологии; отдел клинической фармакологии (группы фармакогенетики и фармэкономии).

И.И. Дедов, являясь руководителем головного Центра по проблеме «Эндокринология», главным специалистом-экспертом эндокринологом и председателем профильной комиссии по эндокринологии Министерства

здравоохранения РФ, экспертом ВОЗ по сахарному диабету, Президентом Ассоциации эндокринологов России, вносит большой вклад в развитие медицинской науки, модернизацию эндокринологической и диабетологической службы в России, подготовку высококвалифицированных кадров.

Более 30 лет И.И. Дедов ведет преподавательскую работу на кафедре эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. На базе факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ одновременно была организована кафедра детской эндокринологии с курсом диабетологии и эндокринологии. Ученый руководит подготовкой аспирантов и ординаторов. Под его руководством впервые в России внедрена специализированная программа подготовки эндокринологов для регионов РФ по принципу «от студенческой скамьи до профессорской кафедры», созданы уникальные междисциплинарные проблемные программы обучения врачей различных специальностей. Только за последние три года для регионов РФ подготовлены более 3500 врачей, 300 ординаторов, 75 аспирантов, 45 докторов и 57 кандидатов медицинских наук.

И.И. Дедов — главный редактор журналов «Вестник РАМН», «Проблемы эндокринологии», «Сахарный диабет», «Ожирение и метаболизм», «Вестник репродуктивного здоровья», «Эндокринная хирургия», «Остеопороз и остопении». Им опубликовано свыше 700 научных трудов, из них 375 за рубежом, в том числе 75 монографий, учебников и руководств (27 изданий только за последние три года). Для врачей практического здравоохранения ежегодно выходит в свет более 50 методических руководств и пособий по оказанию специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи.

Заслуги И.И. Дедова в области медицины и здравоохранения по достоинству оценены правительством РФ: ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ» (1997); он награжден орденом «Дружбы народов» (1994), медалью «В память 850-летия Москвы» (1997); является полным кавалером ордена «За заслуги перед Отечеством», лауреатом высшей награды Российской академии медицинских наук — премии и золотой медали им. Н.И. Пирогова. 27 февраля 2013 г. академику И.И. Дедову и коллективу его учеников присуждена премия Правительства Российской Федерации и присвоено звание «Лауреат премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники» за создание и внедрение в практику здравоохранения РФ системы современных технологий диагностики, лечения и профилактики сахарного диабета. 25 мая 2014 г. Председатель Российского детского фонда, академик РАО, писатель А.А. Лиханов удостоил академика И.И. Дедова почетного титула «Рыцарь детства» с вручением диплома чести, мантии и шпаги.

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют глубокоуважаемого Ивана Ивановича с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, счастья, неиссякаемой бодрости и творческой активности, новых идей, успехов в трудовой деятельности на благо науки, здравоохранения и образования.

¹ От англ. Clamp — фиксация, зажим.

Давид Георгиевич Заридзе



9 января 2016 г. исполнилось 75 лет со дня рождения Давида Георгиевича Заридзе — выдающегося российского ученого, члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, лауреата премии правительства Российской Федерации.

Д.Г. Заридзе является заместителем директора Российского онкологического научного центра

им. Н.Н. Блохина, заведующим отделом эпидемиологии и профилактики этого центра, президентом противоракового общества России, приглашенным профессором Оксфордского университета (Оксфорд, Великобритания), приглашенным ведущим научным сотрудником Международного института профилактики (Лион, Франция), научным координатором Европейской школы онкологии (European School of Oncology, ESO).

Профессор Д.Г. Заридзе внес принципиальный вклад в изучение этиологии и эпидемиологии злокачественных опухолей, а также в современную медицинскую и биологическую науку в целом. Его работы по эпидемиологии и молекулярной эпидемиологии рака — уникальны. Результаты исследований являются определяющими для улучшения демографической ситуации в нашей стране. Д.Г. Заридзе возглавлял и координировал различные научные эпидемиологические проекты, выполняемые не только в регионах страны, но и за ее пределами. Профилактические меры, основанные на результатах научных исследований Давида Георгиевича, привели к снижению заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей и других неинфекционных болезней в России.

Особенного внимания заслуживают исследования ученого в области табачного канцерогенеза. Впервые им были изучены заболеваемость и смертность от злокачественных опухолей, связанных с курением, их динамика, а также распространенность курения в нашей стране. Было выявлено, что заболеваемость и смертность от форм рака (особенно рака легкого), причиной которого является курение, значительно выше в России, чем в Западной Европе и США. Распространенность курения среди мужчин также значительно превышала таковую в западных странах.

Впервые именно Давидом Георгиевичем был проведен анализ химического состава табачного дыма сигарет и папирос, продемонстрировавший, что в табачных изделиях, реализуемых в СССР, уровни смолы и никотина в некоторых сортах превышают 30 и 1,8 мг/сиг, соответственно. Выявлена связь между уровнем смолы и заболеваемостью и смертностью от рака легкого и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Разработаны рекомендации о необходимости снижения в дыме табачных изделий концентраций смолы и никотина. На основании результатов исследований Д.Г. Заридзе Санэпиднадзором СССР в 1988 г. были приняты гигиенические нормативы по содержанию в табачном дыме смолы, а соответственно, и токсичных веществ. Эти меры привели к значительному снижению заболеваемости и

смертности от рака легкого и сохранили жизнь многим сотням тысячам россиян.

Эпидемиологические исследования, проведенные в Узбекистане, впервые показали канцерогенность местного типа «некурибельного» табака «нас». Было выявлено, что у употребляющих «нас» повышен риск развития лейкоплакий — предраковых поражений полости рта, которые регрессируют в случае отказа от вредной привычки.

Вклад Д.Г. Заридзе в борьбу против потребления табака в России трудно переоценить. Он инициировал и участвовал в разработке практически всех российских регламентов и законов по борьбе с курением. Д.Г. Заридзе является ключевой фигурой в противотабачной кампании в России. Ученый играет важную роль в продвижении знаний и научной информации по профилактике неинфекционных болезней на территории РФ.

Д.Г. Заридзе впервые в мире описал защитный эффект приема аспирина против развития рака желудка. В дальнейшем этот результат был подтвержден за рубежом. В настоящее время профилактический эффект аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов апробируется в клинических исследованиях. В результате эти препараты могут найти применение в профилактике рака толстой кишки и желудка.

Эпидемиологические исследования, проведенные на территориях, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону, выявили связь между заболеваемостью детей острым лимфобластным лейкозом и расстоянием от места испытаний. Эти исследования стали основополагающими для дальнейшего изучения влияния последствий испытания атомного оружия в Семипалатинске на здоровье населения Алтайского края, а также других прилегающих территорий.

Работы Д.Г. Заридзе внесли значительный вклад в процесс экспертной оценки канцерогенности профессиональных факторов в развитие рака и способствовали включению ряда производств в перечень опасных для человека.

В результате изучения региональных особенностей заболеваемости злокачественными опухолями и аналитических эпидемиологических исследований Д.Г. Заридзе были идентифицированы факторы риска наиболее часто встречающихся форм злокачественных опухолей. Например, изучены причины высокой заболеваемости некоторыми типами рака малочисленных народов Севера и Дальнего Востока, которая превышает среднероссийские показатели в 10–20 раз. Причиной такой сверхвысокой заболеваемости в первую очередь являются высокая распространенность курения, в том числе среди женщин, ранний возраст начала курения, питание, практически лишенное компонентов растительного происхождения, и связанный с этим недостаток потребления витаминов, а также методы заготовки и хранения пищи.

Особенно хотелось бы подчеркнуть значение популяционных исследований, проводимых Д.Г. Заридзе в Сибири (Барнаул, Бийск и Томск), по изучению причин высокой смертности и низкой продолжительности жизни населения России. Обследование огромных выборок практически здоровых людей (220 000 человек) и дальнейшее наблюдение за ними позволили заключить, что основной причиной высокой смертности среди них является чрезмерное потребление алкоголя. В частности, 59% мужчин и 26% женщин трудоспособного возраста в этой

популяции умерли от причин, связанных с алкоголем. Банк данных и банк биологического материала, созданные в рамках этого грандиозного проекта, представляют собой уникальный научный ресурс для изучения факторов окружающей среды и генетических факторов в этиологии социально значимых неинфекционных болезней (болезней сосудов и сердца, злокачественных опухолей, диабета и т.д.) и идентификации их молекулярно-генетических маркеров. Результаты, полученные Д.Г. Заридзе, а также данные о высоком потреблении алкоголя в России, привели к разработке законов, направленных на борьбу с опасной зависимостью. Принятие мер по ограничению потребления алкоголя на государственном уровне уже привело к снижению в России потребления спиртных напитков и, как можно было ожидать, к снижению смертности от этих причин. Снижение смертности в России, которое началось в 2006 г., уже сохранило жизнь нескольким сотням россиян.

Это исследование Д.Г. Заридзе имеет международное значение, так как проблема алкоголизма приобретает социальное значение и может стать причиной кризиса здоровья во многих странах. Возникает необходимость создания международной рамочной конвенции, аналогичной контролю табака. Такая программа приведет к снижению алкогольной смертности не только в России, но и в мире в целом.

Профессор Д.Г. Заридзе — член ряда международных консорциумов, в том числе международного консорциума по изучению генома злокачественных опухолей. Он является организатором и координатором российского компонента многоцентровых проектов по изучению молекулярной эпидемиологии рака. Основная цель этих исследований — разработка передовых геномных технологий, а на их основе — инновационных продуктов для профилактики, ранней диагностики и лечения злокачественных опухолей. Благодаря научным программам идентифицированы маркеры предрасположенности к развитию рака легкого, почки, верхних дыхательных и пищеварительных органов. Разработана концепция индивидуальной профилактики рака, предложены поведенче-

ские и медицинские меры предупреждения генетической предрасположенности. Выявлены наиболее часто встречающиеся и специфические для данной формы опухоли соматические генетические изменения, на основании которых создаются тест-системы для молекулярной диагностики и выбора методов лечения.

Д.Г. Заридзе разработаны рекомендации для онкологического компонента диспансеризации населения, которые освещались как в научных журналах, так и в средствах массовой информации. Эти рекомендации были учтены при пересмотре программы диспансеризации населения и, соответственно, в приказах Минздрава Российской Федерации.

Д.Г. Заридзе входит в состав редколлегий и редакционных советов многих ведущих рецензируемых научных журналов: «Вопросы онкологии», «Российский онкологический журнал», «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина», *Lancet Oncology*, *Annals of Epidemiology*, *Cancer Causes Control*, *European J. Cancer Prevention*, *Oral oncology*, *European J. Cancer*, *American J. Health Promotion*, *Experimental Oncology*, *The Breast*, *Cancer World*, *Oncology & Hematology*.

Д.Г. Заридзе — автор и соавтор ряда монографий: «Tobacco smoking: an international health hazard» (1986), «Курение и здоровье» (1989), «Cancer prevention in Europe» (1992), «Канцерогенез» (2000, 2004), «Курение или здоровье. Цифры и Факты» (2007), «Профилактика рака» (2009), «Курение — основная причина рака» (2012). Им опубликованы более 400 статей в рецензируемых отечественных и зарубежных научных журналах, включая *Nature*, *Nature Genetics*, *Lancet*. Индекс цитирования работ Д.Г. Заридзе — один из самых высоких среди российских ученых (4130 цитирований за последние 7 лет, индекс Хирша — 41).

Редколлегия журнала «Вестник РАМН», Бюро Отделения медицинских наук РАН, многочисленные ученики, друзья и коллеги сердечно поздравляют глубокоуважаемого Давида Георгиевича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, долгих лет жизни и новых творческих успехов на благо отечественной медицинской науки и здравоохранения.

Наталья Валентиновна Полунина



В феврале 2016 г. вступила в свой юбилейный год Наталья Валентиновна Полунина — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Окончив среднюю школу с медалью, Н.В. Полунина в 1963 г. поступила на 1-й курс педиатрического факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (ныне ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»). В студенческие годы Наталья Валентиновна не только успешно постигала программу обучения, но и работала в качестве медсестры в ГКБ № 40 г. Москвы (с 1966 г.), участковым педиатром, врачом-педиатром детской неотложной помощи (с 1968 по 1972 г.). Будучи студенткой, она принимала активное участие в работе студенческого кружка на кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения. В 1969 г. с отличием окончила институт, а затем продолжила обучение в ординатуре, далее в аспирантуре на кафедре социальной гигиены и организации здравоохранения 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1974 г. Н.В. Полунина успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Комплексное социально-гигиеническое исследование состояния здоровья детей первых трех лет жизни», выполненную под руководством профессора кафедры О.В. Грипиной.

Наталья Валентиновна работала методистом в Республиканском учебно-методическом кабинете Минздрава РСФСР (1974–1975 гг.), а с 1975 г. служит на кафедре общественного здоровья и здравоохранения, экономики здравоохранения РНИМУ им. Н.И. Пирогова (прежде кафедра социальной гигиены и организации здравоохранения 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова), последовательно занимая должности ассистента, доцента, профессора, заведующей кафедрой.

Творческий подход к решению всех задач и огромная трудоспособность позволили Наталье Валентиновне за короткий срок подготовить и успешно защитить диссертацию на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Состояние здоровья и образ жизни семей, воспитывающих детей в возрасте от 0 до 7 лет».

Непосредственным учителем и научным консультантом Натальи Валентиновны на кафедре был всемирно известный ученый, эрудированный педагог, выдающийся общественный деятель и прекрасный человек Юрий Павлович Лисицын — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ. Ю.П. Лисицын высоко оценил одаренность, трудолюбие, выдающиеся способности Н.В. Полуниной и как достойной преемнице передал в 2011 г. руководство кафедрой, которую она возглавляет по настоящее время.

Наталья Валентиновна, являясь высококвалифицированным педагогом, всегда с большой ответственностью относится к учебному процессу. Ее блестящие лекции с

удовольствием слушают не только учащиеся, но и главные врачи, преподаватели профильных кафедр.

Большое внимание Н.В. Полунина уделяет методической работе. Она соавтор учебников, учебно-методических и научных пособий, которые активно используются не только студентами, ординаторами и аспирантами, но и преподавателями и практическими врачами. Н.В. Полунина является одним из авторов программ по дисциплине и специальности для студентов, интернов, ординаторов, аспирантов и практических врачей, социальных работников, межкафедральных программ по преподаванию вопросов профилактики и первичной медико-санитарной помощи, охране здоровья подростков.

Сфера научных интересов Натальи Валентиновны на протяжении всех лет — изучение различных аспектов здоровья возрастано-половых, социальных и профессиональных групп населения, обусловленности здоровья; применение современных медико-организационных технологий и инновационной деятельности медицинских организаций в целях оптимизации здоровья населения; использование статистических методов при анализе состояния здоровья и оценке деятельности учреждений здравоохранения в рамках доказательной медицины.

Научные исследования, выполненные под руководством Н.В. Полуниной, внесли существенный теоретический вклад в развитие методологии комплексных социально-гигиенических и клинично-социальных исследований, в использование медицинской статистики в рамках доказательной медицины для обоснования роли различных факторов в формировании здоровья. На основании анализа заболеваемости и физического развития возрастано-половых групп детей и их родителей получен современный профиль патологии семей с детьми, выявлена динамика его изменения, определены ведущие заболевания взрослого и детского населения. Комплексное исследование основных показателей здоровья детей и их родителей дало возможность уточнить существующие критерии распределения на группы здоровья, что обеспечило дифференцированный подход к лечебно-оздоровительной работе среди населения. Это имеет не только теоретическое, но и практическое значение для здравоохранения.

Особое место в направлениях научной деятельности Н.В. Полуниной занимали изучение и оценка факторной обусловленности здоровья обследованных групп населения, что позволило не только отработать методику исследования и оценки отдельных сторон образа жизни, но и статистически обосновать их ведущую роль и рассчитать долевое участие позитивного и негативного влияния факторов образа жизни на показатели здоровья.

Наталья Валентиновна постоянно привлекает к исследовательской работе молодые кадры, и их творческая совместная работа завершается написанием научных трудов. При ее научном консультировании и руководстве подготовлено 10 докторских и 30 кандидатских диссертаций. Ее ученики в разных уголках нашей страны и даже за рубежом всегда с благодарностью вспоминают годы совместной работы.

Под руководством Н.В. Полуниной разработана концепция интерактивного оздоровления детского и взрослого населения, в которой сделан акцент на внедрение в повседневную жизнь всех членов семьи элементов здорового образа жизни и повышение уровня медицинской

активности родителей и детей. Это включает выработку определенных установок на характер питания и двигательной активности, на воспитание соответствующего отношения к вредным привычкам, на повышение медицинской грамотности и правильного медицинского поведения. Кроме того, Н.В. Полуниной разработаны статистические критерии оценки медико-социальной эффективности здорового образа жизни. Внедрение разработанной Программы интерактивного оздоровления, которая относится к ресурсосберегающим технологиям, позволяет получить весомый медико-социальный эффект, что весьма важно в условиях дефицита финансирования отрасли.

Полученные результаты находят свое отражение в опубликованных Натальей Валентиновной научных трудах, включая монографии, руководство, аналитический обзор, библиографический указатель литературы, посвященные анализу здоровья детского и взрослого населения в связи с факторами образа жизни. Итоги исследований представлены в виде докладов на международных, всероссийских и региональных съездах, конгрессах и конференциях.

Весомый научный вклад Н.В. Полуниной был достойно оценен: в 2002 г. она была избрана академиком Академии медико-технических наук (АМТН), в 2005 — членом-корреспондентом РАМН, в 2014 — членом-корреспондентом РАН.

Работу на кафедре Н.В. Полунина совмещала с деятельностью заместителя декана подготовительного отделения университета (в 1976–1982 гг.), заведующей кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Московского института медико-социальной реабилитации (1997–2007 гг.), заместителя декана педиатрического факультета (1986–1995 гг.), декана педиатрического факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова (1995–2010 гг.). Вела большую организационную работу, возглавляла Экспертный совет по специальности 040200 «Педиатрия» при Учебно-методическом объединении по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России; принимала активное участие в разработке Государственного образовательного стандарта и составлению учебных планов по специальности «Педиатрия» для студентов. При ее непосредственном участии был подготовлен и опубликован комплект учебно-методических материалов для проведения итоговой государственной аттестации выпускников по специальности «Педиатрия», включающий программу проведения экзамена, тестовые задания, перечень практических умений и набор ситуационных задач.

Большой опыт работы и талант организатора способствовали выдвижению Н.В. Полуниной на должность проректора университета по стандартизации и качеству (2010–2011 гг.). В этот период Наталья Валентиновна

успешно проводила работу по внедрению федерального образовательного стандарта, совершенствованию учебного процесса. В 2011 г. Н.В. Полунина была назначена на пост исполняющей обязанности ректора ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, который занимала в течение 2011/2012 уч. года. За этот период совершенствовалась работа всех подразделений университета, было успешно проведено лицензирование вуза, внедрены программы ФГОС на всех факультетах, активно проводилась научная работа и было подтверждено звание университета как национального исследовательского учреждения.

На протяжении всех лет Н.В. Полунина сочетает учебную, методическую и научную деятельность с общественной работой, являясь заместителем председателя Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций в ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» по специальности «Общественное здоровье и здравоохранение», членом Ученого совета университета и Ученого совета педиатрического факультета ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», членом Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций в ГОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», членом редколлегий ряда журналов, среди которых «Российский медицинский журнал», «Здравоохранение России», «Вопросы практической педиатрии», «Вопросы современной педиатрии», а также заместителем председателя Экспертной комиссии по общественному здоровью и организации здравоохранения при Координационном совете УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию в вузах России. С 2014 г. Наталья Валентиновна является заместителем председателя Экспертного совета по медико-профилактическим наукам ВАК при Министерстве образования и науки России.

Вклад Н.В. Полуниной в совершенствование педиатрической службы достойно оценен: она награждена медалью ордена «За заслуги перед Отечеством», нагрудным знаком «Отличник здравоохранения», благодарственным письмом Правительства г. Москвы за активное участие в проекте «Стань врачом вместе с ЕМИАС» и грамотами Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Особое внимание Н.В. Полунина всегда уделяла молодежи — ординаторам и интернам. Своими деловыми и человеческими качествами она снискала их любовь и уважение, отдавая им не только время, но и свою душу.

Бюро Отделения медицинских наук РАН, редакция журнала «Вестник РАМН» поздравляют Наталью Валентиновну с днем рождения и со славным юбилеем! Хотелось бы пожелать, чтобы как можно дольше Наталья Валентиновна сопутствовали доброе здоровье, благополучие, радость, счастье в семье и творческое вдохновение!

Михаил Федосович Савченков



21 февраля 2016 г. исполнилось 80 лет со дня рождения члена-корреспондента РАМН, академика РАМН Савченкова Михаила Федосовича.

Родился М.Ф. Савченков в селе Катарбей Нижнеудинского района Иркутской области. В 1960 г. окончил санитарно-гигиенический факультет Иркутского медицинского института и был направлен на работу в Ангарск — в

токсикологическую лабораторию только что организованного Института гигиены труда и профзаболеваний МЗ РСФСР. В 1964 г. переведен в филиал № 5 Института биофизики МЗ СССР, где работал в течение 18 лет заведующим лабораторией, заведующим отделом токсикологии и заместителем директора по научной работе. Кандидатская (1969) и докторская (1981) диссертации были посвящены разработке экспериментальных основ возрастной токсикологии. В течение 32 лет (1982–2014 гг.) М.Ф. Савченков руководил кафедрой общей гигиены Иркутского государственного медицинского университета. Одновременно работал проректором по научной работе (с 1985 по 1987 г.), заместителем председателя Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Академии медицинских наук по научной работе (с 1987 по 2005 г.). Исполнял обязанности директора Института эпидемиологии и микробиологии (с 2005 по 2009 г.). За эти годы М.Ф. Савченков сформировал научную школу токсикологов и гигиенистов. Им был организован Диссертационный совет, бессменным председателем которого Михаил Федосович являлся в течение 27 лет.

Основное направление работ М.Ф. Савченкова — фундаментальные и прикладные аспекты профилактической токсикологии и гигиены окружающей среды. Если проанализировать сферу научной деятельности Михаила Федосовича, то ее условно можно разделить на три части. Первая — строго токсикологическая: заключается в экспериментальном обосновании пре-

дельно допустимых концентраций новых химических веществ в различных средах и углубленном токсикологическом изучении наиболее перспективных из них. Вторая — токсиколого-гигиеническая, связанная с экспериментальным и натурным эпидемиологическим исследованием химических веществ, обладающих отдаленными специфическими эффектами (канцерогенным, эмбриотоксическим, гонадотоксическим и др.). Третья — эколого-токсикологическая (применительно к антропогенным и природным макро- и микронутриентам). Теоретическое значение этих работ заключается в дальнейшем развитии методологических основ в профилактической медицине, научном обосновании профилактики заболеваний на донологическом уровне, оценке влияния факторов риска на возникновение предпатологических реакций.

Развитие этапности исследований можно проследить при ознакомлении с монографиями М.Ф. Савченкова и его соавторов: «Профилактическая токсикология», «Экологическая токсикология», «Гигиена применения пестицидов в Сибири», «Цеолиты России», «Радон и здоровье населения», «Йод и здоровье населения Сибири», «Эколого-гигиенические и медико-социальные проблемы онкологических заболеваний» и др.

Михаил Федосович — автор 350 научных работ и 14 монографий. Им проводилась интенсивная подготовка научно-педагогических кадров (всего подготовлено 25 докторов и 50 кандидатов наук), создана научная школа гигиенистов-токсикологов.

Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный деятель науки Республики Бурятия, почетный работник госсанэпидслужбы России, заслуженный работник здравоохранения Монголии М.Ф. Савченков награжден знаком «Отличник здравоохранения» и медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», а также медалями от Министерства образования Монголии и «За полезные обществу научные труды» от Государственной Думы РФ.

Бюро Отделения медицинских наук РАН, редколлегия журнала «Вестник РАМН», многочисленные ученики, коллеги и друзья сердечно поздравляют уважаемого Михаила Федосовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, долгих лет жизни и новых творческих успехов.

АВТОРСКИЙ ДОГОВОР

Название журнала: _____

Название статьи _____

Автор(ы) _____

Кому: Издательство «ПедиатрЪ»

1. В порядке встречного предоставления в обмен на рецензирование статьи издательством «ПедиатрЪ» (и возможной публикации указанной статьи) автор предоставляет издательству «ПедиатрЪ» эксклюзивное право на полный текст статьи и все приложения к ней, указанные в пункте 2, а также дает безоговорочное согласие на следующие действия: (а) редактировать, адаптировать, публиковать, воспроизводить, распространять, отображать и хранить исследование во всех формах, форматах и на носителях, известных сейчас или разработанных в будущем (включая, без ограничений, в печатном, цифровом и электронном виде) по всему миру; (б) переводить статью на другие языки, составлять адаптации, резюме или аннотации исследования или иные производные работы, основанные на статье, и пользоваться всеми правами, изложенными в подпункте (а) выше, на такие виды работ, как переводы, обработки, сводки, выписки и производные работы; (с) давать разрешение другим структурам на какое-либо или все вышеуказанные действия; (d) давать разрешение на использование части данных статьи без ограничения (включая, но не ограничиваясь, такими данными как имя автора, название статьи, аннотация, цитата, ссылки, ключевые слова и любую дополнительную информацию в соответствии с решением издательства «ПедиатрЪ»).

2. Авторские права на интеллектуальную собственность сохраняются за автором(ами); при цитировании исследования, отрывков из него или приложений (как определено ниже) Автор(ы) признают первоисточником и ссылаются(ются) на публикацию в журнале; за Автором(ами) закрепляется(ются) только следующие неисключительные права: (а) воспроизводить статью в целом или частично в любом печатном издании (книге или диссертации), автором которых он(они) является(ются); (б) воспроизводить данные исследования в преподавательской деятельности самим или сотрудникам учреждения, где работает(ют) автор(ы); (с) размещать копию статьи, принятой в печать после рецензирования (в формате PDF, заблокированного для редактирования), на собственном веб-сайте, или в библиотеках учреждений, или в собственных архивах через шесть месяцев после опубликования в печатном или интернет-издании журнала при условии, что они так же будут ссылаться на статью на веб-сайте журнала; (d) повторно использовать таблицы и рисунки, созданные автором(ами) и содержащиеся в статье, в презентациях и других работах автора(ов).

3. Автор(ы) передают издательству «ПедиатрЪ» все авторские права на полный срок их действия с возможным увеличением срока на тех же условиях, что описаны в п. 1 настоящего Договора, на все дополнительные материалы любого формата (включая, без ограничений, изображения, видео, таблицы и/или графики), переданные автором(ами) издательству «ПедиатрЪ» в качестве приложений, но без уступки исключительных прав.

4. Издательство «ПедиатрЪ» признает, что более ранние версии статьи и/или дополнительная информация к ней, могли быть предварительно напечатаны (в соответствии с настоящим Договором, на эти материалы распространяются стандартные условия).

5. Автор(ы) гарантируют и заверяют, что (а) является(ются) единственным(и) автором(ами) и единственным(и) владельцем(ами) авторских прав на исследование и приложения, а работа и все приложения к ней, а также дополнительных сведения являются оригинальным произведением автора(ов) и не копируются (целиком или частью) с другой работы. Однако, если исследование или приложения включают материалы из других источников, автор(ы) гарантируют, что он(и) приобрели необходимые права у владельцев авторских прав на все указанные материалы и настоящим передают издательству «ПедиатрЪ» права на использование таких материалов в соответствии с положениями п. 1. Копии имеющихся разрешений на предоставление прав третьим лицам прилагаются к настоящему Договору; (б) все факты, содержащиеся в материалах и приложениях, являются верными и точными; (с) стороны (автор или работодатель), заключившие настоящий Договор, имеют неограниченные полномочия для его заключения и предоставления прав в данном документе от имени всех авторов; (d) статья или дополнительная информация не содержит непристойные, дискредитирующие, клеветнические сведения, не нарушают право на неприкосновенность частной жизни или гласность, не нарушают любые права интеллектуальной собственности (в том числе, без ограничений, авторские права, патенты, базы данных или права на товарные знаки), не нарушают права любого другого человека, личные или другие права любого физического или юридического лица, или иным образом не противоречат закону; (е) статья или дополнительная информация не содержат сведений, которые явно или опосредованно нарушают какое-либо обязательство конфиденциальности автора(ов) или какое-либо положение Договора, подписанного автором(ами) или учреждением, на базе которого проводилось исследование.

6. Автор(ы) предоставляют издательству «ПедиатрЪ» право предпринимать самостоятельно от имени автора(ов) меры в отношении третьей стороны, предполагая, что были нарушены или могут быть нарушены авторские права на статью и приложения к ней, включая, но не ограничиваясь, инициирование судебного разбирательства.

7. Автор(ы) настоящим отказывается от любых неимущественных прав (или соглашается(ются) не заявлять о них, если такой отказ не возможен по закону), которые могут сейчас или в будущем возникнуть в отношении исследования.

8. Автор(ы) должны в полной мере сотрудничать с издательством «ПедиатрЪ» при возникновении любых юридических действий, которые могут возникнуть в результате публикации исследования и/или дополнительных сведений, и автор(ы) должен предоставить издательству «ПедиатрЪ» в кратчайшие сроки доступ к соответствующим учетным записям и имеющим отношение к статье документам в пределах полномочий и возможностей автора(ов).

9. Если в публикации статьи будет отказано, все права, согласно настоящему Договору, возвращаются автору(ам).

10. Положения настоящего Договора должны регулироваться и толковаться в соответствии с законами Российской Федерации. Стороны безоговорочно соглашаются с тем, что суды Российской Федерации обладают исключительной юрисдикцией по урегулированию любого спора или претензии, которые возникают в связи с настоящим Договором. Подписано от имени автора(ов):

ФИО: _____

ДАТА: _____

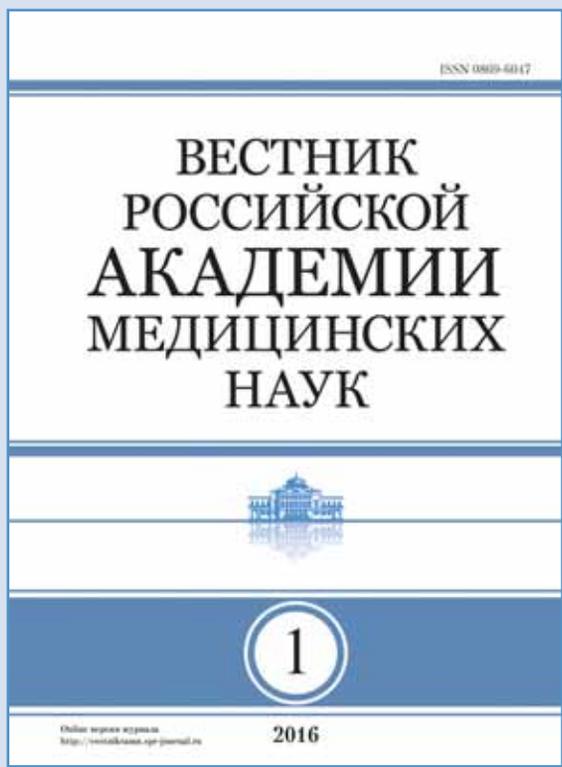
Контактная информация: _____

Содержит ли статья и/или приложения к ней материалы из других источников, права на которые принадлежат третьей стороне (включая ранее опубликованные изображения/рисунки/схемы) ____ ДА ____ НЕТ (если да, убедитесь, что разрешение на использование указанных материалов приложено к данной форме).

ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



**Союз
педиатров
России**



Научно-практический рецензируемый журнал «Вестник Российской академии медицинских наук» — авторитетное научное издание, издаётся с 1946 года.

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершённых клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, PubMed, РИНЦ.

Подписка через Агентство «Роспечать»

Подписной индекс 71488

Оплата по квитанции через отделения Почты России.

Льготная редакционная подписка

Подписаться можно с любого номера — на полугодие или год.

Стоимость:

– полгода (3 номера) — 2 250 руб.,

– год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платёжную систему Яндекс.Деньги.

Электронная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

– полгода (3 номера) — 2 000 руб.,

– год (6 номеров) — 4 000 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платёжную систему Яндекс.Деньги.



По всем возникающим вопросам обращаться
по тел. +7 (499) 132-72-04 или по электронной почте sales@nczd.ru
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62.
Телефон/факс: +7 (499) 132-72-04