

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ «КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА»** – научный междисциплинарный рецензируемый журнал Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства».

**УЧРЕДИТЕЛЬ** – Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства».

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР** – главный врач ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России» доктор медицинских наук профессор Я. А. Накаитис.

**ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ** – руководитель ФМБА России доктор медицинских наук профессор В. В. Уйба.

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ** – директор ФГУ «НИИДИ ФМБА России» академик РАН доктор медицинских наук профессор Ю. В. Лобзин.

**ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА, НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР** – заместитель главного врача ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России» по диагностическим службам доктор медицинских наук профессор С. В. Кузнецов.

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:** доктор медицинских наук профессор С. С. Алексанин; доктор медицинских наук профессор, академик РАМН С. Ф. Багненко; доктор медицинских наук профессор А. В. Иванченко; доктор биологических наук профессор, член-корреспондент РАМН С. А. Кетлинский; доктор медицинских наук профессор В. Р. Рем-

бовский; доктор психологических наук профессор М. М. Решетников; доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАМН В. О. Самойлов; доктор медицинских наук профессор А. С. Симбирцев; доктор медицинских наук профессор Р. М. Тихилов; доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАМН В. Х. Хавинсон; доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАМН Г. Г. Хубулава; доктор медицинских наук профессор В. Н. Цыган; доктор медицинских наук профессор, член-корреспондент РАМН Ю. К. Янов.

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:** доктор медицинских наук В. П. Акимов; доктор медицинских наук профессор В. И. Бабияк; доктор медицинских наук профессор В. Ф. Беженарь; доктор медицинских наук Е. Ю. Бонитенко; доктор медицинских наук Н. П. Ванчакова; доктор медицинских наук В. Н. Горбачев; доктор медицинских наук профессор А. И. Горелов; доктор медицинских наук профессор С. И. Горелов; доктор медицинских наук профессор В. С. Гуревич; доктор медицинских наук А. В. Дячук; доктор медицинских наук А. П. Ельчанинов; доктор медицинских наук профессор А. М. Иванов; доктор медицинских наук В. А. Кашченко; доктор медицинских наук С. О. Мазуренко; доктор медицинских наук А. В. Малашенко; доктор медицинских наук профессор Ю. А. Митин; доктор медицинских наук Р. В. Орлова; доктор медицинских наук А. А. Пайвин; доктор медицинских наук профессор В. Л. Пастушенко; доктор медицинских наук профессор В. П. Петров; доктор медицинских наук В. Г. Пищик; доктор медицинских наук профессор А. С. Радилов; доктор медицинских наук профессор В. А. Ратников; доктор медицинских наук профессор В. К. Рыжков; доктор медицинских наук профессор А. Е. Сасыкин; доктор медицинских наук профессор Н. Ю. Семиголовский; доктор медицинских наук Л. А. Строкова; доктор медицинских наук профессор Ю. С. Титков; доктор медицинских наук Ю. С. Турлаков; доктор медицинских наук профессор В. Л. Филиппов; доктор медицинских наук профессор С. Б. Шустов.

**THEORETICAL AND PRACTICAL JOURNAL OF FEDERAL MEDICAL  
AND BIOLOGICAL AGENCY «THE HOSPITAL»**

**FOUNDER** – Sokolov' Hospital of FMBA Russia.

**EDITOR-IN-CHIEF** – Chief Physician of Sokolov' Hospital of FMBA Russia, Honored Doctor of Russia, Dr. Med. Sci. Prof. Ja. A. Nakatis.

**CHIEF SCIENTIFIC ADVISER** – Head of FMBA of Russia, Dr. Med. Sci. Prof. V. V. Uyba.

**CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD** – Director of FGU «NIIDI of FMBA Russia», Honored Scientist of Russia, Academician of RAMS, Dr. Med. Sci. Prof. Ju. V. Lobzin.

**CHAIRMAN OF THE EDITORIAL COUNCIL, SCIENTIFIC EDITOR** – Deputy Chief Physician of Sokolov Hospital of FMBA of Russia, Chief of Diagnostic Services, Dr. Med. Sci. Prof. S.V. Kuznetsov.

**EDITORIAL BOARD:** Dr. Med. Sci. Prof. S. S. Aleksanin; Dr. Med. Sci. Prof., Academician of RAMS S. F. Bagnenko; Dr. Med. Sci. Prof. A. V. Ivanchenko; Dr. Biol. Sci. Prof., Corresponding Member of RAMS S. A. Ketlinski; Dr. Med. Sci. Prof. V. R. Rembovski; Dr. Psych. Sci. Prof.

M. M. Reshetnikov; Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member of RAMS V. O. Samoylov; Dr. Med. Sci. Prof. A. S. Simbirtsev; Dr. Med. Sci. Prof. R. M. Tihilov; Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member of RAMS V. H. Havinson; Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member of RAMS G. G. Hubulava; Dr. Med. Sci. Prof. V. N. Tcygan; Dr. Med. Sci. Prof., Corresponding Member of RAMS Yu. K. Yanov.

**EDITORIAL ADVICE:** Dr. Med. Sci. V. P. Akimov; Dr. Med. Sci. Prof. V. I. Babiyak; Dr. Med. Sci. Prof. F. V. Bezhenar; Dr. Med. Sci. E. Yu. Bonitenko; Dr. Med. Sci. N. P. Vanchakova; Dr. Med. Sci. V. N. Gorbachev; Dr. Med. Sci. Prof. A. I. Gorelov; Dr. Med. Sci. Prof. S. I. Gorelov; Dr. Med. Sci. Prof. V. S. Gurevich; Dr. Med. Sci. A. V. Dyachuk; Dr. Med. Sci. A. P. Elchaninov; Dr. Med. Sci. Prof. A. M. Ivanov; Dr. Med. Sci. V. A. Kashchenko; Dr. Med. Sci. S. O. Mazurenko; Dr. Med. Sci. A. V. Malashenko; Dr. Med. Sci. Prof. Yu. A. Mitin; Dr. Med. Sci. R. V. Orlova; Dr. Med. Sci. A. A. Payvin; Dr. Med. Sci. Prof. V. L. Pastushenkov; Dr. Med. Sci. Prof. V. P. Petrov; Dr. Med. Sci. V. G. Pishik; Dr. Med. Sci. Prof. A. S. Radilov; Dr. Med. Sci. Prof. V. A. Ratnikov; Dr. Med. Sci. Prof. V. K. Ryzhkov; Dr. Med. Sci. Prof. A. E. Sasyukin; Dr. Med. Sci. Prof. N. Yu. Semigolovski; Dr. Med. Sci. L. A. Strokova; Dr. Med. Sci. Prof. Yu. S. Titkov; Dr. Med. Sci. Yu. S. Turlakov; Dr. Med. Sci. V. L. Filippov; Dr. Med. Sci. Prof. S. B. Shustov.

Журнал «Клиническая больница» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-46491 от 9 сентября 2011 г. Издается ежеквартально. Тираж 200 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства».

Адрес редакции: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Федорец В. Н., Абрамов Е. А.,  
Бартош-Зеленая С. Ю., Найден Т. В.**  
ОЦЕНКА ЭКСТРА- И ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ  
У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ  
СИНДРОМОМ ..... 3

**Семиголовский Н. Ю., Сапегин А. А.,  
Семиголовский С. Н., Дрыгин А. Н.**  
ПРОБЛЕМА ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ  
ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ  
СТАЦИОНАРЕ ..... 9

КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ

**Тимчук Л. Э., Янов Ю. К., Корниенко Е. А.,  
Ботина А. В., Барановский А. Ю.,  
Дворянчиков В. В., Маркова Е. А., Мироненко А. Н.**  
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ  
ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНОСИТИС ЛАКТАЗА  
РЕЛЕВАНТНОЙ ЭТИОЛОГИИ ..... 16

**Уразгильдеева С. А., Шатилина Л. В.,  
Скоробогатова Ю. В., Мнускина М. М.,  
Макарова И. Н., Дрыгин А. Н., Гуревич В. С.**  
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ, АНТИОКСИДАНТНЫЙ  
И ИММУНОМОДУЛЯТОРНЫЙ ЭФФЕКТ  
АТОРВАСТАТИНА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ ..... 21

**Драчёв И. С., Турлаков Ю. С., Быков В. Н.,  
Краев С. Ю.**  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ РАДИОЗАЩИТНАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАФТИЗИНА ПРИ ЕГО  
ИНГАЛЯЦИОННОМ И ИНТРАТРАХЕАЛЬНОМ  
ВВЕДЕНИИ ..... 25

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Горелов С. И., Щербакровский Е. З.,  
Дячук А. В., Шулико Л. А.**  
ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА  
С ФОТОДИТАЗИНОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ  
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ  
..... 31

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

**Скульский С. К., Ратников В. А., Марченко Н. В.,  
Строкова Л. А., Енькина Т. Н.**  
КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФОМЫ  
ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ..... 34

## ЛЕКЦИИ

**Цыган В. Н., Иванов А. М., Бубнов В. А.,  
Цыган Н. В.**  
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ  
АПОПТОЗА ..... 41

**В. М. Василец, А. Ю. Рахманин, М. М. Ефимова**  
ПАМЯТЬ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ ИСТОРИЧЕСКОГО  
РАЗВИТИЯ ..... 49

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ..... 36  
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ..... 38

## CLINICAL STUDIES

**Fedoretc V. N., Abramov E. A.,  
Bartosh-Zelenaya S. Yu., Naiden T. V.**  
EVALUATION OF EXTRA- AND INTRACRANIAL  
ARTERIES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY  
SYNDROME ..... 3

**Semigolovski N. Yu., Sapegin A. A.,  
Semigolovski S. N., Drygin A. N.**  
PROBLEM OF HEPARIN-INDUCED  
THROMBOCYTOPENIA IN MULTIDISCIPLINARY  
HOSPITAL ..... 9

CLINICAL AND EXPERIMENTAL  
STUDIES

**Timchuk L. I., Yanov Yu. K., Kornienko E. A.,  
Botina A. V., Baranowski A. Yu., Dvoryanchikov V. V.,  
Markova E. A., Mironenko A. N.**  
RESULTS OF EXAMINATION OF PATIENTS  
POLYPOSIS RHINOSINUSITIS LACTASE-RELEVANT  
ETIOLOGY ..... 16

**Urazgildeeva S. A., Shatilina L. V.,  
Skorobogatova Yu. V., Mnuskina M. M.,  
Makarova I. N., Drygin A. N., Gurevich V. S.**  
LIPID-LOWERING, ANTIOXIDANT AND  
AN IMMUNOMODULATORY EFFECT  
OF ATORVASTATIN IN POSTMENOPAUSE ..... 21

**Drachov I. S., Turlakov Yu. S., Bykov V. N.,  
Kraev S. Yu.**  
RADIOPROTECTIVE EFFICACY OF  
INTRAPERITONEAL, INHALATION OR  
INTRATRACHEAL ADMINISTRATION  
OF NAPHTHIZIN ..... 25

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS  
AND TREATMENT

**Gorelov S. I., Shcherbakovski E. Z.,  
Dyachuk A. V., Shuliko L. A.**  
PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS WITH PHOTODITAZIN  
OF THE PATIENTS WITH BLADDER CANCER  
AND CERVICAL DYSPLASIA ..... 31

## SCIENTIFIC REVIEWS

**Skulskiy S. K., Ratnikov V. A., Marchenko N. V.,  
Strokova L. A., Enkina T. N.**  
COMPLEX RADIOLOGICAL DIAGNOSTICS  
COLON'S LYMPHOMA ..... 34

## LECTURES

**Tsygan V. N., Ivanov A. M., Bubnov V. A.,  
Tsygan N. V.**  
METHODOLOGICAL PRINCIPLES OF APOPTOSIS  
RESEARCH ..... 41

**Vasiletc V. M., Rakhmanin A. U., Efimova M. M.**  
MEMORY AS A COMPONENT OF THE HISTORICAL  
DEVELOPMENT ..... 49

УДК 616.13-004.6-073

## ОЦЕНКА ЭКСТРА- И ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

В. Н. Федорец<sup>3,4</sup>, Е. А. Абрамов<sup>2</sup>, С. Ю. Бартош-Зеленая<sup>1</sup>, Т. В. Найден<sup>1</sup><sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ<sup>2</sup> ГБУЗ «Холмская ЦРБ», Сахалинская область<sup>3</sup> ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»<sup>4</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМНV. N. Fedoretz<sup>3,4</sup>, E. A. Abramov<sup>2</sup>, S. Yu. Bartosh-Zelenaya<sup>1</sup>, T. V. Naiden<sup>1</sup>

### EVALUATION OF EXTRA- AND INTRACRANIAL ARTERIES IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

<sup>1</sup> Mechnikov' Northwest State Medical University<sup>2</sup> Kholmsk Regional Hospital, Sakhalin area<sup>3</sup> Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency<sup>4</sup> Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Northwestern department of RAMS

**РЕФЕРАТ.** В статье обсуждается проблема сочетанного атеросклеротического поражения артерий коронарного и церебрального бассейнов, частота встречаемости которых, по данным разных авторов, составляет 25–87%. Больные с острым коронарным синдромом перед коронарографическим исследованием и хирургической реваскуляризацией имеют высокий риск осложнений, в первую очередь связанных с нарушением церебрального кровообращения. В настоящее время среди методов исследования экстра- и интракраниальных артерий ведущее место занимает дуплексное сканирование с цветовым картированием кровотока. Рассматриваются возможности метода в выявлении как структурных, так и функциональных изменений артерий головного мозга у больных с острым коронарным синдромом. Представлены результаты оценки коллатерального резерва, а также цереброваскулярной реактивности в условиях сочетанной патологии сосудистого русла.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый коронарный синдром, экстра- и интракраниальные артерии, атеросклеротический стеноз, патологическая извитость, резервы мозгового кровообращения, дуплексное сканирование.

**Введение.** По данным различных исследований, сочетанное поражение коронарных артерий и магистральных сосудов шеи встречается в 25–87% случаев [2, 3, 7, 10]. У 16% больных ишемической болезнью сердца (ИБС) выявляются гемодинамически значимые стенозы экстракраниальных артерий [11]. Комбинация поражения сосудов коронарного русла и магистральных артерий шеи сопряжена с повышением смертности как от инфаркта миокарда, так и от острого нарушения мозгового кровообращения [4, 15]. Патологическая извитость брахиоцефальных артерий выявляется в 5–7% случаев среди взрослого населения и занимает второе место среди причин, обуславливающих развитие хронической ишемии

**SUMMARY.** The present article discusses the problem of combined atherosclerotic lesion of coronary and cerebral arteries, which has an incidence about 25–87%. In patients with acute coronary syndrome, being at risk of possible complications of coronary angiography and surgical revascularization, the evaluation of cerebral blood flow is important. Currently, among all techniques of investigation of extra- and intracranial arteries duplex scanning with color flow mapping is the leading method. We review possibilities of the method in detecting both structural and functional changes in cerebral arteries in patients with acute coronary syndrome, also the results of the evaluation of collateral reserve and cerebrovascular reactivity.

**KEY WORDS:** acute coronary syndrome, extra- and intracranial arteries, atherosclerotic stenosis, kinking, reserve of cerebral circulation, duplex scanning.

мозга [13, 18]. Известно, что патологическая извитость сосудов может длительное время протекать бессимптомно, но при определенных условиях способствует возникновению транзиторных нарушений мозгового кровообращения [9]. Важным обстоятельством в развитии транзиторных ишемических атак и ишемических инсультов является не столько степень стенозирования сосуда, сколько структурная характеристика и форма атеросклеротических бляшек (АСБ). При сопоставлении данных цветового дуплексного сканирования с результатами морфологических исследований при нарушениях мозгового кровообращения было установлено, что наиболее эмболоопасными являются эхонегативные («мягкие») и гетерогенные АСБ [8].

В настоящее время ведущее диагностическое значение в оценке состояния экстра- и интракраниального сосудистого русла занимает ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов с цветным доплеровским картированием. Несмотря на наличие некоторых ограничений в визуализации экстра- и интракраниальных артерий, методика дуплексного сканирования имеет ряд важных преимуществ перед другими методами диагностики. К ним относятся неинвазивность метода, возможность оценки кровотока в покое и при проведении функциональных нагрузочных проб, исследования в динамике, а также получение сведений о состоянии интракраниального сосудистого резерва.

**Цель исследования.** Изучить состояние экстра- и интракраниальных артерий у больных с острым коронарным синдромом методом дуплексного сканирования перед коронарографическим исследованием и планируемым оперативным вмешательством.

**Материалы и методы исследования.** В исследование было включено 208 пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Среди них острый инфаркт миокарда (ОИМ) развился у 121 пациента (средний возраст пациентов –  $56 \pm 2,7$  года), нестабильная стенокардия (НС) была диагностирована у 87 пациентов (средний возраст пациентов –  $52 \pm 2,8$  года). Продолжительность анамнеза ИБС варьировала от нескольких дней до 18 лет и составляла в среднем  $13 \pm 1,7$  года. Средний возраст мужчин и женщин, включенных в исследование, достоверно не различался ( $53,9 \pm 1,6$  и  $56,2 \pm 0,9$  года соответственно,  $p = 0,78$ ). Гипертоническую болезнь II–III стадии имели 85% обследованных. Статистически значимых различий средних значений индекса массы тела у мужчин и женщин с ожирением выявлено не было ( $31,4 \pm 0,6$  и  $32,1 \pm 0,5$  кг/м<sup>2</sup> соответственно,  $p = 0,93$ ). Отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям имели 80% пациентов. К категории курящих относили лиц, выкуривающих более одной сигареты в сутки, при этом курение в анамнезе констатировано у 44% обследованных. Сахарный диабет 2-го типа имели 15% пациентов. Преходящие нарушения мозгового кровообращения в прошлом имели место у 25% обследованных, хроническая ишемия мозга отмечалась у 19%, дегенеративно-дистрофические изменения в шейном отделе позвоночника регистрировались у 35% пациентов. Атерогенная дислипидемия различной степени выраженности была диагностирована у 95% больных.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий проводилось двумя независимыми исследователями на ультразвуковых сканерах Acuson X-300 (США) и Vivid 7 Pro (США), оснащенных функцией цветового и энергетического картирования кровотока и электронным линейным

датчиком с частотой 7,5 МГц, а также конвексным датчиком 3,0–5,0 МГц. Исследование выполнялось по стандартной методике в В-режиме, режиме энергетического и цветового доплеровского картирования со спектральным анализом кровотока. Сужение просвета определяется в области устья внутренней сонной артерии (ВСА) за счет неоднородной пролонгированной АСБ на передней и задней стенках сосуда. Степень стенозирования рассчитана как разность диаметров неизмененного и остаточного просвета ВСА и выражена в процентах.

Были обследованы общая сонная артерия (ОСА), внутренняя сонная артерия (ВСА) и наружная сонная артерия (НСА) в экстракраниальных сегментах. Проводилась оценка: анатомии сонных артерий, состояния просвета, количественных и качественных показателей кровотока по данным спектрального анализа кривой доплеровского сдвига частот; наличия, количества, локализации и структурных характеристик атеросклеротических бляшек в ОСА, ее бифуркации, внутренней и наружной сонных артериях – на участках, доступных визуализации. В продольном сечении на задней, удаленной от датчика стенке сосуда, измеряли толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) на уровне бифуркации ОСА, на расстоянии, соответственно, 1 и 2 см от нее в проксимальном направлении. Значение ТИМ рассчитывалось как расстояние между двумя линиями раздела сред: от границы раздела между внутренней выстилкой сосуда (интимой) и просветом сосуда до границы между медией и адвентицией артерии [17]. При наличии бляшки в зоне измерений оценка ТИМ производилась на участке, ближайшем к целевому сегменту и свободном от бляшки.

Скрининг на наличие бляшек выполнялся в экстракраниальных сегментах сонных артерий (общей сонной, внутренней и наружной сонной, в области бифуркации ОСА). При обнаружении в ходе исследования локального утолщения стенки артерии, превышающего на 50% и более толщину прилежащего неизмененного интимамедиального комплекса, выступающего в просвет сосуда и отличающегося по структуре от неизмененной стенки артерии, и (или) увеличения ТИМ более 1,5 мм, констатировали наличие АСБ [2].

Степень нарушения проходимости просвета артерий при наличии АСБ оценивалась в В-режиме по диаметру и площади стенозирования в зоне максимального сужения, а также с помощью оценки градиента локальной скорости кровотока в зоне стеноза или извитости, что принималось во внимание при интерпретации результатов исследования.

Регистрировали наличие гипоплазии, патологической деформации и извитости экстракраниальных сосудов. Определялись внутрисосудные ди-

аметры ОСА, ВСА, НСА, позвоночных артерий (ПА) в сегментах V<sub>1</sub> и V<sub>2</sub>, а также сопряженная с диаметром асимметрия колебаний скоростных характеристик кровотока. Асимметрия скорости кровотока более 30% считалась отличной от нормы.

При выявлении у пациентов выраженных стенозов сонных артерий, а также наличия в анамнезе транзиторной ишемии головного мозга осуществлялось транскраниальное дуплексное сканирование сосудов секторальным датчиком в частотном диапазоне 1,7–3,5 МГц с использованием трансстемпорального доступа. Проводилась оценка скоростных показателей кровотока по средней, передней, задней мозговой и основной артериям.

Для оценки цереброваскулярной реактивности (ЦВР) применяли пробы с гипер- и гипокпапнической нагрузкой, а также тест с компрессией ОСА и последующей оценкой изменения пиковой систолической скорости в средней мозговой артерии.

В целях подтверждения диагноза ОКС у всех пациентов определялись биохимические маркеры некроза миокарда (тропонины I и T, МВ-КФК).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0 с применением параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения данных. Показатели представлены в виде M±SD. При систематизации и статистической обработке данных различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и обсуждение.**

Толщина комплекса интима-медиа правой и левой общих сонных артерий была определена у 208 пациентов с острым коронарным синдромом. Средние значения ТИМ правой и левой ОСА у больных с ОИМ и НС достоверно не различались и составили: 1,31±0,02 и 1,25±0,02 мм у больных с ОИМ, 1,25±0,02 и 1,23±0,01 мм у пациентов с НС. Не было выявлено достоверных различий толщины комплекса интима-медиа ОСА в группах мужчин

и женщин (1,24±0,02 и 1,27±0,01 соответственно,  $p = 0,64$ ).

Варианты атеросклеротических изменений экстракраниальных артерий у больных с ОКС приведены в таблице 1.

Атеросклеротическое поражение общих сонных артерий со стенозированием просвета сосуда менее 30% было выявлено у 22,4% больных с ОИМ и у 38,1% лиц с НС. Стенозирование ОСА в пределах 30–49% определялось у 59,3% больных с ОИМ и у 54,8% пациентов с НС. Сужение просвета сосуда в пределах 50–69% диагностировано у 18,3% больных с ОИМ и у 7,1% пациентов с НС.

Стенотическое поражение ВСА до 30% выявлялось в 49,5% случаев у пациентов с ОИМ и в 38,1% случаев у больных с НС. Атеросклеротические бляшки в устье ВСА, стенозирующие просвет сосуда от 30 до 49%, были обнаружены у 46,8% больных с ОИМ и у 33,2% больных с НС. Стенозирование ВСА в пределах 50–69% выявлено у 12,4% пациентов с ОИМ и у 3,8% больных с НС.

Атеросклеротическое поражение в брахиоцефальном стволе (БЦС) и в правой подключичной артерии (ПКА) было констатировано у 21,2% больных с ОИМ и у 14,3% пациентов с НС.

Умеренно выраженная S- и C-образная извитость хода сонных артерий (под углом 45–89°) с одной стороны визуализировалась у 46% пациентов с ОИМ и у 37% больных с НС. S-образная извитость сонных артерий под углом 45–89° с обеих сторон была обнаружена у 31% пациентов с ОИМ и у 18% пациентов с НС. Петлеобразная извитость ВСА под углом 90–120° была выявлена у 28,5% больных с ОИМ и у 16,3% больных с НС.

Умеренно выраженная C- и S-образная извитость хода ПА в первом сегменте визуализировалась в 17% случаев больных с ОИМ и в 10% – с НС, чаще среди женщин (66%). У 5 больных с ОИМ (4%) и 3 пациентов с НС (3%) обнаружена петлеобразная извитость в первом сегменте правой ПА.

Таблица 1

**Атеросклеротические изменения экстракраниальных артерий у больных с острым коронарным синдромом**

Артерия	Степень стенозирования, %	Количество больных с ОИМ, %	Количество больных с НС, %	Статистическая значимость $p^*$
ОСА	До 30	22,4	38,1	нз
	30–49	59,3	54,8	нз
	50–69	18,3	7,1	0,04
ВСА	До 30	49,5	38,1	нз
	30–49	46,8	33,2	0,04
	50–69	12,4	3,8	0,02
ПКА и БЦС	–	21,2	14,3	0,03

\* Различия при значении  $p > 0,05$  считались статистически незначимыми (нз).

Дисто́пия входа правой ПА в костный канал шейного отдела позвоночника была обнаружена у 15% больных с ОИМ и у 10% с НС, а одновременно левой и правой ПА – у 6% больных с ОИМ. Гипоплазия ПА была выявлена у 9,1% больных с ОИМ и у 8,7% – с НС.

Данные о частоте встречаемости тех или иных деформаций в сонных и позвоночных артериях у пациентов с различными вариантами ОКС представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 следует, что деформации БЦА чаще регистрировались у больных, перенесших ОИМ. Большинство пациентов с извитыми экстракраниальными артериями (84%) в анамнезе имели гипертоническую болезнь, что согласуется с данными других исследователей, показавших, что у 16–26% пациентов с ИБС и артериальной гипертензией имеет место наличие извитостей в сонных и позвоночных артериях [5]. Причина деформации артерий чаще всего является врожденной, но в то же время, по мнению других авторов [2, 13], удлинение экстракраниальных сосудов с последующим формированием изгибов нередко развивается у больных с артериальной гипертензией. Одним из наиболее характерных проявлений гипертонической полимакроангиопатии служат деформации сосудов в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий. Сосудистые деформации отражают не только компенсаторные, но и морфологические изменения, которые, в свою очередь, приводят к изменению гемодинамики. Деформации в бассейне сонных и подключичных артерий у больных гипертонической болезнью на-

блюдались чаще, чем в позвоночных (42% против 27%,  $p = 0,032$ ). Это обусловлено более выраженной гемодинамической нагрузкой, связанной с повышением внутрипросветного давления и увеличением объемного кровотока в бассейне сонных артерий [6]. Необходимо отметить, что в области деформаций у всех обследованных больных ОКС определялись локальные гемодинамические нарушения, сопровождавшиеся изменением скоростных и спектральных характеристик кровотока той или иной степени, в виде деформации огибающей доплеровского спектра, отсутствия или малой выраженности спектрального окна, изменением систолической, диастолической и средней составляющих. Спектр кровотока в области извитости характеризуется увеличением пиковой систолической скорости, отсутствием спектрального окна, а также уплощением огибающей спектра.

Среди аномалий развития ПА у пациентов с ИБС, по данным литературы, гипоплазия или аплазия ПА, аномальный вход ПА в костный канал шейных позвонков чаще встречаются на фоне артериальной гипертензии. При наличии извитости отмечается увеличение систолической скорости кровотока в зоне наиболее выраженной угловой деформации анализируемой артерии [16]. По нашим данным, петлеобразные извитости и дистопия входа ПА в костный канал, а также гипоплазия ПА встречались с приблизительно одинаковой частотой. Частота встречаемости умеренно выраженных извитостей ПА была выше у пациентов с ОИМ (табл. 2), что, возможно, связано с боль-

Таблица 2

**Частота встречаемости различных деформаций экстракраниальных артерий у больных с острым коронарным синдромом**

Артерия	Деформация	Количество пациентов с ОИМ, %	Количество пациентов с НС, %	Статистическая значимость $p^*$
ОСА	S- и C-образная (45–89°)	46,0	37,0	0,05
Правая и левая ОСА	S-образная (45–89°)	31,0	18,0	0,03
ВСА	Петлеобразная (90–120°)	28,5	16,3	0,04
ПА	Дисто́пия входа в костный канал	15,0	10,0	нз
Правая и левая ПА		6,0	–	0,001
ПА, первый сегмент	C- и S-извитость (45–89°)	17,0	10,0	0,04
ПА, первый сегмент	Петлеобразная (90–120°)	4,0	3,0	нз
ПА	Гипоплазия	9,1	8,7	нз

\* Различия при значении  $p > 0,05$  считались статистически незначимыми (нз).

шей частотой встречаемости и большей степенью выраженности гипертонической болезни среди больных с ОИМ.

В зонах извитости сосудов регистрировался турбулентный кровоток, а максимальная систолическая скорость тока крови возрастала по отношению к проксимальному сегменту сосуда в среднем в 1,5–2,0 раза. Следует отметить, что изменения систолической скорости кровотока зависели от вида и степени выраженности деформации: при С- и S-извитости увеличение ЛСК было в среднем на 30% меньше, чем при петлеобразной извитости. По данным спектрального анализа кровотока, в зоне петлеобразной извитости наблюдалась наибольшая дезорганизация кровотока. Полученные результаты свидетельствуют о наличии в зоне петлеобразной извитости гемодинамического барьера, который при определенных условиях, увеличивающих гемодинамическую нагрузку, может способствовать снижению объемного кровотока в сосуде.

При сопоставлении анамнестических данных с результатами обследования было отмечено, что у 32% пациентов с ОИМ и у 15% больных с НС, имевших патологическую деформацию экстракраниальных сосудов, ранее отмечались транзиторные нарушения мозгового кровообращения.

При анализе результатов оценки цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у 62% больных с ОКС было выявлено ее снижение, чаще – умеренное (56%), реже – выраженное (6%), в большинстве случаев (88%) за счет снижения резерва вазодилатации. Все пациенты, отмечавшие наличие транзиторных ишемических атак в анамнезе, имели сниженную ЦВР, что совпадает с данными других исследований [14]. У 38% пациентов показатели реактивности не были изменены, транзиторные ишемические атаки в анамнезе у них не регистрировались. Следовательно, снижение резервов сосудистой реактивности может ассоциироваться с повышенным риском ишемических событий в церебральном бассейне.

Одним из важных факторов, влияющих на прогноз цереброваскулярных осложнений при ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, является функциональное состояние механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения.

У обследованных больных ОКС анализ результатов проб с компрессией ОСА выявил снижение функционального резерва мозгового кровообращения у 93% пациентов с субклиническим атеросклерозом брахиоцефальных артерий.

У больных с ОИМ и НС после компрессионной пробы снижение пиковой систолической скорости кровотока в одноименной средней мозговой артерии составило 42 и 35% соответственно. Снижение систолической скорости кровотока до 42%

у больных с ОИМ ассоциировалось с увеличением степени риска развития нарушения мозгового кровообращения. Более низкие значения ЦВР были получены у больных с атеросклеротическими стенозами и (или) деформациями экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и ремоделированием ЛЖ, что согласуется с литературными данными [1]. В частности, у больных с ОИМ снижение коллатерального резерва мозгового кровообращения в большинстве случаев (95%) регистрировалось при наличии извитостей магистральных артерий шеи. Известно, что снижение систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии более чем на 50% от исходного значения в ответ на компрессию одноименной ОСА свидетельствует о снижении коллатерального резерва мозгового кровообращения и толерантности головного мозга к развитию ишемии.

Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении чувствительности церебральных сосудов к метаболической регуляции и об ограничении компенсаторных возможностей к их расширению при снижении перфузионного давления. Нарушение цереброваскулярной реактивности у больных ОКС указывает на выраженные структурно-функциональные изменения в интракраниальных артериях, снижение резервных возможностей мозгового кровотока, что увеличивает риск развития церебральных осложнений.

**Заключение.** Таким образом, более чем у 50% пациентов с ОКС при исследовании методом дуплексного сканирования экстра- и интракраниальных артерий выявлено атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий в виде утолщения комплекса интима-медиа или формирования стенозирующих атеросклеротических бляшек. Причем у больных с ОИМ в 3 раза чаще отмечались выраженные признаки стенозирования (стенозы свыше 70%). Извитости магистральных артерий шеи, сопровождающиеся локальными нарушениями гемодинамики, в 1,5–2,0 раза чаще встречались у больных с ОИМ по сравнению с пациентами с НС, при этом в 60% случаев патологические извитости выявлены в каротидном бассейне, в 40% случаев – в позвоночных артериях. В 84% случаев наличие деформаций БЦА ассоциировалось с наличием ГБ в анамнезе.

Выявление у 60% больных с ОКС нарушения ЦВР свидетельствует о снижении резервов церебрального кровообращения. С учетом риска развития церебральных осложнений у пациентов с ОКС перед проведением коронароангиографии и реваскуляризации миокарда обоснованно исследование экстра- и интракраниальных артерий головного мозга с помощью дуплексного сканирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Амчславский В. Г. Особенности мониторинга и интенсивной терапии критических состояний при острых церебральных повреждениях // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2009. – № 7. – С. 43–56.
2. Аронов Д. М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. – М.: Триада-Х, 2009. – 246 с.
3. Бокерия Л. А., Алесян Б. Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 144 с.
4. Комаров А. Л., Панченко Е. П. Частота поражений различных сосудистых бассейнов и медикаментозное лечение больных с высоким риском атеротромботических осложнений. Российские результаты международного исследования AGATA // Кардиология. – 2004. – № 11. – С. 39–44.
5. Лелюк С. Э., Лелюк В. Г., Скворцова В. И. Эндоваскулярная коррекция при атеросклеротических поражениях артерий дуги аорты // Consilium medicum. – 2011. – № 2. – С. 6–14.
6. Мельникова Л. В., Бартош Ф. Л., Бартош Л. Ф. Структурно-функциональные изменения стенки общих сонных и плечевых артерий при гипертонической и ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2009. – № 9. – С. 17–20.
7. Состояние экстра- и интракраниального кровотока у больных ишемической болезнью сердца / В. С. Морошкин, О. М. Моисеева, А. В. Панов [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 153–157.
8. Танашян М. М., Кунцевич Г. И., Кудухова А. В. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных с ишемическими цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома // Клиническая неврология. – 2012. – № 2. – С. 3–8.
9. Учкин И. Г., Александрова Е. С., Багдасарян А. Г. Роль ультразвукового дуплексного сканирования в диагностике каротидных стенозов // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 3. – С. 3–4.
10. Шаврин А. П., Ховаева Я. Б., Головской Б. В. Взаимосвязь толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, сосудистого микровоспаления и уровня артериального давления // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 229–235.
11. Шарафеев А. З. Диагностика сочетанных атеросклеротических поражений различных бассейнов у больных ИБС // Казан. мед. журн. – 2009. – Т. 90, № 2. – С. 292–295.
12. Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006) / P. J. Touboul, M. G. Hennerici, S. Meairs [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2007. – Vol. 23. – P. 75–80.
13. Estimation of the cerebral hemodynamics in patients with pathological kinking of arteries originated from the aortal arch according to angiography / A. S. Nikonenko, A. V. Gubka, A. N. Masterukhin [et al.] // Klin. Khir. – 2000. – N 10. – P. 5–7.
14. Johnston S. C., Albers G. W., Gorelick P. B. National Stroke Association recommendations for systems of care for transient ischemic attack // Ann Neurol. – 2011. – Vol. 69 (5). – P. 872–877.
15. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients: the PRECORIS study / D. Calvet, E. Touze, O. Varenne [et al.] // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 1623–1629.
16. Prospective evaluation of hypertensive patients with carotid kinking and coiling: an ultrasonographic 7-year study / U. Oliviero, G. Scherillo, C. Casaburi [et al.] // Angiology. – 2003. – Vol. 54, N 2. – P. 169–175.
17. Results from a carotid intima-media thickness trial as a decision tool for launching a large-scale morbidity and mortality trial / S. A. Peters, H. M. den Ruijter, D. E. Grobbee [et al.] // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2013. – Vol. 1 (6). – P. 20–25.
18. Tortuosity of the internal carotid artery cervical course: case report and literature review / V. P. Fazan, R. A. Ribeiro, M. A. Oliveira [et al.] // Braz. J. Morphol. Sci. – 2007. – Vol. 24, N 4. – P. 244–247.



УДК 616.155.294

## ПРОБЛЕМА ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Н. Ю. Семиголовский, А. А. Сапегин, С. Н. Семиголовский, А. Н. Дрыгин

ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

N. Yu. Semigolovski, A. A. Sapegin, S. N. Semigolovski, A. N. Drygin

### PROBLEM OF HEPARIN-INDUCED THROMBOCYTOPENIA IN MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL

Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ.** Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) имеет иммуноспецифический генез и сопровождается повышенным риском фатальных тромбозов, который достигает 90% при выраженной тромбоцитопении. На сегодняшний день описаны симптоматика и лечение ГИТ, однако большинству лечебных учреждений еще не доступна ее специфическая иммунодиагностика. При анализе базы данных лаборатории многопрофильного стационара на 540 коек за 2013 год (пролечено 24 102 пациента) выраженная тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) выявлена в 1705 образцах крови, полученных у 365 больных, что составило 1,25% от общего количества госпитализированных. Гепарины получали 189 из них (51,8%). Таким образом, количество больных ГИТ в стационаре может достигать ежегодно 170. По профилям отделений в порядке убывания количества наблюдений ГИТ: кардиохирургия > кардиология > травматология и ортопедия > сосудистое отделение = неврологическое отделение > хирургия > терапия. На базе Клинической больницы № 122 планируется создание первого в Санкт-Петербурге лабораторного центра диагностики ГИТ, способного обеспечить в том числе потребности городских стационаров.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гепарин-индуцированная тромбоцитопения, гепарин-ассоциированная тромбоцитопения, лекарственная тромбоцитопения, распространенность, гепарины, тромбозы, иммуноспецифическая диагностика.

**Актуальность.** Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – иммунологическая реакция на введение антикоагулянта, которая наблюдается у больных самых разных профилей, получающих как нефракционированный (НФГ), так и низкомолекулярный (НМГ) гепарин.

Чем опасна ГИТ? Парадоксально, но, несмотря на снижение числа тромбоцитов и применение гепарина, у пациентов с этим синдромом резко повышается риск тромбоза [1, 13]. По механизмам развития, скорости падения уровня тромбоцитов и принципам лечения различают два типа ГИТ (табл. 1). Первый тип (ГИТ-1) – это гепарин-ассоциированная (как чаще говорят в последнее время с ударением на последнее слово) не иммунная тромбоцитопения, возникающая после применения гепарина у 10–30% больных. Она обычно умеренно выражена, и количество тромбоцитов при этом, как правило, падает на 10–30%. Ее механизмом считают прямую активацию тромбоцитов

**SUMMARY.** Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) has immunospecific genesis and is associated with increased risk of fatal thrombosis (about 90% in cases of severe thrombocytopenia). The symptoms and treatment of HIT are now known, but most hospitals are not yet available for its specific immunodiagnosics. Laboratory database of multidisciplinary hospital in 2013 (540 beds, 24 102 treated patients) revealed 1705 blood samples with severe thrombocytopenia ( $< 100 \cdot 10^9/\text{dl}$ ) obtained from 365 patients (1,25% of the total number of hospitalized). Heparins are obtained in 189 of them (51,8 %). Thus, the number of patients with HIT may reach 170 annually. Frequency rating of HIT occurrence in the hospital departments: cardiosurgery > cardiology > traumatology and orthopedics = neurological > vascular > surgery > therapy. The first HIT-laboratory center in St. Petersburg in the Clinical Hospital № 122 is able to provide the needs of urban hospitals.

**KEY WORDS:** heparin-induced thrombocytopenia (HIT), heparin-associated thrombocytopenia, drug-induced thrombocytopenia, frequency of HIT occurrence, heparin, thrombosis, immunodiagnosics.

через специфические рецепторы P2Y<sub>12</sub>- и IIb/IIIa, что ведет к агрегации тромбоцитов. ГИТ-1 носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения, кроме отмены препарата. Тромбозы при этом виде ГИТ развиваются редко.

Второй тип ГИТ (ГИТ-2) представляет собой иммуноспецифическую реакцию, связанную с образованием аутоантител к комплексу гепарина и 4 тромбоцитарного фактора (ТФ4). Полагают, что ГИТ-2 возникает в течение 5 и более (до 15) суток у 1–5% пациентов, получающих НФГ и до 1% – у леченных НМГ. Развитие ГИТ может быть и более стремительным у больных, получавших гепарин ранее. Чаще ГИТ развивается у женщин (в 1,7 раза) и у пожилых (старше 60 лет). Для нее характерно падение уровня тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  или на 50% от исходного. Именно ГИТ-2 присуще развитие парадоксальных тромбозов, и одной отмены гепарина при ней вовсе недостаточно.

Таблица 1

Сравнительная характеристика ГИТ 1-го и 2-го типов

Характеристика	ГИТ 1-й тип	ГИТ 2-й тип
Механизм	Неиммунный	Иммунный
Количество тромбоцитов	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ / $\geq 50\%$ от исходного уровня	$\leq 100 \times 10^9/\text{л}$ / $\leq 50\%$ от исходного уровня
Манифестация	В течение первых 4 дней	В течение 5–15 дней
Тромбозы	Редко	Часто
Лечение	Отмена гепарина	Отмена гепарина, назначение альтернативных антикоагулянтов

Таким образом, ГИТ-2 является весьма грозным осложнением, усугубляющим течение основного заболевания как у терапевтических, так и у хирургических пациентов. Она может протекать скрыто, и ее клинические проявления клиницистами нередко ассоциируются с тяжестью течения основного заболевания либо послеоперационного периода.

Надо признать, что этот феномен (даже несмотря на издание в 2007 году отечественной монографии [1]) еще не получил должного понимания и оценки среди широких масс клиницистов с точки зрения его обязательной диагностики для последующего лечения.

ГИТ можно заподозрить при следующих состояниях:

- снижение числа тромбоцитов более чем на 50% от исходного уровня
- венозный или артериальный тромбозы
- некрозы кожи (рис. 1 и 2)
- анафилактическая реакция.

Если рассмотреть ГИТ-2 подробнее, то на сегодня установлено, что применение гепарина приводит при ГИТ-2 к формированию гепарин-зависимых антител (антитела ГИТ), распознающих «собственный» протеин ТФ4, обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах [20]. Когда полимолекулярные комплексы гепарина, ТФ4 и антитела класса IgG оказываются на поверхности тромбоцитов, Fc-«хвосты» антител ГИТ взаимодействуют

с тромбоцитарными рецепторами Fc (FcIIa), что приводит к активации тромбоцитов [14, 18]. Цепь гепарина, состоящая из 12 и более сахаридных мономеров, плотно связывается с ТФ4, что, возможно, объясняет почему НФГ относительно чаще вызывает ГИТ-2, чем короткие молекулы НМГ [13].

Помимо активации тромбоцитов, антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, что доказано *in vivo* повышением уровня тромбина [25]. У 5–10% больных ГИТ наблюдается снижение фибриногена, указывающее, в частности, на развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [26]. Активация коагуляции при ГИТ-2 происходит также в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов [24]. Исследования *in vitro* показывают, что антитела ГИТ вызывают повреждение эндотелия и выработку тканевого фактора эндотелиоцитами [3] и моноцитами [5].

Если эти механизмы уже запущены, риск тромбоза сохраняется от нескольких дней до недель, даже после прекращения применения гепарина [10, 31].

Как указывалось выше, снижение количества тромбоцитов при ГИТ-2 начинается в срок от 5 до 15 дней после начала курса гепаринотерапии [32]. Однако при предшествующем использовании гепарина ГИТ-2 может стартовать и раньше в результате наличия циркулирующих антител ГИТ. Оказалось, что риск быстрого начала ГИТ-2 ограничен первыми 100 днями после лечения любыми



Рис. 1. Некрозы кожи пальцев кисти у больного при тромбоцитопении, развившейся на фоне септического состояния (собственное наблюдение)



Рис. 2. Плохое заживление раны после стернотомии при аорто-коронарном шунтировании у больной с тромбоцитопенией (собственное наблюдение)

гепаринами, поскольку антитела ГИТ недолговечны [32]. Кроме того, антитела ГИТ могут и не вырабатываться повторно при последующем применении гепарина [21, 32].

ГИТ-ассоциированный тромбоз происходит у большинства пациентов с серологически подтвержденной ГИТ-2 [26, 31]. Риск тромбоза варьирует от 30–50% у больных с умеренной тромбоцитопенией до 90% и более – у пациентов с глубокой тромбоцитопенией и синдромом ДВС. Венозные тромбозы при этом преобладают над артериальными (соотношение 4 : 1), особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоз эмболии легочной артерии. Другие осложнения включают инсульт, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, тромбоз позвоночной артерии и т. д. [26, 31].

Необычным и опасным проявлением ГИТ-2 может стать также некроз надпочечников, приводящий к острой или хронической надпочечниковой недостаточности [2, 26]. Таким образом, необъяснимая гипотония, особенно в сочетании с болью в животе, должна подтолкнуть пациентов с подозрением на ГИТ к использованию кортикостероидов.

Принято считать, что ГИТ-2 в целом – достаточно редкое осложнение, и его частота, как указывалось, в определенной мере зависит от молекулярной массы используемого гепарина [15, 30]. Вероятность возникновения ГИТ-2 составляет не более 5% от общего числа пациентов, получающих НФГ [16], что описано на рубеже веков в основном у кардиохирургических больных и у перенесших ортопедические операции [4, 12]. Как указывалось выше, полагают, что значительно реже ГИТ-2 возникает при использовании НМГ, однако такое соотношение ГИТ при использовании НФГ и НМГ варьирует в литературе, соответственно, от 1 : 3 до 1 : 30 [6, 9, 30].

До недавнего времени полагали, что отмена гепарина может предотвращать ГИТ-ассоциированные тромбозы. Однако накопленные факты показывают, что для предотвращения тромбоза при ГИТ-2 одной отмены гепарина недостаточно [7, 10, 31]. Таким образом, возникло мнение, что гепарин в ситуации выявления ГИТ-2 должен быть заменен иными антикоагулянтами [11, 27], к которым по современным стандартам США и Европы относят бивалирудин, лепирудин, аргатробан, данапароид, фондапаринукс, а в России используют также вессел дуэ Ф и по патогенетическим соображениям дискретный плазмаферез.

Для успешного лечения тяжелобольных, находящихся в отделениях реанимации, очень важна своевременная лабораторная диагностика ГИТ-2. В связи с этим крайне важным представляется внедрение в клиническую практику тестов для

определения ГИТ-антител, причем эти методики постоянно совершенствуются и до последнего времени апробируются в клинических условиях [19].

**Целью настоящей работы** стало определение распространенности выраженной тромбоцитопении ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) у больных многопрофильного стационара с примерной оценкой вероятности развития у них ГИТ-2. Указанный уровень тромбоцитопении, согласно различным зарубежным и отечественным стандартам лечения, является пограничным для принятия решения об отмене гепарина.

**Материал и методы исследования.** Для решения поставленной цели были использованы данные электронной базы клинической лаборатории многопрофильного стационара (заведующий – к. м. н. А. А. Сапегин), за 2013 г., в котором больница пролечила 24 102 пациента. Проведено ретроспективное изучение историй болезни пациентов с выраженной тромбоцитопенией. Диагнозы основывались на результатах изучения анамнеза, клинического обследования, данных лабораторных и инструментальных исследований и выставлялись на основании совокупности клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с нозологическим принципом. Выделены две группы больных, 1-я группа – пациенты, получавшие НФГ и/или НМГ, и 2-я – группа больных без гепаринотерапии.

**Результаты и обсуждение.** По итогам анализа указанного пула лабораторных данных выраженная тромбоцитопения ( $< 100 \times 10^9/\text{л}$ ) выявлена в 1705 образцах крови, полученных у 365 больных, что составило 1,25% от общего количества пролеченных. Частота выявления ГИТ у стационарных больных за рубежом, кстати, также составляет 1,0–1,2% всех госпитализированных. По данным больничной аптеки, в анализируемый период (2013 г.) было использовано около 13 000 лечебных доз НФГ (20 000 ЕД гепарина/сут) и около 7000 лечебных доз НМГ (2 дозы/сут).

В таблице 2 приведено распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по профильным отделениям стационара. Как оказалось, примерно половина (51,8%) из 365 обследованных больных получала гепарины и, таким образом, у них можно заподозрить ГИТ-2. Из таблицы 2 видно также, что 176 пациентов (или 48,2% всех больных с выраженной тромбоцитопенией) не получали гепаринов.

Какова же этиология этой «негепариновой тромбоцитопении»? По литературным данным [8, 17, 29] (табл. 3), сюда можно отнести тромбоцитопению вследствие кровопотери или гемодилюции, достаточно частой в послеоперационном периоде. Не случайно наибольшую долю (28,4%) среди этих больных в нашей выборке «негепари-

Таблица 2

Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией (< 100 x 10<sup>9</sup>/л) по отделениям стационара

Профильные отделения	НФГ и/или НМГ*, %	Без гепаринотерапии, %	Всего, %
<i>Терапия</i>			
Кардиореанимационное	32	–	32
Кардиологическое	34 (9,4)	4 (1,1)	38 (10,5)
Неврологическое	24 (6,6)	16 (4,4)	40 (11,0)
Онкологическое (химиотерапия)	6 (1,6)	16 (4,4)	22 (6,0)
Терапевтическое	3 (0,8)	36 (9,9)	39 (10,7)
Дерматологическое	–	–	–
Итого:	67 (18,4)	72 (19,8)	139 (38,2)
<i>Хирургия</i>			
Отделение общей реанимации Реанимация КХО**	41 38	48 –	89 38
Кардиохирургическое	52 (14,3)	11 (3,0)	63 (17,3)
Сосудистое	26 (7,1)	–	26 (7,1)
Травматологическое	24 (6,6)	14 (3,8)	38 (10,4)
Урологическое	10 (2,7)	19 (5,2)	29 (7,9)
Хирургическое	10 (2,7)	56 (15,3)	66 (18,0)
Гинекологическое	–	4 (1,1)	4 (1,1)
Оториноларингологическое	–	–	–
Офтальмологическое	–	–	–
Итого:	122 (33,4)	104 (28,4)	226 (61,8)
<i>Всего:</i>	189 (51,8)	176 (48,2)	365 (100)

\* НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярные гепарины; \*\*КХО – кардиохирургическое отделение

новых тромбоцитопений» составили хирургические пациенты, из которых общехирургических насчитывалось 15,3% от всех обследованных больных. Именно здесь актуально переливание тромбоцитарной взвеси, не допустимое в лечении ГИТ-2.

«Рейтинг» хирургических отделений по количеству больных с выраженной «негепариновой тромбоцитопенией» в порядке убывания выглядел так: хирургическое (15,3%) > урологическое (5,2%) > травматологическое (3,8%) > кардиохирургическое (3,0%) > гинекологическое (1,1%). Больных с выраженной тромбоцитопенией не было зарегистрировано в офтальмологическом и оториноларингологическом отделениях, что объясняется незначительной кровопотерей при таких вмешательствах и редким использованием гепаринов.

Описанное распределение отчасти совпадает с литературными данными (табл. 4) по выявлению ГИТ-2 у стационарных больных. Среди них преобладают пациенты, получавшие гепарины в после-

операционном периоде, включая в основном кардиохирургических и травматологических [4, 12]. Достаточно часто больным этой группы (не получавшим гепаринов) проводилась интенсивная терапия в отделении общей (послеоперационной) реанимации, где концентрируются пациенты после хирургических вмешательств. Таких больных оказалось 48, или 13,2% от всех пациентов с тромбоцитопенией. По современным данным, тромбоцитопения выявляется в отдельных госпиталях у 30–50% реанимационных больных, но менее 1% среди них страдает подтвержденной ГИТ-2 [22, 23, 28].

Тромбоцитопения может иметь и иное лекарственное происхождение: она может быть вызвана применением хинидина, абциксимаба, тирофибана, клопидогрела, новокаинамида, препаратов золота, нестероидных противовоспалительных средств, пенициллиновых и противосудорожных препаратов [8, 29]. Отсюда достаточно большое представительство негепариновых тромбо-

Таблица 3

Негепариновая этиология тромбоцитопений [17, 29]

<p>Амбулаторные пациенты Тромбоцитопеническая пурпура Миелодиспластический синдром Гиперспленизм Антифосфолипидный синдром Эссенциальная тромбоцитопения Беременность</p> <p>Реанимационные больные Сепсис ДВС-синдром* Дилуционная тромбоцитопения После АКШ и ВАБК* После ортопедических операций Посттрансфузионная пурпура Гемолитический уремический синдром</p>	<p>Лекарственные и интоксикационные тромбоцитопении Острое алкогольное отравление Применение хинидина абциксимаба тирофибана препаратов золота нестероидных противовоспалительных средств клопидогрела новокаинамида пенициллиновых препаратов противосудорожных препаратов</p>
<p>* ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ВАБК – внутриартериальная баллонная контрпульсация</p>	

цитопений было выявлено и у нехирургических больных стационара, суммарно составивших 19,7%. Они были представлены в равных долях (по 4,4% в неврологическом и онкологическом отделениях и вдвое больше – в терапевтическом (9,9%). Немалое место, по данным ряда исследований, среди неиммунных тромбоцитопений занимают больные с антифосфолипидным синдромом, которые, кстати, концентрируются в одном из неврологических отделений нашей клиники. Кстати, по данным литературы, тромбоцитопения может быть выявлена и у амбулаторных пациентов – беременных, больных с проявлениями гиперспленизма, эссенциальной тромбоцитопенией, миелодиспластическим синдромом и специфической пурпурой [29].

Теперь перейдем к анализу вероятной ГИТ в нашей выборке. Как указывалось, таких пациентов за год в стационаре пролечено 189, или 51,8% всех больных с выраженной тромбоцитопенией, при которой частота ГИТ-2, как указывалось выше, повышается до 90%. Таким образом, ежегодно в многопрофильном стационаре на 540 коек ГИТ может быть выявлена у 170 пациентов. Соотношение терапевтических и хирургических больных с предполагаемой ГИТ-2 составило 1 : 2 (67 : 122).

По профилям заболевания в порядке убывания количества наблюдений больные с предполагаемой ГИТ-2 распределились следующим образом: кардиохирургия > кардиология > травматология и ортопедия > сосудистое отделение = неврологическое отделение > хирургия > терапия.

В терапевтическом блоке лидировали кардиологические больные (9,4%), далее – неврологические (6,6%), онкологические (1,6%) и терапевтические (0,8%). Около половины этих больных провели определенное время в реанимационном отделении (32, или 47,8% всех терапевтических больных с выраженной тромбоцитопенией).

Среди больных хирургического профиля с тромбоцитопенией, получавших гепарин, лидировали кардиохирургические (52, или 14%), сосудистые (26, или 7,1%) и травматологические (24, или 6,6%). Собственно хирургических и урологических пациентов было заметно меньше (по 10 человек, или по 2,7%). Гораздо более значительная часть этого пула больных в сравнении с терапевтическими пациентами была пролечена в реанимационных отделениях – послеоперационном (41, или 33,6%) и кардиохирургическом (38, или 31,1%), что суммарно составило 64,8% (против 47,8% в терапевтической выборке) и в целом соответствует литературным данным [23].

Таким образом, больные со значительной тромбоцитопенией (предположительно гепарин-индуцированного происхождения) концентрируются в реанимационных отделениях, которые особенно нуждаются в оснащении соответствующими иммунологическими тестами для верификации диагноза и проведении специфической терапии, способной предотвратить фатальные осложнения ГИТ-2.

В таблице 4 представлено распределение обследованных больных с выраженной тромбоцитопенией по основной нозологии. Среди пациентов, не получавших гепарин, здесь закономерно лидировали онкологические больные в отделении химиотерапии (56 человек), а также больные с кровотечениями (32 человека). Далее с некоторым отрывом следовали пациенты урологические (19), травматологические и гепатологические (по 14). Септических больных с тромбоцитопенией насчитывалось всего 10, из которых 7 человек гепарина не получали.

Что касается тромбоцитопений предположительно гепарин-индуцированного генеза, то, как видно из таблицы 4, на первом месте здесь оказались острые коронарные больные с нестабильной стенокардией (56 человек) или острым инфарктом миокарда (14), далее – сосудистые пациенты с об-

Таблица 4

Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией (< 100 x 10<sup>9</sup>/л) по основной нозологии

Нозология	НФГ и/или НМГ*	Без гепарино-терапии	Всего
Нестабильная стенокардия / острый инфаркт миокарда	56 / 14	–	56 / 14
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, атеросклероз аорты	26	–	26
Пороки клапанов сердца	20	–	20
Тромбоэмболия легочной артерии	16	–	16
Острое нарушение мозгового кровообращения	10	3	13
Фибрилляция предсердий	7	–	7
Травматологические нозологии	15	14	29
Урологические нозологии	15	19	34
Онкология	7	56	63
Сепсис	3	7	10
Гепатиты, циррозы печени	–	14	14
Кровотечения	–	32	32
Прочее	6	25	31
<i>Итого:</i>	189	176	365

\* НФГ – нефракционированный гепарин, НМГ – низкомолекулярные гепарины

литерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и аорты (26), с пороками клапанов сердца (20), тромбоэмболией легочной артерии (16), травматологические и урологические (по 15), с острым нарушением мозгового кровообращения (10), онкологические и пациенты с фибрилляцией предсердий (по 7).

**Выводы.** Являясь крайне опасным осложнением антикоагулянтной терапии, гепарин-индуцированная тромбоцитопения 2-го типа имеет иммуноспецифический генез и способна заметно повысить летальность и инвалидизацию больных. На сегодняшний день описаны ее симптомы, течение, исходы и меры профилактики, однако большинству лечебных учреждений еще не доступна специфическая иммунодиагностика. Несмотря

на относительную редкость этого осложнения, в многопрофильном стационаре количество больных ГИТ может достигать 170 в год, особенно если в нем представлены больные кардиологического, сосудистого, кардиохирургического, неврологического и травматологического профилей. Пациенты с ГИТ концентрируются в реанимационных отделениях, которые особенно нуждаются в оснащении соответствующими иммунологическими тестами для верификации диагноза и проведения специфической терапии, способной предотвратить фатальные осложнения. На базе Клинической больницы № 122 имени Л. Г. Соколова планируется создание первого в Санкт-Петербурге лабораторного центра диагностики ГИТ, способного обеспечить и потребности городских стационаров.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бокерия Л. А., Чичерин И. Н. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы). – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2007. – 96 с.
2. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome / J. F. Bleasel, J. F. J. Rasko, K. A. Rickard [et al.] // Med. J. Aust. – 1992. – Vol. 157. – P. 192–193.
3. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells / G. P. Visentin, S. E. Ford, J. P. Scott [et al.] // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol. 93. – P. 81–88.
4. Antibodies to Platelet Factor 4–Heparin After Cardiopulmonary Bypass in Patients Anticoagulated With Unfractionated Heparin or a Low-Molecular-Weight Heparin: Clinical Implications for Heparin-Induced Thrombocytopenia / C. Pouplard, M.-A. May, S. Iochmann [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2530–2536.
5. Arepally G. M., Maver I. M. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia simulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin 8 // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 1252–1254.
6. Arepally G. M., Ortel T. L. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355, N 8. – P. 809–817.

7. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia / B. E. Lewis, D. E. Wallis, S. D. Berkowitz [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 1838–1843.
8. Aster R. H. Drug-induced immune cytopenias // *Toxicology*. – 2005. – Vol. 209. – P. 149–153.
9. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature / I. Datta, C. G. Ball, L. Rudmik [et al.] // *J. Trauma Manag. Outcomes*. – 2010. – N 4. – P. 1–21.
10. Failure of early heparin cessation as treatment for heparin-induced thrombocytopenia / D. E. Wallis, D. L. Workman, B. E. Lewis [et al.] // *Am. J. Med.* – 1999. – Vol. 106. – P. 629–635.
11. Greinacher A., Warkentin T.E. Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: an overview // Warkentin T. E., Greinacher A. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. – 2nd ed. – New York: Marcel Dekker, Inc., 2001. – P. 291–322.
12. Greinacher A., Warkentin Th.E. Heparin-induced thrombocytopenia. – N.Y: Marcel Dekker. – 2004. – P. 106–107.
13. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin / T. E. Warkentin, M. N. Levine, J. Hirsh [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1330–1335.
14. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies / J. G. Kelton, D. Sheridan, A. Santos [et al.] // *Blood*. – 1988. – Vol. 72. – P. 925–930.
15. IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics / S. Motokawa, T. Torigoshi, Y. Maeda [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2011. – Vol. 12. – P. 22–34.
16. Jang I.K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111, N 20. – P. 2671–2683.
17. Levi M. Platelets in sepsis // *Hematology*. – 2005. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. 129–131.
18. Newman P.M., Chong B.H. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation // *Blood*. – 2000. – Vol. 96. – P. 182–187.
19. Pearson M., Nadeau Ch., Blais N. Correlation of ELISA Optical Density With Clinical Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. A Retrospective Study of 104 Patients With Positive Anti-PF4/Heparin ELISA // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2014. – Vol. 20, N 4. – P. 349–354.
20. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (Letter) / J. Amiral, F. Bridey, M. Dreyfus [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 1992. – Vol. 68. – P. 9596.
21. Potzsch B., Klovekorn W.P., Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia (Letter) // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343. – P. 515–522.
22. Sakr Y. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview // *Crit. Care*. – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. 211.
23. Selleng K., Warkentin T. E., Greinacher A.: Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients // *Crit. Care. Med.* – 2007. – Vol. 35. – P. 1165–1176.
24. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia / T. E. Warkentin, C. P. M. Hayward, U. K. Boshkov [et al.] // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 3691–3699.
25. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia / T. E. Warkentin, L. J. Elavathil, C. P. M. Hayward [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 127. – P. 804–812.
26. Warkentin T. E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia // Warkentin T. E., Greinacher A. *Heparin-Induced Thrombocytopenia*. – 2nd ed. – New York: Marcel Dekker Inc., 2001. – P. 43–86.
27. Warkentin T. E. Heparin-induced thrombocytopenia: yet another treatment paradox? // *Thromb. Haemost.* – 2001. – Vol. 85. – P. 947–949.
28. Warkentin T. E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia // *Chest*. – 2005. – Vol. 127. – P. 35–45.
29. Warkentin T. E., Aird W. C., Rand J. H. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome // *Hematology (Am. Soc. of Hematol. Educ. Program)*, 2003. – P. 497–419.
30. Warkentin T. E., Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not? // *Chest*. – 2007. – Vol. 132 (4). – P. 1108–1110.
31. Warkentin T. E., Kelton J. G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia // *Am. J. Med.* – 1996. – Vol. 101. – P. 502–507.
32. Warkentin T. E., Kelton J. G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1286–1292.

УДК 616.216.1-002-006.5

## РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ ЛАКТАЗА-РЕЛЕВАНТНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Л. Э. Тимчук<sup>1,2</sup>, Ю. К. Янов<sup>1</sup>, Е. А. Корниенко<sup>3</sup>, А. В. Ботина<sup>4</sup>,  
А. Ю. Барановский<sup>5</sup>, В. В. Дворянчиков<sup>2</sup>, Е. А. Маркова<sup>6</sup>, А. Н. Мироненко<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «СПб НИИ уха горла и речи» МЗ РФ

<sup>2</sup> ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ

<sup>4</sup> ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» МЗ РФ

<sup>5</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ

<sup>6</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»

<sup>7</sup> ГБУЗ «Городская больница № 15»

L. I. Timchuk<sup>1,2</sup>, Yu. K. Yanov<sup>1</sup>, E. A. Kornienko<sup>3</sup>, A. V. Botina<sup>4</sup>,  
A. Yu. Baranowski<sup>5</sup>, V. V. Dvoryanchikov<sup>2</sup>, E. A. Markova<sup>6</sup>, A. N. Mironenko<sup>7</sup>

## RESULTS OF EXAMINATION OF PATIENTS POLYPOSIIS RHINOSINUSITIS LACTASE-RELEVANT ETIOLOGY

<sup>1</sup> Saint Petersburg ENT and Speech Research Institute, Russian Federation

<sup>2</sup> Military Medical Academy by S. M. Kirov

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

<sup>4</sup> The First Pavlov' Saint Petersburg State Medical University

<sup>5</sup> Mechnikov' Northwest State Medical University

<sup>6</sup> City Clinical Hospital N 31, St. Petersburg

<sup>7</sup> City Hospital N 15, St. Petersburg

**РЕФЕРАТ.** Больные полипозным риносинуситом в 96,5% случаев являются носителями гомо- (С/С) и гетерозиготных (С/Т) генотипов гена лактазы LCT с.-13910Т > С, ассоциированного с лактазной недостаточностью. У всех больных в двенадцатиперстной кишке выявлены патоморфологические изменения в виде хронического дуоденита с очаговой атрофией слизистой оболочки.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** полипозный риносинусит, лактазная недостаточность, дуоденит.

**SUMMARY.** 57 patients with polyposis rhinosinusitis had C/C and C/T polymorphism of lactase gene LCT с.-13910Т > С, associated with lactose intolerance, in 96,5%. Histological signs of chronic duodenitis with patch atrophy have been found in all of 57 patients.

**KEY WORDS:** polyposis rhinosinusitis, nasal polyposis, lactose intolerance, duodenitis

Проблема полипозного риносинусита (ПРС) считается одной из актуальных и нерешенных в современной оториноларингологии. По результатам статистического анализа полипозный риносинусит является одним из наиболее распространенных заболеваний в лор-патологии, им страдает 1–4% населения планеты, при этом ежегодно отмечается рост заболеваемости [1, 3, 6, 7, 9]. Несмотря на значительное количество работ по изучению этиопатогенеза ПРС, до настоящего времени не сложилось единого мнения о причинно-следственных механизмах развития гиперпластического процесса слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, склонного к активному рецидивированию [6, 8]. Дальней-

шее изучение возможных причин этой патологии продиктовано в первую очередь риском развития серьезных осложнений и недостаточной эффективностью лечения, необходимостью оперативного вмешательства и применения эндонозальных кортикостероидов [6, 10]. Из-за отсутствия ясного понимания причин заболевания профилактика и лечение зачастую оказываются малоэффективными, и процесс упорно рецидивирует.

На сегодняшний день большинство авторов связывают развитие полипозного риносинусита с аллергией [10, 12]. Действительно, рост частоты ПРС коррелирует с ростом аллергической патологии в целом, что создает предпосылки для углубленного поиска более определенных связей,



прежде всего с пищевой аллергией и непереносимостью. Больные ПРС, по результатам иммунологических исследований, нередко имеют сочетанную сенсibilизацию к бытовым и пищевым аллергенам.

Одним из наиболее часто встречающихся вариантов пищевой непереносимости является лактазная недостаточность (ЛН). Она может быть первичной (генетически детерминированной) и вторичной (на фоне другой патологии кишечника, сопровождающейся воспалением и атрофией, в том числе аллергической природы). ЛН чаще диагностируется у детей, поскольку на фоне употребления большого количества молока она манифестирует более ярко [5]. Диагноз у взрослых, несмотря на высокую частоту как первичной, так и вторичной ЛН, устанавливается крайне редко и обычно расценивается как проявление синдрома раздраженного кишечника, дисбактериоза и т. д., что приводит к несвоевременной и неправильной лечебной тактике [4, 14].

Генетической основой первичной ЛН являются мутации или полиморфизм гена лактазы LCT c.-13910 T > C. По данным литературы известно, что T-аллель локуса C/T-13910 определяет более высокий уровень синтеза мРНК. Поэтому генотип T/T-13910 определяет высокую активность лактазы, генотип C/T-13910 ассоциирует со снижением ее уровня, но не с полным отсутствием, а генотип C/C-13910 соответствует практически полному отсутствию лактазы [2, 11, 13–15].

Генетически детерминированные нарушения синтеза лактазы создают «матричные» предпосылки для развития лактазной недостаточности с рождения, но проявляют себя в более старшем возрасте.

Вторичная ЛН может проявлять себя в любом возрасте вне зависимости от генотипа на фоне хронических заболеваний кишечника, сопровождающихся воспалением и атрофией. Это могут быть целиакия, лямблиоз, аллергическая энтеропатия и др. При этом чем тяжелее атрофия слизистой оболочки тонкой кишки, тем более выражена ЛН. Но при сочетании хронической патологии кишечника с полиморфизмом гена лактазы даже незначительная степень воспаления и атрофии слизистой оболочки может приводить к клинически значимой ЛН, т. е. ЛН в таких случаях имеет смешанный генез.

Независимо от причины ЛН, особенно на фоне хронического воспаления в кишечнике, сопровождается изменениями кишечного биоценоза, повышением проницаемости кишечного барьера, что усиливает вероятность проникновения в кровь токсичных метаболитов и активных иммунных субстанций, в том числе провоспалительных цитокинов. Это хроническое воспаление может быть причиной формирования внекишечных заболева-

ний как иммунопатологической, так и неиммунной природы.

**Материалы и методы исследования.** На базе ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» было обследовано 57 пациентов с диагнозом «ПРС, хронический персистирующий аллергический ринит» в возрасте от 24 до 65 лет. При ринологическом осмотре у всех пациентов выявлены полипы, сочетающиеся с отеком слизистой оболочки полости носа. Рентгенологически на серии компьютерных томограмм отмечали выраженный отек слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, по плотности соответствующий полипозному процессу. Вошедшие в группу обследования больные в анамнезе имели различную давность заболевания – от 3 до 30 лет, разную распространенность полипозного процесса, некоторые больные ранее были оперированы.

Всем больным ПРС, включенным в исследование, в гастроэнтерологическом стационаре проводилась фиброгастродуоденоскопия с обязательным гистологическим исследованием биоптатов антрального отдела желудка и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки.

Генетические исследования проводились в лаборатории ДНК-диагностики МГНЦ РАМН в ООО «Центр молекулярной генетики».

Генотипирование по признакам аллельного полиморфизма гена лактазы LCT c.-13910T > C, ассоциированного с ЛН, проводилось методом выделения геномной ДНК из лейкоцитов периферической крови и выполнялось с помощью набора реактивов для выделения DNA Prep100 (DIAtom™) по протоколу производителя. Использована Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). В MLPA-анализе используется способность ДНК-лигаз восстанавливать фосфодиэфирные связи в одноцепочечных разрывах двухцепочечных молекул ДНК (Ohnesorg et al.). Для проведения реакции синтезируют два олигонуклеотида, комплементарные последовательности ДНК, которые после гибридизации с этой последовательностью примыкают друг к другу и разделены лишь одноцепочечным разрывом. При этом 3'-конец предшествующего нуклеотида должен содержать свободную 3'-ОН-группу, а в 5'-положении 5'-конца олигонуклеотида, следующего за ним, должна находиться фосфатная группа. Синтезируемые олигонуклеотиды содержат последовательности комплементарные последовательностям универсальных праймеров, с которых проводится ПЦР. Для того чтобы продукты реакции с нормального и мутантного аллелей различались по длине, в олигонуклеотид вводят незначительную последовательность, не комплементарную последовательности ДНК – «опциональную вставку». В первом цикле MLPA два олигонуклеотида отжигаются с исследуемой денатурированной ДНК

(как и при ПЦР, денатурация происходит при 95 °С) в присутствии термостабильной ДНК-лигазы. Реакционную смесь прогревают до температуры, оптимальной для лигирования, после чего между отоженными олигонуклеотидами образуется фосфодиэфирная связь.

Мы проводили MLPA-реакцию на программируемом термоциклере MC2 фирмы «ДНК-технология» (Россия) в течение 1 ч в объеме 5 л реакционной смеси следующего состава: 10–50 нг геномной ДНК; по 0,16–10 fmol/l каждого оригинального олигонуклеотида; 0,4 единицы активности Pfu-DNA-лигазы буфер для лигирования (20 mM Tris-HCl pH 7,5, 20 mM KCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1% Igepal, 0,01 mM rATP, 1 mM DTT); 20–30 л минерального масла. На втором этапе проводят стандартную ПЦР с олигопраймерами, комплементарными участкам последовательностей, специально синтезированных в олигонуклеотидах (рис. 1).

В смесь, в которой предварительно провели лигазную реакцию, мы добавляли реакционную смесь для ПЦР в объеме 15 л следующего состава: по 0,25 M каждого оригинального олигопраймера; по 200 M каждого нуклеозидтрифосфата; 1 единица активности ДНК-полимеразы Biotaq («БиоМастер»); буфер для ПЦР (67 mM Tris-HCl; 16,6 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 0,01% Twin-20; pH 8,8). Продукт MLPA-реакции не синтезируется, если 3'-концевой нуклеотид первого олигонуклеотида или 5'-концевой нуклеотид второго не комплементарны соответствующим нуклеотидам анализируемой ДНК. Поэтому при наличии мутации в тех сайтах ДНК, где олигонуклеотиды стыкуются друг с другом, в реакцию со своим партнером вступает только измененный олигонуклеотид, полностью комплементарный анализируемой мутантной ДНК, т. е. продукт реакции образуется только с «мутантного» олигонуклеотида, но не олигонуклеотида дикого типа. Тот же принцип лежит в основе синтеза с дикой последовательностью ДНК.

Биоптаты антрального отдела желудка и постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки, взятые при эзофагогастродуоденоскопии, помещали на 24 ч в 10% водный раствор нейтрального, забуференного по Лили формалина, далее осу-

ществлялась проводка материала по стандартной для материала эндоскопических биопсий схеме с использованием гистопроцессора. Изготавливали парафиновые блоки, с которых на санном микротоме серии HM-450 выполняли серийные срезы толщиной 5 мкм.

Для стандартного гистологического исследования использовали окраску гематоксилин эозин, для подтверждения наличия *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка применяли окраску по методу Г. Гимзы. Исследование гистологических препаратов проводили на микроскопе Nikon eclipse 50i с использованием объективов ×4, ×10, ×40, ×100 (масляная иммерсия) и окуляра 10.

**Результаты исследования.** Больные ПРС в 96,5% случаев являлись носителями гомозиготных (С/С) и гетерозиготных (С/Т) генотипов ЛН. Носители С/Т аллелей генов имели вариабельную активность лактазы, в то время как гомозиготы С/С практически не усваивали лактозу. Все пациенты в анамнезе имели различную степень выраженности проявлений нарушения функции желудочно-кишечного тракта, ранее специалистами расцененные как вариант проявления дисбиоза кишечника.

В 3,5% случаев больные ПРС являлись носителями Т/Т-аллелей гена лактазы и в соответствии с этим должны были бы легко переносить молочные продукты. Однако при проведении провокационной нагрузочной пробы с лактозой были получены положительные результаты, свидетельствующие о ее плохой переносимости, что, вероятно, обусловлено вторичной ЛН.

При исследовании биоптатов из слизистой оболочки желудка у больных полипозным риносинуситом выявлялись следующие изменения:

1) у 68,4% больных ПРС выявлены признаки хронического гастрита, у большей части (61,4%) – с развитием атрофических изменений слизистой оболочки желудка, максимально расцененных по классификации OLGA как 2-я стадия атрофии, и признаки хронического воспаления, максимально расцененные как 2-я степень активности (рис. 2);

2) *H. pylori* обнаружен в 19,3% случаев (11 больных) (рис. 2).

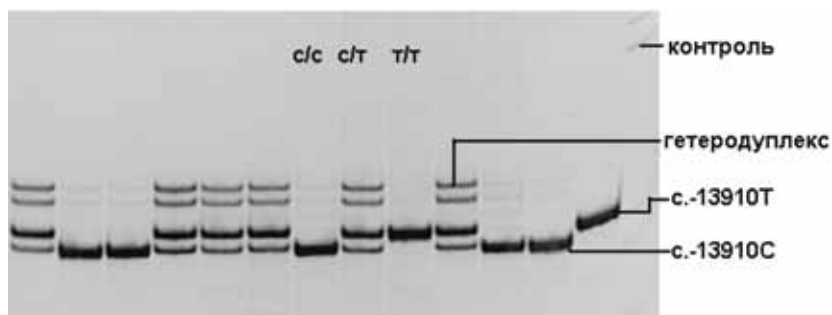


Рис. 1. Результат исследования замены с.-13910С > Т в гене LCT методом MLPA-анализа

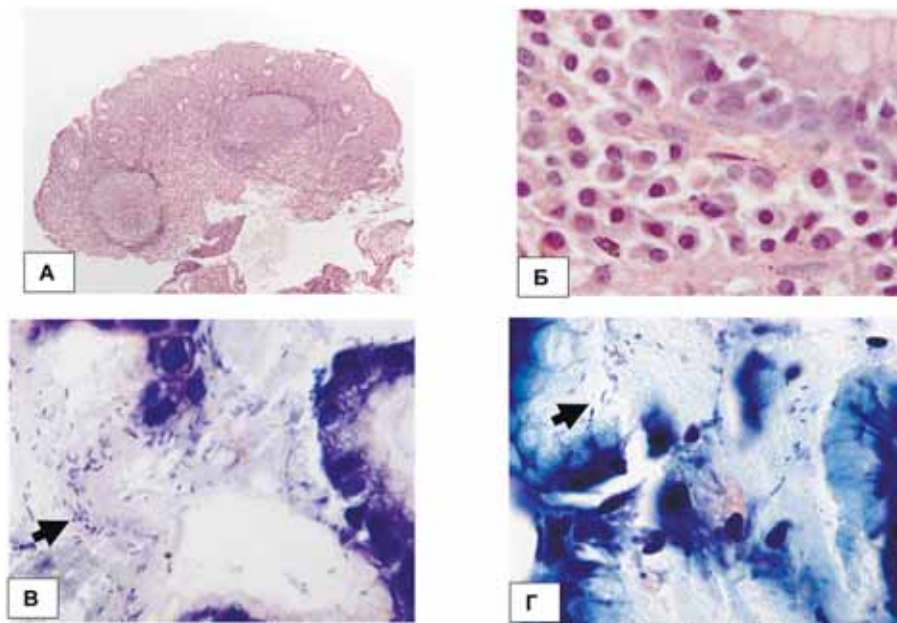


Рис. 2. А – атрофические изменения слизистой оболочки антрального отдела желудка, гиперплазия лимфоидных структур; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; Б – повышение плотности инфильтрата, большое количество плазматических клеток в составе инфильтрата,  $\times 400$ ; В, Г – окраска по методу Гимзы,  $\times 900$  (масляная иммерсия), Нр+

При гистологическом исследовании биоптатов двенадцатиперстной кишки у всех (100%) больных ПРС были выявлены признаки хронического дуоденита. Среди них следует отметить очаговую атрофию слизистой оболочки, дистрофические изменения и уплощение эпителия кишечных ворсинок. В единичных (8,8%) случаях выявлены эрозивные изменения.

Количество интраэпителиальных (межэпителиальных) лимфоцитов в ворсинках повышено не было. У больных (8,7%) сохранялось нормальное строение крипт с сохранением клеток Панета. В строме ворсинок и собственной пластинке слизистой оболочки отмечался отек различной степени выраженности. Плотность инфильтрата в собственной пластинке слизистой оболочки у части (21%) пациентов не была повышена, у части (78,9%) пациентов варьировала от слабо до умеренно повышенной. У большинства (92,9%) пациентов воспалительный инфильтрат имел смешанный характер с присутствием плазматических

клеток, макрофагов, лимфоцитов. Лишь у отдельных пациентов выявлена эозинофильная инфильтрация. В ряде случаев наблюдалась гиперплазия лимфоидных фолликулов. Таким образом, у большинства пациентов выявлены отчетливые морфологические признаки хронического дуоденита с различной степенью выраженности воспаления и незначительной атрофией (рис. 3).

Полученные результаты, по-видимому, могут свидетельствовать о возможной роли ЛН и хронического воспаления тонкой кишки как триггеров дальнейшей цепи микробиологических и иммунных нарушений, приводящих к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника. Поток микробных метаболитов, обусловленный ЛН, и поток провоспалительных цитокинов, обусловленный хроническим воспалением, могут играть роль в развитии внекишечных очагов хронического воспаления, которым является ПРС. Не исключена также возможность вторичной сенси-

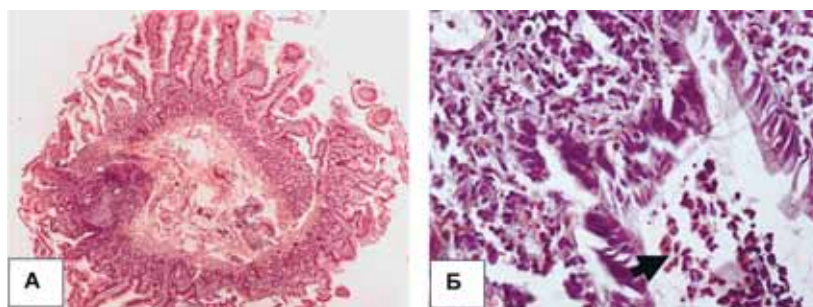


Рис. 3. А – хронический дуоденит, повышение плотности инфильтрата в слизистой оболочке; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 40$ ; Б – скопление эозинофильных лейкоцитов в просвете крипты,  $\times 400$

билизации на фоне повышенной проницаемости кишечного барьера и срыва иммунологической толерантности. Можно предполагать, что употребление интолерантных пищевых продуктов поддерживает и усиливает хроническое воспаление и гиперпластический процесс в системе полости носа и околоносовых пазух.

При комплексном анализе полученных результатов можно сделать вывод о неслучайности совпадения таких заболеваний, как непереносимость лактозы и полипозный риносинусит. В пользу этого утверждения свидетельствуют данные генотипирования полиморфизма гена LCT, ассоциированного с непереносимостью лактозы. Полученные нами данные свидетельствуют, что среди пациентов с ПРС значительно больше носителей полиморфных генотипов гена LCT, чем в популяции в целом. Установление этой связи позволило нам говорить о полипозном риносинусите лактазарелевантной этиологии, для которого характерны:

1) наличие полипов в полости носа и околоносовых пазухах;

2) гомо- и гетерозиготный полиморфизм с.-13910T > C гена MCM6 (Lactase gene);

3) эндоскопические и патоморфологические признаки хронического дуоденита, сопровождающегося лактазной недостаточностью.

Таким образом, по результатам генотипирования полиморфизма гена лактазы LCT, больные ПРС в 96,5% случаев являются носителями гомо- и гетерозиготных генотипов ЛН, что сочетается с признаками хронического дуоденита с различной степенью выраженности хронического воспаления.

Полученные данные об ассоциации полипозного риносинусита с лактазной недостаточностью позволяют предположить общую статистическую закономерность географической изменчивости частот гиполактазии и полипозного риносинусита в популяциях Евразии с ее повышением от 2 до 6% на Северо-Западе Европы.

Поскольку генетически детерминированная ЛН появляется задолго до развития симптоматики ПРС, обнаруженные варианты полиморфизма гена лактазы можно рассматривать как предикторы возможного ПРС, что требует клинической настороженности и мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арефьева Н. А., Бикбаева А. И., Прозоровская К. Н. Патогенез и лечение больных полипозным этмоидитом // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1991. – № 1. – С. 24–32.
2. Валенкевич Л. Н. Активность лактазы и синдром непереносимости молока // Клиническая медицина. – 1977. – Вып. 55. – С. 66–70.
3. Глюкокортикостероиды в лечении полипоза носа: метод. рек. для врачей / Н. А. Арефьева, Т. М. Янборисов, А. М. Арон [и др.]. – Уфа: [Б. и.], 1997. – 21 с.
4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.: МИА, 2003. – 603 с.
5. Корниенко Е. А., Митрофанова Н. И., Ларченкова Л. В. Лактазная недостаточность у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 82–86.
6. Лопатин А. С. Медикаментозное и хирургическое лечение полипозного риносинусита // Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 65–68.
7. Лопатин А. С. Медикаментозное лечение полипозного риносинусита // Consilium medicum. – 2002. – № 9. – С. 461–468.
8. Лопатин А. С. Общая и местная кортикостероидная терапия в лечении хронического синусита // Российская ринология. – 1997. – № 1. – С. 9–15.
9. Пискунов Г. З., Пискунов С. З. Клиническая ринология. – М.: МИА. – 2006. – 559 с.
10. Полипозные изменения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух при астматической триаде / М. С. Плужников, С. В. Рязанцев, Г. Г. Головач [и др.] // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1984. – № 3. – С. 1–5.
11. Роль микрофлоры тонкой кишки в развитии вторичной лактазной недостаточности и возможности ее лечения пробиотиками / И. Н. Ручкина, Н. А. Фадеева, А. И. Парфенов [и др.] // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 2. – С. 21–26.
12. Рязанцев С. В. Многофакторная теория этиологии и патогенеза полипоза носа и околоносовых пазух // Журн. ушных, носовых и горловых болезней. – 1990. – № 6. – С. 19–23.
13. Соколова М. В. Полиморфизм С/Т-13910 регуляторного участка гена лактазы LCT, ассоциированного с первичной гиполактазией у человека, в популяциях Евразии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2008. – 24 с.
14. Шлейп Т. Осторожно: лактоза! – СПб.: ИГ «ВЕСЬ», 2004. – 96 с.
15. C/C(-13910) and G/G(-22018) genotypes for adult-type hypolactasia are not associated with inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 38 (5). – P. 538–542.

УДК 618.173-085

## ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ, АНТИОКСИДАНТНЫЙ И ИММУНОМОДУЛЯТОРНЫЙ ЭФФЕКТ АТОРВАСТАТИНА В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

С. А. Уразгильдеева<sup>1</sup>, Л. В. Шатилина<sup>3</sup>, Ю. В. Скоробогатова<sup>4</sup>,  
М. М. Мнускина<sup>5</sup>, И. Н. Макарова<sup>5</sup>, А. Н. Дрыгин<sup>2</sup>, В. С. Гуревич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

<sup>2</sup> ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»

<sup>3</sup> ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН

<sup>4</sup> Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В. А. Алмазова

<sup>5</sup> ГУЗ «Городской консультативный диагностический центр №1»

S. A. Urazgildeeva<sup>1</sup>, L. V. Shatilina<sup>3</sup>, Yu. V. Skorobogatova<sup>4</sup>,  
M. M. Mnuskina<sup>5</sup>, I. N. Makarova<sup>5</sup>, A. N. Drygin<sup>2</sup>, V. S. Gurevich<sup>2</sup>

## LIPID-LOWERING, ANTIOXIDANT AND AN IMMUNOMODULATORY EFFECT OF ATORVASTATIN IN POSTMENOPAUSE

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University

<sup>2</sup> Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency

<sup>3</sup> Scientific research institute of experimental medicine NWB RAMS

<sup>4</sup> Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre

<sup>5</sup> The city advisory diagnostic center N 1

**РЕФЕРАТ.** Цель исследования. Изучение влияния аторвастатина на содержание липидов крови, уровня антител к окисленным липопротеидам низкой плотности (АТ к ок-ЛПНП) и показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) у женщин постменопаузального возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Методы. Уровень липидов крови определяли энзиматическим методом, АТ к ок-ЛПНП в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, ПОЛ – методом индуцированной хемилюминесценции.

Результаты. У всех пациенток в результате 4-недельного курса аторвастатина (10 мг в день) был достигнут выраженный гиполипидемический эффект. Интенсивность индуцированной хемилюминесценции после курса аторвастатина снизилась с  $1336,61 \pm 48,02$  до  $1142,75 \pm 47,36$  имп./30 с ( $p < 0,01$ ). Показатель общей антиокислительной активности достоверно повысился с  $13,70 \pm 0,28$  до  $14,54 \pm 0,24$ . Содержание в крови АТ к ок-ЛПНП достоверно снизилось ( $W = 91, p < 0,05$ ). Наибольшим этот эффект был при гипо- $\alpha$ -холестеринемии.

Выводы. Торможение аторвастатином атерогенной модификации ЛПНП имеет важное значение при лечении ИБС у женщин в период постменопаузы, когда из-за низкой продукции эстрогенов уменьшен антиоксидантный потенциал плазмы крови, что увеличивает риск коронарных событий.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** аторвастатин, постменопауза, аутоантитела, окисленные ЛПНП.

**SUMMARY.** Objective. To study the influence of atorvastatin on lipid levels, antibodies to oxidized low-density lipoprotein (Ab to ox-LDL) and lipid peroxidation (LPO) in postmenopausal women with coronary heart disease (CHD).

Methods. Lipid levels were determined enzymatically, Ab to ox-LDL in serum by solid phase immunoenzyme analysis, LPO – by induced chemiluminescence method.

Results. All patients were given 4-weeks course of atorvastatin (10 mg/day) and marked hypolipidemic effect was achieved. Induced chemiluminescence intensity after a course of atorvastatin decreased from  $1336,61 \pm 48,02$  to  $1142,75 \pm 47,36$  imp./30 s ( $p < 0,01$ ). Index of total antioxidant activity significantly increased from  $13,70 \pm 0,28$  to  $14,54 \pm 0,24$ . Blood levels of Ab to ox-LDL was significantly decreased ( $W = 91, p < 0,05$ ). This effect was greatest at hypo- $\alpha$ -cholesterolemia.

Conclusions. Atorvastatin inhibition of atherogenic LDL modification is important in the treatment of coronary heart disease in postmenopausal women, who due to a low production of estrogen have the reduced antioxidant capacity of blood plasma, which increases the risk of coronary events.

**KEY WORDS:** atorvastatin, postmenopausal period, antibodies, oxidized low-density lipoprotein.

Увеличение частоты развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин после наступления менопаузы связано в значительной степени со снижением продукции эстрогенов, которое приводит к существенным сдвигам в липидном спектре крови с повышением доли атерогенных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), резкому

снижению антиоксидантного потенциала плазмы и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) [4, 12]. Окисленные ЛПНП (ок-ЛПНП) не только являются основным источником холестерина в атеросклеротических бляшках, но и индуцируют образование специфических аутоантител (АТ) к ок-ЛПНП. Повышенное формирование мо-

дифицированных ЛПНП и стимуляция аутоиммунных реакций рассматриваются как важные факторы локального воспаления и дестабилизации атеросклеротических бляшек, что, по современным представлениям, играет ведущую роль в прогрессировании клинических осложнений атеросклероза [2, 13].

Следует отметить, что результаты исследований по применению гормональной заместительной терапии (ГЗТ) для вторичной профилактики ИБС у женщин в постменопаузе оцениваются как неоднозначные [15, 17, 18]. В то же время наиболее эффективными гиполипидемическими и антиатеросклеротическими средствами по-прежнему остаются ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – статины, существенно снижающие уровень атерогенных ЛПНП и, соответственно, частоту коронарных эпизодов. В настоящее время активно изучаются плейотропные эффекты статинов, к которым, в частности, относится и уменьшение степени окисления ЛПНП. Так, недавно показано, что один из наиболее эффективных препаратов этого ряда – аторвастатин – позитивно влияет на показатели перекисного окисления при гиперхолестеринемии [3].

**Цель исследования.** Изучение влияния аторвастатина на уровень АТ к ок-ЛПНП, показатели ПОЛ и содержание липидов крови у женщин постменопаузального возраста.

**Материалы и методы исследования.** В одинарное слепое, плацебо неконтролируемое исследование было включено 20 женщин с ИБС и первичной гиперхолестеринемией в постменопаузальном периоде. Средний возраст обследованных составил  $67,3 \pm 4,0$  года, продолжительность менопаузы – от 2 до 29 лет. Среди пациенток преобладали больные со стенокардией напряжения, у 7 регистрировалась стенокардия напряжения II функционального класса, у 11 – III функционального класса, у 1 – спонтанная стенокардия. Восемь женщин перенесли в прошлом (от 2 до 7 лет назад) инфаркт миокарда. Проявления сердечной недостаточности не выше II стадии по NYHA отмечались у 8 больных. Гипертонической болезнью страдали 19 женщин. Гиперлипидемия IIa и IIb типа по классификации D. Fredricsen регистрировалась соответственно у 9 и 11 больных, в 9 случаях она сочеталась с гипо- $\alpha$ -холестеринемией. Все пациентки соблюдали гиполипидемическую диету. На время исследования были отменены антиоксиданты и препараты ГЗТ. Аторвастатин назначали в суточной дозе 10 мг.

Показатели липидного спектра сыворотки, содержание АТ к ок-ЛПНП крови, показатели ПОЛ оценивали до начала терапии и через месяц лечения.

Кровь для исследования брали утром после 14-часового голодания. Цельную кровь отбирали в сухие стеклянные пробирки для получения сы-

воротки. Полученную в ходе центрифугирования (30 мин при 2000 g) сыворотку тестировали на наличие гемоглобина для исключения гемолиза.

Уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в сыворотке крови определяли при помощи реагентов фирмы BIOCON (Германия). Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле M. Friedwald [14].

АТ к ок-ЛПНП в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы IMMCO Diagnostics (США). Результаты выражали в условных ферментативных единицах Е/мл.

Об активности ПОЛ судили по образованию свободных радикалов, определяемых методом индуцированной хемилюминесценции по значению интенсивности ( $I_{хл}$ ) и светосуммы свечения ( $S_{хл}$ ) при добавлении к 0,1 мл сыворотки 0,2 мл 2% раствора перекиси водорода, 0,4 мл 0,01 мМ раствора сульфата железа и 0,4 мл фосфатного буфера (рН = 7,4). Процесс регистрировали в течение 30 с на хемолюминометре БХЛ-06. Величины  $I_{хл}$  и  $S_{хл}$  выражали в импульсах за 30 с. Общую антиоксидантную активность (АОА) рассчитывали как отношение  $S_{хл}$  к  $I_{хл}$  [1].

Статистическую обработку результатов проводили при помощи программы прикладного статистического анализа MicroCal Origin, v. 2.8. с использованием оценки средних значений и средней ошибки, однофакторного вариационного анализа (ANOVA), t-критерия Стьюдента и непараметрического метода (критерия Уилкоксона).

**Результаты исследования.** У всех пациенток в результате 4-недельного курса аторвастатина было достигнуто достоверное снижение среднего уровня общего ХС (с  $7,95 \pm 0,33$  до  $5,57 \pm 0,27$  ммоль/л,  $p < 0,0001$ , т. е. на 29,9%) и ХС ЛПНП (с  $5,59 \pm 0,32$  до  $3,49 \pm 0,29$  ммоль/л,  $p < 0,05$ , или на 37,6%). При этом у 12 пациенток был достигнут уровень ХС ЛПНП 3,5 ммоль/л, а у 16 – 4,0 ммоль/л. Средний уровень ТГ в исследованной группе снизился с  $2,85 \pm 0,29$  до  $1,93 \pm 0,20$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), или на 32,3%.

Содержание ХС ЛПВП повысилось в среднем на 10,1%. Отдельно были проанализированы данные, полученные у больных с гипо- $\alpha$ -холестеринемией. В этой подгруппе уровень ХС ЛПВП достоверно повысился с  $0,89 \pm 0,089$  до  $1,01 \pm 0,02$  ммоль/л ( $p < 0,005$ ).

Интенсивность индуцированной хемилюминесценции после применения аторвастатина снизилась с  $1336,61 \pm 48,02$  до  $1142,75 \pm 47,36$  имп./30 с ( $p < 0,01$ ). Показатель общей антиокислительной активности достоверно повысился с  $13,70 \pm 0,28$  до  $14,54 \pm 0,24$  (см. табл.).

Индивидуальные значения уровня АТ к ок-ЛПНП в сыворотке крови обследованных больных пред-

Таблица

Влияние терапии аторвастатином на показатели перекисного окисления липидов у женщин постменопаузального возраста

Показатели	До начала терапии	Через месяц	F	p
$I_{\text{хл}}$ , имп./30 с	1336,61 ± 48,02	1142,75 ± 47,36	8,263	<0,01
$S_{\text{хл}}$ , имп./30 с	18265,51 ± 700,01	16537,18 ± 610,84	3,460	>0,05
АОА	13,70 ± 0,28	14,54 ± 0,24	5,158	<0,03

ставлены на рисунке. Так как при анализе результатов выборки выявлено нерегулярное распределение значений в общей группе, для оценки изменений титра АТ к ок-ЛПНП был применен метод непараметрической статистики с использованием критерия Уилкоксона. Обнаружено достоверное снижение содержания в крови АТ к ок-ЛПНП ( $W = 91$ ,  $p < 0,05$ ). В подгруппе больных ИБС с гипо- $\alpha$ -холестеринемией статистическая достоверность снижения содержания АТ к ок-ЛПНП с  $21,04 \pm 3,31$  до  $12,13 \pm 1,17$  Е/мл ( $p < 0,03$ ) была рассчитана параметрически с использованием критерия Стьюдента.

**Обсуждение результатов исследования.** Обнаруженное в настоящем исследовании снижение содержания в крови общего ХС и ХС ЛПНП у пациенток постменопаузального возраста с ИБС было зарегистрировано уже через месяц терапии аторвастатином в дозе 10 мг в сутки, которая считается начальной. Эти данные совпадают с сопоставимыми по длительности лечения результатами 6-недельного двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования гиполипидемического эффекта аторвастатина, назначавшегося один раз в сутки в

разных дозах больным с первичной гиперхолестеринемией, где наблюдалось достоверное снижение уровня общего ХС и ХС ЛПНП (соответственно на 30 и 41%) при назначении дозы 10 мг [16].

Эффект, полученный нами в отношении ТГ, совпадает с результатами другого исследования влияния аторвастатина, в котором при суточной дозе 10 мг в течение 6 недель уровень ТГ снижался на 27% [5]. Таким образом, в нашем исследовании подтвердилось представление о том, что аторвастатин оказывает гипотриглицеридемическое действие уже в низких дозировках.

В наших предыдущих работах было показано, что ЛПВП обладают собственной антиоксидантной активностью и могут способствовать замедлению перекисления атерогенных ЛПНП *in vivo* [6]. В настоящем исследовании увеличение пула антиатерогенных ЛПВП под влиянием аторвастатина совпало со снижением интенсивности ПОЛ и увеличением общей антиокислительной активности крови, что свидетельствует о благоприятном влиянии аторвастатина не только на уровень липидов, но и на интенсивность перекисной модификации ЛПНП.

Антиоксидантное действие некоторых других гиполипидемических средств продемонстрировано и другими авторами. В основном это были эксперименты *in vitro* [7]. В настоящем исследовании такой эффект аторвастатина приобретает особое значение в связи с тем, что он получен при лечении женщин с ИБС постменопаузального возраста, так как хорошо известно, что у них наблюдается снижение антиоксидантного потенциала, в частности, вследствие уменьшения уровня эстрогенов [8].

Наиболее информативным показателем, отражающим степень и патогенетическую значимость перекисления ЛПНП, является уровень АТ к ок-ЛПНП, так как за счет иммунологического ответа организма проявляются обусловленные аутоиммунными реакциями нарушения функции эндотелия и тромбогенного потенциала, которые способствуют прогрессированию заболевания [9]. В литературе имеются противоречивые данные о влиянии ГЗТ на этот показатель. Так, N. Hoogerbrugge с соавторами выявили достоверное снижение титра АТ к ок-ЛПНП в ответ на терапию эстрогенами у 25 женщин постменопаузального возраста [10]. Однако в исследовании А. М. Heikkinen и соавторов не было получено значимых различий по уровню АТ к ок-ЛПНП, содер-

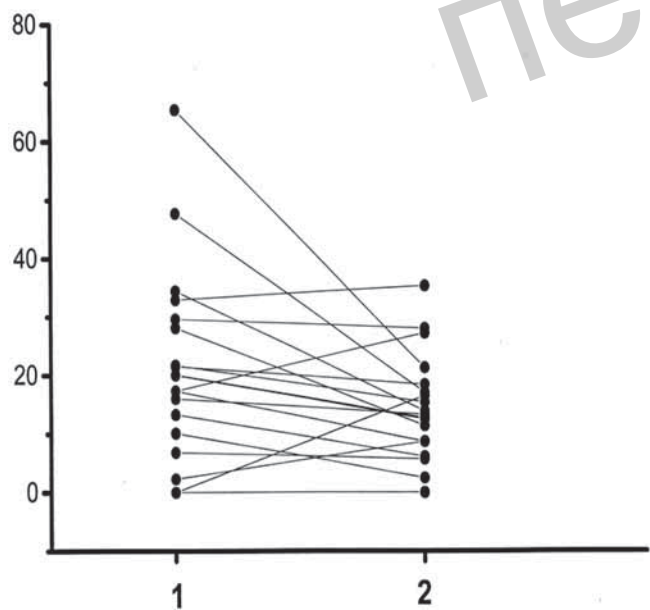


Рис. Индивидуальные значения содержания антител к окисленным липопротеидам в сыворотке крови женщин постменопаузального возраста до начала терапии аторвастатином (1) и через месяц терапии (2). По оси абсцисс отложены условные единицы – Е/мл.

жанию ЛПВП и ТГ в группах больных ИБС, получавших и не получавших ГЗТ в течение года [15]. Вместе с тем, несмотря на то, что имеются надежные подтверждения позитивного действия ингибиторов ГМГ-коэнзим А редуктазы для вторичной профилактики ИБС в постменопаузе, практически отсутствуют подобные исследования, посвященные влиянию гиполипидемической терапии статинами на титр АТ к ок-ЛПНП без сопутствующей ГЗТ.

Обнаруженное в нашей работе снижение содержания в крови АТ к ок-ЛПНП в некоторой степени объясняют результаты исследования В. Fuhrman с соавторами, которые обнаружили торможение аторвастатином включения ок-ЛПНП в дифференцирующиеся моноциты [11]. В том же исследовании продемонстрировано увеличение под действием аторвастатина активности параоксоназы – фермента, обеспечивающего антиоксидантную функцию ЛПВП. В этой связи небезын-

тересным представляется выявленное нами после курса аторвастатина в подгруппе пациенток с гипо- $\alpha$ -холестеринемией, где изначально снижен антиоксидантный потенциал ЛПВП, еще более значимое, чем в общей группе, снижение содержания АТ к ок-ЛПНП.

Обсуждаемые результаты свидетельствуют о том, что в ряду плейотропных эффектов аторвастатина существенное место занимают его положительное влияние на поддержание оптимального антиоксидантного потенциала плазмы крови и торможение аутоиммунных реакций, связанных с атерогенной модификацией ЛПНП. Это имеет особое значение при лечении ИБС у женщин в период постменопаузы, когда риск развития коронарных событий может быть значительно уменьшен своевременным назначением препаратов, компенсирующих снижение активности естественных антиатерогенных факторов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина Е. И., Нелюбин А. С., Щенникова М. К. Применение индуцированной хемилюминесценции для оценки свободнорадикальных реакций в биологических субстратах // Биохимия и биофизика микроорганизмов. – Горький, 1983. – Р. 41–48.
2. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction / R. Wu, S. Nityanand, L. Berglund [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 3159–3163.
3. Effect of atorvastatin on LDL oxidation and antioxidants in normocholesterolemic type 2 diabetic patients / W. A. Oranije, J. P. Sels, G. J. Rondas-Colbers [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2001. – Vol. 311 (9). – P. 91–94.
4. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins / B. W. Walsh, I. Schiff, B. Rosner [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 1196–1204.
5. Efficacy and safety of atorvastatin 10 mg every other day in hypercholesterolemia / C. Piamsomboon, P. Laothavorn, S. Saguanwong [et al.] // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2002. – Vol. 85. – P. 297–330.
6. Antioxidative activity of high density lipoproteins in vivo / A. N. Klimov, V. S. Gurevich, A. A. Nikiforova [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1993. – Vol. 100. – P. 13–18.
7. Mueck A. O., Seeger H., Wallwiener D. Fluvastatin combined with 17-beta-estradiol: effect on the oxidation of human low density lipoprotein // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2000. – Vol. 108 (4). – P. 315–317.
8. Wenger N. K., Speroff L., Packard B. Cardiovascular health and disease in women // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 247–256.
9. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL / C. Bergmark, R. Wu, U. de Faire [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1995. – Vol. 15. – P. 441–445.
10. Estrogen replacement decreases the level of antibodies against oxidized low-density lipoprotein in postmenopausal women with coronary heart disease / N. Hooperbrugge, M.C. Zillikens, H. Jansen [et al.] // *Metabolism.* – 1998. – Vol. 47. – P. 675–680.
11. Atorvastatin therapy in hypercholesterolemic patients suppresses cellular uptake of oxidized-LDL by differentiating monocytes / B. Fuhrman, L. Koren, N. Volkova [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 164. – P. 179–185.
12. Evidence for interference in estradiol-17-beta inactivation to estrone by oxidized low-density lipoprotein and selected lipid peroxidation products / W. Abplanalp, M. Rymaszewski, J. Adamski [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* – 1999. – Vol. 134. – P. 253–259.
13. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis / J. T. Salonen, S. Yla-Herttuala, R. Yamamoto [et al.] // *Lancet.* – 199. – Vol. 339. – P. 883–887.
14. Friedwald M. T., Levy R. I., Fredrickson D. S. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin. Chem.* – 1972. – Vol. 18. – P. 499–502.
15. Postmenopausal hormone replacement therapy and autoantibodies against oxidized LDL / A. M. Heikkinen, L. Niskanen, S. Yla-Herttuala [et al.] // *Maturitas.* – 1998. – Vol. 29. – P. 155–161.
16. Reduction of LDL cholesterol by 25% to 60% in patients with primary hypercholesterolemia by atorvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor // J. W. Nawrocki, S. R. Weiss, M. H. Davidson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 1995. – Vol. 15. – P. 678–682.
17. Seeger H., Wallwiener D., Mueck A. O. Additive antioxidative effect of hormone replacement therapy combined with a statin // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 178–181.
18. Welty F. K. Cardiovascular disease and dyslipidemia in women // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 514–522.



УДК 613.648.4:615.032.23(045)

## ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ РАДИОЗАЩИТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАФТИЗИНА ПРИ ЕГО ИНГАЛЯЦИОННОМ И ИНТРАТРАХЕАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

И. С. Драчёв<sup>1</sup>, Ю. С. Турлаков<sup>2</sup>, В. Н. Быков<sup>1</sup>, С. Ю. Краев<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ<sup>2</sup>ФГУП «НИИ промышленной и морской медицины  
Федерального медико-биологического агентства»I. S. Drachov<sup>1</sup>, Yu. S. Turlakov<sup>2</sup>, V. N. Bykov<sup>1</sup>, S. Yu. Kraev<sup>1</sup>

### RADIOPROTECTIVE EFFICACY OF INTRAPERITONEAL, INHALATION OR INTRATRACHEAL ADMINISTRATION OF NAPHTHIZIN

<sup>1</sup>Military Medical Academy by S. M. Kirov<sup>2</sup>Research Institute of Industrial and Marine Medicine Federal Medical and Biological Agency

**РЕФЕРАТ.** В опытах на крысах, подвергнутых общему относительно равномерному гамма-облучению в дозе  $СД_{85-100/30}$ , проведена сравнительная оценка радиозащитного действия нафтизина при внутрибрюшинном, ингаляционном и интратрахеальном введении препаратов. Установлено, что наибольшая радиозащитная эффективность нафтизина наблюдается при интратрахеальном введении, выживаемость облученных животных увеличивается до 70%, что сопоставимо с выживаемостью животных, которым нафтизин вводили внутрибрюшинно. Полученные данные свидетельствуют о возможности интратрахеального применения нафтизина в качестве средства профилактики острых радиационных поражений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острые радиационные поражения, радиопротекторы, нафтизин, интратрахеального и ингаляционного введения лекарственных средств.

Поиск эффективных средств фармакологической профилактики острых радиационных поражений (радиопротекторов) остается одной из актуальных проблем современной радиобиологии и медицинской радиологии. В результате многочисленных экспериментальных и клинических исследований к настоящему времени накоплен значительный объем данных, детально характеризующих противолучевую эффективность и особенности действия не только классических радиопротекторов (цистамина, меркамина, WR 2721 и др.), но и новых препаратов, обладающих профилактическим радиозащитным действием (витаминно-антиоксидантные комплексы, Ex-Rad<sup>Тm</sup>, микроэлементы, препараты из растительного сырья и др.). Сохранение интереса к данной проблеме обусловлено тем, что существующие средства профилактики острых радиационных поражений не в полной мере соответствуют возросшим современным требованиям к эффективности, продолжительности действия, переносимости, влиянию на профессионально значимые психофизиологические характеристики, удобству при-

**SUMMARY.** Comparative experimental assessment of radioprotective efficacy of naphthizin following intraperitoneal, inhalation or intratracheal administration to rats after whole-body relatively homogeneous  $\gamma$ -irradiation at a dose  $LD_{85-100/30}$  was carried out. Intratracheal administration appears to be the most effective, and it was shown that radioprotector administered to rats intratracheally to increase 30-days survival of these animals up to 70%. The results demonstrated availability of intratracheal administration of naphthizin as radioprotective agent.

**KEY WORDS:** acute radiation syndrome, radioprotection, naphthizine, intratracheal and inhalation drug administration.

менения и др. [2, 7, 9]. Имеющиеся в литературе сведения дают основание полагать, что повышение эффективности фармакологических средств может быть достигнуто не только с помощью более активных действующих субстанций, но и путем применения новых способов введения лекарственных препаратов, обеспечивающих их более высокую биодоступность. Ряд авторитетных специалистов высказывают мнение о перспективности изучения особенностей действия лекарственных препаратов при их ингаляционном введении [7, 12, 15]. Важная особенность ингаляционного пути введения лекарств состоит в том, что значительная по площади сорбционная поверхность легких в сочетании с высоким уровнем кровоснабжения обеспечивают быстрое всасывание вводимого ингаляционно лекарственного вещества в кровь. При этом действующая субстанция поступает в системный кровоток в неизменном виде минуя печень, что обуславливает возможность быстрого создания высокой ее концентрации в крови и соответственно способствует быстрому развитию эффекта. Важным фактором явля-

ется размер аэрозольных частиц. Так, аэрозоли с размером частиц более 20–30 мкм назначают, как правило, для местного лечения заболеваний верхних дыхательных путей, т. к. они практически полностью оседают в трахее и бронхах [7]. Для получения системного действия препарата размер частиц не должен превышать 1–3 мкм, т. к. только такие частицы проникают в бронхиолы и альвеолы [4, 7]. Следует отметить, что получение аэрозолей с заданным оптимальным размером частиц представляет собой технически сложную задачу, и это является одним из факторов, препятствующих широкому распространению ингаляционного способа введения лекарственных препаратов.

Сведения об эффективности, положительных и отрицательных сторонах ингаляционного пути введения радиопротекторов, аэрозольных ингаляторов и (или) небулайзеров имеют существенное значение и необходимы в конечном итоге для решения вопроса о целесообразности его практического применения. Среди немногочисленных литературных публикаций по данному вопросу следует отметить работы П. Г. Жеребченко, который в опытах на мышах изучил действие серосодержащих радиопротекторов (тиофосфат ацетамидина и диэтилфосфата S-этилизотиурония) и мезатона в условиях ингаляционного введения. При этом был обнаружен выраженный радиозащитный эффект, сопоставимый с эффектом, наблюдаемым при внутрибрюшинном введении указанных препаратов [2].

Эксперименты С. Vernd и соавторов показали наличие профилактического радиозащитного действия при аэрозольном применении липофильного хелатора ионов железа – салицилальдегида изоникотиноил-гидразона (SIH), который защищает клетки от радиационно-индуцированной клеточной гибели [9]. Механизм действия препарата авторы связывают с его проникновением в лизосомы радиочувствительных клеток и связыванием в них ионов железа, что приводит к снижению активности свободнорадикальных процессов и стабилизации мембраны лизосом. Т. к. легкие являются высокоокисигенированным органом, предполагается, что аэрозольное применение SIH может способствовать предотвращению развития радиационного фиброза [9]. В работе L. Heslet и соавт. предложено использовать в схеме лечения острой лучевой болезни (ОЛБ) аэрозольное введение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в дозе 300 мкг в течение 14–21 суток после воздействия ионизирующих излучений (ИИ) [11].

Недостаточная изученность вопроса об эффективности и особенностях действия радиопротекторов при их ингаляционном введении послужила основанием для проведения данного исследования, цель которого состоит в изучении особенно-

стей действия и сравнительной экспериментальной оценке профилактической радиозащитной эффективности нафтизина при его внутрибрюшинном, ингаляционном и интратрахеальном введении.

Учитывая то обстоятельство, что ингаляционное введение лекарств в значительных количествах является затруднительным, для проведения исследования среди весьма широкого круга радиопротекторов был выбран препарат нафтизин, который имеет сравнительно небольшую оптимальную радиозащитную дозу (3–5 мг/кг), по сравнению с таковой у классических серосодержащих радиопротекторов цистамина и гаммафоса (180–250 мг/кг).

**Материал и методика.** Опыты выполнены на взрослых беспородных белых крысах-самцах, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» РАМН (Ленинградская область). Некондиционных и больных животных выбраковывали. Крыс, отобранных для проведения экспериментов, помещали на двухнедельный карантин. Животных содержали в условиях вивария (по 10 особей в клетке) на стандартном пищевом рационе при свободном доступе к воде. Для экспериментального моделирования острого радиационного поражения животных подвергали общему относительно равномерному воздействию гамма-излучения в дозе 7,3 Гр (мощность дозы – 1,2 Гр/мин), что соответствует  $СД_{90-100/30}$ .

Оценку специфической противолучевой эффективности проводили в соответствии с требованиями «Методические указания по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ» [3].

Из общего числа животных были сформированы пять опытных групп – «Нафтизин вбр», «Нафтизин инг 15», «Нафтизин инг 20», «Нафтизин инг 30», «Нафтизин итр». Животным указанных групп перед облучением однократно вводили нафтизин, соответственно, внутрибрюшинно, ингаляционно (за 15, 20 или 30 мин) или интратрахеально. Также в экспериментах использовано пять контрольных групп животных, получавших плацебо – «Плацебо вбр», «Плацебо инг 15», «Плацебо инг 20», «Плацебо инг 30», «Плацебо итр».

Животным группы «Нафтизин вбр» за 5–10 мин до облучения внутрибрюшинно вводили 0,1 мл 1%-го раствора нафтизина.

Животных группы «Нафтизин инг» до облучения помещали на 15–30 мин в герметизированную камеру объемом 250 л, в которую с помощью аэрозольного ультразвукового ингалятора «Вулкан-1» подавали аэрозоль 5%-ного водного раствора нафтизина.

Расчет суммарной дозы препарата, поступившей в организм при аэрозольном введении, проводили по формуле С. И. Эйдельштейна [7]

$$D = TAC, \quad (1)$$

где  $D$  – суммарная доза препарата, поступившая в организм, г

$T$  – время ингаляции, мин

$A$  – минутный объем дыхания, л/мин

$C$  – концентрация препарата в аэрозоле, г/л.

Расход рабочего раствора нафтизина при выработке аэрозоля составлял 3 мл/мин, т. е. в аэрозольную камеру поступало 150 мг препарата в минуту. При этих условиях в камере объемом 250 л концентрация нафтизина в аэрозоле составляла 0,6 мг/л. Учитывая, что минутный объем дыхания крысы массой 200 г составляет около 85 мл [6, 14], скорость ингаляционного поступления нафтизина в организм крысы в данных условиях составляет 0,051 мг/мин, а оптимальная радиозащитная доза препарата (5 мг/кг) накапливается в течение 12–20 мин.

Интратрахеальное введение нафтизина осуществляли под ларингоскопическим контролем. Животным группы «Нафтизин итр» за 5–10 мин до облучения непосредственно в трахею распыляли 0,1 мл 1%-ного раствора нафтизина с помощью шприца со специальной распылительной насадкой.

Животным контрольных групп вместо раствора нафтизина вводили плацебо – 0,9%-ный раствор хлорида натрия – одним из перечисленных выше способов: внутрибрюшинно (группа «Плацебо вбр»), ингаляционно (группа «Плацебо инг») или интратрахеально (группа «Плацебо итр»).

Исходные данные получали с помощью радиобиологических, гематологических, физиологических и других методов исследования, в том числе регистрировали данные о характере течения и исходе острого радиационного поражения (ОРП) у животных опытных и контрольных групп. При проведении исследований выполняли требования законодательства и нормативно-правовых актов о правилах организации и проведения экспериментальных исследований на животных, в том числе правила гуманного обращения с экспериментальными животными.

Статистическую обработку экспериментальных данных проводили общепринятыми методами. Достоверность различий средних значений показателей выживаемости и средней продолжительности жизни погибших животных оценивали с использованием точного метода Фишера. Различия между значениями сравниваемых показателей считали достоверными при  $p \leq 0,05$  [8].

**Результаты исследования.** Результаты проведенных исследований показали, что профилактическое парентеральное введение нафтизина (как внутрибрюшинное, так и ингаляционное или интратрахеальное) приводит к существенному повышению вероятности благоприятного исхода и

заметному снижению тяжести проявлений клинической картины ОРП у крыс, подвергнутых облучению в абсолютно смертельной дозе.

Результаты наблюдения показали, что у всех животных контрольных групп, подвергнутых облучению после введения плацебо, развились выраженные проявления ОРП (угнетение двигательной активности, диспепсические расстройства, прогрессирующее снижение массы тела, лейкопения, тромбоцитопения и др.). Гибель животных наступала через 8–14 суток после облучения (табл. 1).

У животных, которым за 5–10 мин до облучения вводили нафтизин в дозе 5 мг/кг внутрибрюшинно (группа «Нафтизин вбр»), клинические проявления ОРП были заметно менее выражены, чем у контрольных животных: отмечались меньшая потеря массы тела, более редкое развитие случаев постлучевой гиподинамии и диареи, реже наблюдались сукровичные выделения из глаз и носовых ходов. Выживаемость животных данной группы составила 50%, а средняя продолжительность жизни (СПЖ) – 21,3 суток (см. табл. 1).

У крыс, которым нафтизин вводили в различных дозах до радиационного воздействия ингаляционным путем (группы «Нафтизин инг 15», «Нафтизин инг 20», «Нафтизин инг 30»), выраженность проявлений ОРП была меньшей, чем в соответствующем контроле. В частности, у животных не наблюдали резкой потери массы тела, значительно меньшей была выраженность лейко- и тромбоцитопении. Отмечено, что профилактическая радиозащитная эффективность нафтизина зависит от времени между ингаляцией аэрозоля раствора препарата и облучением (см. табл. 1). Как видно из приведенных в таблице данных, выживаемость животных, подвергнутых облучению через 15 мин (группа «Нафтизин инг 15»), 20 мин (группа «Нафтизин инг 20») и 30 мин (группа «Нафтизин инг 30») после ингаляции аэрозоля раствора нафтизина, была во всех случаях выше, чем в контроле, и составляла 20,0; 33,0 и 25,0% соответственно. При этом СПЖ в указанных группах увеличивались, соответственно, до 15,3, 15,0 и 13,6 суток. Следует отметить, что ингаляция плацебо также способствовала некоторому незначительному (до 10%) повышению выживаемости и некоторому увеличению (до 12,5 суток) СПЖ облученных животных. Вместе с тем во всех группах животных имела место гибель 10–15% животных в ранние сроки (через 2–5 суток) после облучения еще до развития клинических проявлений ОРП, что, по-видимому, не связано непосредственно с радиационным воздействием.

При профилактическом интратрахеальном введении нафтизина (группа «Нафтизин итр») выживаемость смертельно облученных животных существенно возрастала (до 67%), а величина СПЖ увеличивалась до 24,9 суток.

Таблица 1

Влияние различных способов введения нафтизина на течение и исход острого радиационного поражения у крыс, подвергнутых общему равномерному воздействию гамма-излучения в дозе 7,3 Гр

Экспериментальная группа	Количество животных	Доза нафтизина, мг/кг	Выживаемость, % ( $P \pm m_p$ )	СПЖ, сут ( $P \pm m_p$ )
«Плацебо вбр»	18	–	0,0 + 6,0	10,1 ± 0,7
«Нафтизин вбр»	18	5,0	50,0 ± 11,8*	21,3 ± 2,1*
«Плацебо инг 15»	10	–	0,0 + 10,0	10,5 ± 1,0
«Плацебо инг 20»	12	–	16,7 ± 10,8	12,5 ± 2,8
«Плацебо инг 30»	12	–	8,3 ± 8,0	14,4 ± 2,0
«Нафтизин инг 15»	10	3,7	20,0 ± 12,6	15,3 ± 3,3
«Нафтизин инг 20»	12	5,0	33,3 ± 13,6	15,0 ± 3,3
«Нафтизин инг 30»	12	7,5	25,0 ± 12,5	13,6 ± 3,2
«Плацебо инт»	18	–	0,0 + 6,0	12,3 ± 1,5
«Нафтизин инт»	18	5,0	66,7 ± 11,0*	24,9 ± 1,9*

\* Различия достоверны ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с соответствующей контрольной группой.

Таким образом, профилактическая противолучевая эффективность нафтизина при интратрахеальном введении сопоставима с его эффективностью при внутрибрюшинном введении. При аэрозольном введении препарата наилучший эффект отмечали при ингаляции препарата в течение 20 мин до облучения.

Результаты гематологических исследований показали, что интратрахеальное и внутрибрюшинное введение нафтизина существенно снижает выраженность постлучевой лейкопении – наиболее характерного проявления костномозгового синдрома ОРП. Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют, что через 3 суток после облучения у животных контрольных групп происходит значительное снижение количества лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов. Так, если до облучения их количество составляло  $10,2 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $7,3 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $0,4 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $2,7 \pm 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно, то на 3 сутки –  $1,3 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $1,0 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $0,1 \pm 0,0 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $0,5 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ .

К 10 суткам наблюдали развитие выраженного угнетения костномозгового кроветворения. Общее количество клеток белой крови не превышало  $0,1 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , что является характерным эффектом воздействия абсолютно смертельной дозы ИИ.

На фоне выраженного агранулоцитоза наблюдали развитие терминальной стадии ОРП. Профилактическое введение нафтизина изменяет динамику развития лейкопении.

Приведенные данные свидетельствуют, что значительное снижение количества клеток белой крови, как и в контроле, наблюдается на 3 сутки. Но уже на 10 сутки постлучевого периода наблюдается рост числа клеток. Так, у животных,

которым нафтизин профилактически вводили внутрибрюшинно, количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов составляло  $1,2 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $1,0 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $0,1 \pm 0,0 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $0,3 \pm 0,0 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно, что в 10–15 раз больше, чем в группе плацебо. Аналогичные показатели у крыс, получавших нафтизин интратрахеально, составили  $1,3 \pm 0,4 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $0,9 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ,  $0,2 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$  и  $0,6 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{л}$  соответственно. К 20 суткам постлучевого периода наблюдали еще более выраженное увеличение количества клеток белой крови, причем цифры были сопоставимы с физиологической нормой.

**Обсуждение.** Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что при интратрахеальном и аэрозольном введении нафтизин обладает профилактическими противолучевыми свойствами. Это согласуется с результатами работ других авторов, изучавших эффекты радиопротекторов при ингаляционном способе введения [2].

Особый интерес представляет вопрос о биодоступности и дозе поступившего в организм нафтизина при различных способах введения. При внутрибрюшинном и интратрахеальном введении биодоступность лекарственных средств приближается к 100%. Иная картина наблюдается при аэрозольном способе введения. Поступившая доза препарата при ингаляции аэрозоля зависит от многих элементов, в том числе от технических характеристик распылителя (скорость образования аэрозоля, дисперсность частиц и т. д.), вида животных (анатомических и физиологических особенностей), погодных условий (давление, влажность) и др. [7].

Несоответствие полученного противолучевого эффекта теоретическим расчетам, вероятно,

Таблица 2

Влияние различных способов введения нафтизина на показатели периферической крови крыс-самцов, облученных в дозе 7,3 Гр ( $n = 12$  в каждой группе)

Исследуемый показатель	Экспериментальная группа	Значение показателя (количество клеток, $\times 10^9/л$ )			
		до облучения	3-и сутки	10-е сутки	20-е сутки
Лейкоциты	«Плацебо вбр»	10,2 ± 0,8	1,3 ± 0,3	0,1 ± 0,1	–
	«Нафтизин вбр»	9,1 ± 0,8	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,1*	7,4 ± 0,4
	«Плацебо инг»	11,8 ± 0,7	1,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1	–
	«Нафтизин инг»	12,2 ± 0,8	1,0 ± 0,2	1,3 ± 0,4*	5,7 ± 0,8
	«Плацебо итр»	10,3 ± 0,9	1,2 ± 0,2	0,1 ± 0,1	–
	«Нафтизин итр»	10,9 ± 1,1	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,2*	6,2 ± 0,5
Лимфоциты	«Плацебо вбр»	7,3 ± 0,5	1,0 ± 0,4	0,0 ± 0,0	–
	«Нафтизин вбр»	6,2 ± 0,5	0,8 ± 0,1	1,0 ± 0,1*	5,6 ± 0,5
	«Плацебо инг»	7,5 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,1 ± 0,1	–
	«Нафтизин инг»	8,2 ± 0,5	0,7 ± 0,2	0,9 ± 0,3*	4,5 ± 0,5
	«Плацебо итр»	6,8 ± 0,5	0,9 ± 0,3	0,0 ± 0,0	–
	«Нафтизин итр»	7,2 ± 0,4	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,1*	4,8 ± 0,4
Моноциты	«Плацебо вбр»	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0	–
	«Нафтизин вбр»	0,5 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,4 ± 0,1
	«Плацебо инг»	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,0 ± 0,0	–
	«Нафтизин инг»	0,3 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,1
	«Плацебо итр»	0,5 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,1	–
	«Нафтизин итр»	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0	0,5 ± 0,1
Гранулоциты	«Плацебо вбр»	2,7 ± 0,5	0,5 ± 0,1	0,0 ± 0,0	–
	«Нафтизин вбр»	2,2 ± 0,4	0,4 ± 0,0	0,3 ± 0,0*	1,4 ± 0,1
	«Плацебо инг»	2,8 ± 0,5	0,4 ± 0,1	0,0 ± 0,0	–
	«Нафтизин инг»	3,1 ± 0,8	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1*	0,9 ± 0,1
	«Плацебо итр»	2,8 ± 0,5	0,5 ± 0,1	0,0 ± 0,0	–
	«Нафтизин итр»	2,6 ± 0,5	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,2*	1,1 ± 0,1

\* Различия значений показателей достоверны,  $p < 0,05$  (по критерию Фишера), по сравнению с соответствующей группой плацебо.

связано с неравномерным оседанием аэрозоля в дыхательных путях крысы. Так, общая задержка аэрозоля с диаметром частиц 4,6 мкм у крыс составит 80% (так называемый коэффициент задержки составляет 0,8), при этом в носоглотке будет оседать 58%, в трахее и бронхах – 14%, в альвеолах – 6% [4]. Т. е. при данном диаметре аэрозольных частиц они практически все оседут в носоглотке, что негативно скажется на их биодоступности.

Возникает вопрос о целесообразности применения нафтизина как радиопротектора в аэрозольном виде у человека. Тут следует упомянуть, во-первых, тот факт, что минутный объем дыхания человека значительно больше, чем у крыс, и со-

ставляет 7,5 л [13]. Поэтому скорость поступления нафтизина составит  $0,6 \cdot 7,5 = 4,5$  мг/мин [т. е. 0,06 мг/кг · мин]. Во-вторых, в связи с особенностями строения дыхательных путей человека общий коэффициент задержки аэрозольных частиц диаметром 5 мкм составляет 78–90%, при этом в альвеолах оседает 42–53% аэрозоля [10]. Кроме того, чувствительность человека к адреномиметикам на порядок выше, чем у крыс [1, 5], поэтому оптимальная радиозащитная доза нафтизина составляет порядка 0,1 мг/кг препарата. Исходя из этих предположений время ингаляции аэрозоля, необходимое для введения радиозащитной дозы для человека с учетом оседания 50% в альвеолах составит  $0,1 / (0,06 \cdot 0,5) = 3,3$  мин.

**Выводы**

1. Профилактическое ингаляционное и интра-трахеальное введение нафтизина оказывает выраженное радиозащитное действие, проявляющееся существенным (до 30 и 67% соответственно) повышением выживаемости крыс, подвергнутых воздействию гамма-излучения в абсолютно смертельной дозе.

2. Профилактическая радиозащитная эффективность нафтизина при интратрахеальном введении сопоставима с эффективностью его внутри-

брюшинного введения, что проявляется сходным по выраженности увеличением выживаемости, СПЖ и снижением выраженности пострадиационной лейкопении.

3. Дальнейшее изучение особенностей действия нафтизина и других радиопротекторов (цистамина, индралина) при их ингаляционном и (или) интратрахеальном введении является перспективным направлением исследований по проблеме повышения эффективности и обеспечению удобства применения средств профилактики ОРП.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Васин М. В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений: учеб. пособие. – М., 2000. – С. 108–109.
2. Жеребченко П. Г. Эффект радиопротекторов при ингаляционном способе введения // Медицинская радиология. – 1978. – № 2. – С. 74–77.
3. Методические указания по доклиническому изучению радиопротекторных свойств фармакологических веществ // Рук. по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – Изд. 2-е. – М.: Медицина, 2005. – С. 724–729.
4. Микробные аэрозоли и ингаляционные технологии в медицине / О. П. Мисников, А. Ж. Василенко, Р. Ш. Магазов [и др.]. – Уфа: Гилем, 2011. – 496 с.
5. Саксонов П. П. Очерки космической радиобиологии // Проблемы космической биологии. – М.: Наука, 1968. – Т. IX. – С. 346–347.
6. Флиндт Р. Биология в цифрах: сб. таблиц, включающих более 10 000 данных: пер. с нем. – М.: Мир, 1992. – 304 с.
7. Эйдельштейн С. И. Основы аэрозольтерапии. – М.: Медицина, 1967. – 336 с.
8. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
9. Berndt C. Chelation of lysosomal iron protects against ionizing radiation // Biochem. J. – 2010. – Vol. 432. – P. 295–301.
10. Foord N., Black A., Walsh M. Pulmonary deposition of inhaled particles with diameters in the range of 2,5 to 7,5 mm. – Inhaled Particles IV, pt. 1. – Oxford, 1977. – P. 137–149.
11. Heslet L., Bay C., Nepper-Christensen S. Acute radiation syndrome (ARS) – treatment of the reduced host defense // Int. J. of General Med. – 2012. – N 5. – P. 105–115.
12. Kwok P. C. L., Chan H. K. Pulmonary drug delivery // Ther. Deliv. – 2013. – Vol. 4, N 8. – P. 877–878.
13. Martonen T. B. Surrogate experimental models for studying particle deposition in the human respiratory tract: an overview // Aerosols: Res. Risk Asses and Contr. Strateg. – Chelsea, Mich., 1986. – P. 547–468.
14. Regional deposition and pulmonary distribution of inhaled monodisperse aerosol particles in small laboratory animals / O. G. Raable, N. A. Al-Bayati, S. V. Teague [et al.] // Aerosols: Form. And React. – Oxford, 1986. – 191 p.
15. Siekmeier R., Scheuch G. Inhaled insulin-does it become reality? // J. Physiol. Pharmacol. – 2008. – Vol. 59. – Suppl. 6. – P. 81–113.

УДК 616.62–006+618.146–007.17]–073

## ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА С ФОТОДИТАЗИНОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ДИСПЛАЗИЕЙ ШЕЙКИ МАТКИ

*С. И. Горелов, Е. З. Щербаковский, А. В. Дячук, Л. А. Шулико**ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»*

S. I. Gorelov, E. Z. Shcherbakovski, A. V. Dyachuk, L. A. Shuliko

### PHOTODYNAMIC DIAGNOSIS WITH PHOTODITAZIN OF THE PATIENTS WITH BLADDER CANCER AND CERVICAL DYSPLASIA

*Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency*

**РЕФЕРАТ.** Представлены результаты фотодинамической диагностики 144 пациентов с опухолями мочевого пузыря и 132 пациенток с дисплазией шейки матки. Исследованы различные способы местного и системного применения препарата хлорин е6 в качестве фотосенсибилизатора. Изучены их результаты.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фотодинамическая диагностика, дисплазия шейки матки, рак мочевого пузыря, опухоль мочевого пузыря, фотосенсибилизатор, хлорин е6.

**SUMMARY.** The results of photodynamic diagnosis of 144 patients with bladder tumors and 132 patients with cervical dysplasia were presented. Different ways of local and systemic use of the drug chlorin e6 as a photosensitizer were explored. The results were studied.

**KEY WORDS:** photodynamic diagnosis, cervical dysplasia, bladder cancer, bladder tumor, photosensitizer, chlorin e6.

Литературные данные об использовании фотосенсибилизаторов (ФС) хлоринового ряда для ФДД РМП в доступной литературе малочисленны и противоречивы. Подавляющее большинство публикаций посвящено различным аспектам фотодинамической терапии (ФДТ) с использованием фотодитазина в областях медицины, не связанных с урологическими и гинекологическими заболеваниями [3, 4]. В соответствии с инструкцией производителя препарат на основе хлорина е6 (фотодитазин) для ФДД и ФДТ предлагается вводить только внутривенно, что, в отличие от локальных способов введения препаратов на основе 5-АЛК (аласенс), теоретически может увеличивать вероятность возможных фототоксических осложнений.

**Цель исследования.** Сравнить чувствительность и специфичность флуоресцентной диагностики (ФД) при использовании препаратов на основе хлорина е6 и 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК) в диагностике рака мочевого пузыря (РМП). Изучить эффективность препарата на основе хлорина е6 в диагностике предраковых состояний шейки матки.

**Материалы и методы исследования.** Проанализированы результаты обследования и лечения 144 пациентов с опухолями мочевого пузыря и 132 пациенток с дисплазией шейки матки.

Среди обследованных больных РМП мужчин было 101 (70%), женщин – 43 (30%). Больные были распределены на 3 группы. В первую вошло 20 (13,9%) больных, которым в качестве фотосенсибилизатора внутрипузырно вводился аласенс в дозе 1,5 г. Вторую группу составили 48 (33,3%) пациентов, у которых в качестве фотосенсибилизатора был использован фотодитазин, вводимый внутривенно в дозе 0,7–1,4 мг на кг массы тела. Больным третьей группы – 76 (52,8%) – фотодитазин вводился внутрипузырно в дозе 10,0 мг. Экспозиция при всех способах введения препарата составляла 1,5–2 ч, после чего проводилась ФДД. При выявлении опухолей или флуоресцирующих участков слизистой мочевого пузыря проводилась их трансуретральная резекция. Весь операционный материал подвергнут гистологическому исследованию.

Больных с дисплазией ШМ I–II степени разделили на 3 группы в зависимости от способа введения фотосенсибилизатора. Больным с дисплазией ШМ III степени тяжести (четвертая группа) препарат применяли только внутривенно (табл. 1).

Внутривенно препарат вводили в дозе 0,7–1,4 мг/кг массы тела за 1,5–2 ч до исследования. Местно применяли фотодитазин в виде 0,5% геля, который наносили на влагалищную порцию

Таблица 1

Распределение больных с дисплазией ШМ по способу введения фотодитазина

Группа	Количество пациенток	Способ введения препарата
1-я	28	Фотодитазин 0,5% гель, 2,0 мл – аппликация на шейку матки
2-я	23	Фотодитазин в дозе 0,7–1,4 мг/кг массы тела в 200 мл 0,9% р-ра NaCl – внутривенно
3-я	27	Фотодитазин 10,0 мг в 20,0 мл 0,9% р-ра NaCl – местно в зону шейки матки
4-я	54	Фотодитазин в дозе 0,7–1,4 мг/кг массы тела в 200 мл 0,9% р-ра NaCl – внутривенно

Таблица 2

Результаты эндоскопической диагностики РМП при внутривенном введении аласенса (n = 20)

Характер изменений слизистой	ЦС		ФЦС		Чувствительность			Специфичность		
	абс.	%	абс.	%	ЦС	ФЦС	p, не более	ЦС	ФЦС	p, не более
Папиллярные опухоли	12	60,0	14	70,0	82,1	95,8	0,05	63,1	66,2	0,05
Плоские поражения слизистой	4	20,0	10	50,0	51,5	93,2	0,05	62,3	66,3	0,05

шейки матки, стенки влагалища или на поверхность вульвы за 90–120 минут до исследования.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В качестве основных критериев эффективности ФДД рака мочевого пузыря изучены ее чувствительность и специфичность при применении в качестве фотосенсибилизаторов аласенса и фотодитазина. Кроме того, проведено сравнение эффективности эндоскопической диагностики при внутривенном и внутривезикулярном введении фотодитазина.

Анализ результатов эндоскопического обследования с применением аласенса показал достоверные различия чувствительности цистоскопии в белом свете (82,1%) и флуоресцентной цистоскопии (ФЦС) (95,8%) при диагностике как папиллярных опухолей МП, так и плоских эндотелиальных образований слизистой МП (51,5% и 93,2% соответственно).

Специфичность обеих методик цистоскопии не отличалась при диагностике папиллярных и плоских эндотелиальных образований (табл. 2).

Аналогичные данные чувствительности и специфичности диагностики папиллярных опухолей и плоских интраэпителиальных поражений слизистой МП получены при анализе результатов

эндоскопической диагностики с применением в качестве фотосенсибилизатора фотодитазина, вводимого как внутривенно, так и внутривезикулярно (табл. 3 и 4).

Таким образом, достоверной статистической разницы в диагностической ценности использованных ФС при разных путях их введения не получено. Однако при визуальном сравнении степени флуоресценции отмечено, что флуоресценция опухолевой ткани при внутривезикулярном введении фотодитазина во всех случаях была значительно интенсивнее, чем при его внутривенном введении.

Эффективность ФДД патологии шейки матки в зависимости от способа введения фотосенсибилизатора представлена в таблице 5.

Чувствительность ФДД достоверно не отличалась ( $p > 0,05$ ) в зависимости от способа введения фотодитазина при различной степени патологии ШМ – CIS I-II и CIS III.

При сравнении специфичности метода при внутривенном и местном применении фотосенсибилизатора пациенткам с CIS I-II ст. и CIS III ст. достоверной разницы не отмечено ( $p > 0,05$ ). В группе женщин с CIS I –II ст., которым фотодитазин применяли в виде аппликации 0,5% геля,

Таблица 3

Результаты эндоскопической диагностики РМП при внутривенном введении фотодитазина (n = 48)

Характер изменений слизистой	ЦС		ФЦС		Чувствительность			Специфичность		
	абс.	%	абс.	%	ЦС	ФЦС	p, не более	ЦС	ФЦС	p, не более
Папиллярные опухоли	30	62,0	39	81,0	82,1	97,4	0,05	63,1	72,3	0,05
Плоские поражения слизистой	8	16,0	17	35,0	51,5	97,2	0,05	62,3	67,2	0,05



Таблица 4

Результаты эндоскопической диагностики РМП при внутрипузырном введении фотодитазина (n = 76)

Характер изменений слизистой	ЦС		ФЦС		Чувствительность, %			Специфичность, %		
	абс.	%	абс.	%	ЦС	ФЦС	p, не более	ЦС	ФЦС	p, не более
Папиллярные опухоли	42	55,0	56	73,0	82,1	98,5	0,05	63,1	73,7	0,05
Плоские поражения слизистой	12	15,0	21	27,0	51,5	98,2	0,05	62,3	72,1	0,05

Таблица 5

Эффективность ФДД патологии шейки матки в зависимости от способа введения фотосенсибилизатора

Патология шейки матки	Способ введения препарата	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %
CIS I–II ст.	Аппликация 0,5 % геля	90,0	76,8	71,3
	Внутривенно	91,3	87,5	75,1
	Местно в виде раствора	88,2	81,7	72,5
CIS III ст.	Внутривенно	93,2	88,9	75,0

специфичность метода оказалась ниже по сравнению с группами обследуемых, которым препарат вводили внутривенно и местно ( $p < 0,05$ ).

**Выводы**

1. Фотодитазин, наряду с аласенсом, может быть использован для флуоресцентной диагностики опухолей мочевого пузыря, поскольку их чувствительность и специфичность в диагностике папиллярных и плоских поражений мочевого пузыря сопоставима, а флюоресценция фотодитазина более интенсивна.

2. Применение фотодитазина возможно как внутривенно, так и внутрипузырно, однако доза

при внутрипузырном введении в 5 раз меньше, чем при внутривенном. Результаты ФДД опухолей мочевого пузыря при внутрипузырном и внутривенном введении фотодитазина достоверно не различаются.

3. Фотодитазин возможно использовать для одновременной ФДД и ФДТ опухолей мочевого пузыря.

4. Критерии оценки метода свидетельствуют об эффективности флуоресцентной диагностики с фотодитазином при аппликации фотосенсибилизатора на шейку матки, введении препарата в зону шейки матки, внутривенном его введении.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Белый Ю. А., Терещенко А. В., Володин П. Л., Каплан М. А. Опыт клинического применения ФДТ в лечении рецидивирующего птеригиума // Российский Биотерапевтический журнал. – 2007. – № 1, Т. 6. – С. 11.
- Волгин В. Н., Соколова Т. В., Ламоткин И. А., Садовская М. В. Применение фотодитазина при лечении заболеваний различной этиологии // Российский Биотерапевтический журнал. – 2006. – № 1, Т. 5.
- Денисова Е. Д., Аполихина И. А., Булгакова Н. Н. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия: возможности применения при заболеваниях нижних отделов половых путей // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 17–20.
- Лопаткин Н. А., Камалов А. А., Токарев Ф. В. и соавт. Возможности флуоресцентной диагностики рака мочевого пузыря // Рак мочевого пузыря: Мат. 4-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ. – М., 2002. С. 17–18.
- Лопаткин Н. А., Мартов А. Г., Крендель Б. М. и соавт. Современные подходы в лечении поверхностного рака мочевого пузыря // Рак мочевого пузыря: Мат. 4-й Всерос. науч. конф. с участием стран СНГ. – М., 2002. – С. 50–51.
- Kriegmair M., Stepp H., Baungartner R. et al. Fluorescence controlled transurethral resection of bladder cancer following intravesical application of 5-aminolevulinic acid // J. Urol. – 1996. – Vol. 155. – P. 665A.
- Schmidbauer J., Remzi M., Klatter T., Waldert M., Mauermann J. et al. Fluorescence cystoscopy with high-resolution optical coherence tomography imaging as an adjunct reduces false-positive findings in the diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder // Eur. Urol. – 2009, Dec. – N 56(6). – P. 914–919.
- Soergel P. Photodynamic diagnosis and therapy in gynecology / P. Soergel, M. Loning, I. Staboulidou et al. // J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. – 2008. – Vol. 27, N 4. – P. 307–320.

УДК 616.348–006.441–073

## КОМПЛЕКСНАЯ ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИМФОМЫ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

С. К. Скульский<sup>1</sup>, В. А. Ратников<sup>1,2,3</sup>, Н. В. Марченко<sup>1</sup>, Л. А. Строчкова<sup>1</sup>, Т. Н. Енькина<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»<sup>3</sup>ФГБУ «НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова»S. K. Skulski<sup>1</sup>, V. A. Ratnikov<sup>1,2,3</sup>, N. V. Marchenko<sup>1</sup>, L. A. Strokova<sup>1</sup>, T. N. Enkina<sup>1</sup>

## COMPLEX RADIOLOGICAL DIAGNOSTICS COLON'S LYMPHOMA

<sup>1</sup> Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency<sup>2</sup> Saint Petersburg State University<sup>3</sup> Petrov's Institute of Oncology

**РЕФЕРАТ.** Понятие «лимфома» объединяет более 30 заболеваний, различных по своим клиническим проявлениям, течению и прогнозу. Выделяют два основных типа лимфом: лимфома Ходжкина и неходжкинская лимфома. В статье дан обзор некоторых форм неходжкинских лимфом желудочно-кишечного тракта и возможностей методов лучевой диагностики в выявлении данной патологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неходжкинская лимфома, комплексная лучевая диагностика, МРТ, КТ, ПЭТ.

**SUMMARY.** The concept of „lymphoma” brings together more than 30 diseases that differ in their clinical manifestations, course and prognosis. There are two main types of lymphoma: Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin's lymphoma. The paper reviews some forms of non-Hodgkin's lymphoma of the gastrointestinal tract, presents possible methods of radiation diagnosis in detecting the disease.

**KEY WORDS:** non-Hodgkin's lymphoma, complex radiological diagnostics, MRI, CT, PET.

Лимфопролиферативные заболевания представляют собой одну из самых обширных областей гематологии, могут возникать фактически в любом органе и иметь различные гистологические черты, клинические проявления и прогноз [1]. Лимфоидные клетки проходят долгий путь развития от стволовых до зрелых клеточных элементов, запрограммированных на выполнение определенных функций. На каждом этапе созревания, характеризующемся молекулярно-биологическими изменениями клеток, может произойти опухолевая трансформация и появиться злокачественный клон лимфоцитов, который и будет представлять субстрат опухоли [2]. По месту первичного возникновения лимфопролиферативные заболевания могут быть разделены на две большие группы. Лимфопролиферативные заболевания, первично возникающие в костном мозге, обозначаются термином «лейкоз». Если опухоль первично возникает в лимфоидной ткани, расположенной вне костного мозга (в лимфатических узлах), то такое заболевание обозначается термином «лимфома». При развитии лимфомы из лимфоидной ткани какого-либо органа (печени, толстой кишки, головного мозга) к термину «лимфома» добавляется

указание органа, из лимфоидной ткани которого данная опухоль происходит.

Наиболее обширная классификация лимфом представлена в руководстве «Патология и генетика опухолей кроветворной и лимфоидной тканей», опубликованном Всемирной организацией здравоохранения в 2001 г. [21].

Лимфома – это группа онкологических заболеваний лимфатической ткани, характеризующихся увеличением лимфатических узлов и (или) поражением различных внутренних органов, в которых происходит неконтрольное накопление «опухолевых» лимфоцитов.

Для упрощения понимания материала отметим, что основными группами лимфопролиферативных заболеваний являются:

- В-клеточные лимфопролиферативные заболевания;
- Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания;
- лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина).

В- и Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания (исключая В- и Т-клеточные лейкозы) объединяют в общую группу, обозначаемую термином «неходжкинские лимфомы» (НХЛ).

Отмечается не только неуклонный рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами, но и увеличение выявления различных форм и (или) морфологических вариантов лимфопрлиферации, прежде всего экстранодальных лимфом. Выявленные особенности имеют как научное, так и практическое значение. Заболеваемость выше в развитых странах, где за последние 20 лет она увеличилась более чем на 50% и по темпу прироста превышает лимфогранулематоз.

Наиболее значимым фактором риска развития НХЛ является возраст: уровень заболеваемости в возрасте 15–20 лет более чем в 10 раз ниже по сравнению с возрастом старше 75 лет (эта особенность характерна для обоих полов). Только лимфобластные лимфомы (лейкемии) и лимфома Беркитта развиваются в возрасте до 20 лет (при эндемическом варианте лимфомы Беркитта болеют преимущественно дети – пик заболеваемости в возрасте 5–8 лет). Основную часть больных НХЛ составляют лица старше 60 лет [3].

При неходжкинской лимфоме происходит мутация ДНК в одном из лимфоцитов, что приводит к появлению большого числа плохо сформированных лимфоцитов, срастающихся в опухолевые массы внутри лимфатических узлов и в других органах. Точная причина мутации ДНК, ведущая к НХЛ, неизвестна, но под подозрением находится ряд химикатов, особенно гербициды и пестициды.

В большинстве случаев НХЛ дебютируют поражением периферических или висцеральных лимфатических узлов (нодальные лимфомы), однако в последние годы увеличилось количество больных экстранодальными НХЛ (исходящими из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой, что и отражено в их названии MALTомы – mucosa-associated lymphoid tissue), среди которых наиболее распространены НХЛ желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, НХЛ при ВИЧ-инфекции [1].

Согласно классификации REAL (Revised European-American Lymphoma), диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома относится к агрессивным и является наиболее частым вариантом лимфом в этой группе, к которой также относятся периферическая Т-клеточная, анапластическая крупноклеточная и лимфобластная лимфомы. Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома – наиболее частый вариант лимфом у взрослых и составляет 30–40% всех НХЛ, 80% агрессивных лимфом [3, 15]. Ее течение характеризуется склонностью к быстрой генерализации опухолевого роста, что определяет крайне неблагоприятный прогноз и высокую летальность больных: 5-летняя выживаемость составляет в среднем 38%, а медиана выживаемости нелеченых больных не превышает 1 года. M. H. Amer и S. El-Akkad

сообщили, что 10-летняя выживаемость больных с этой патологией составила 53% [2].

Как сказано выше, желудочно-кишечный тракт является наиболее частой локализацией лимфом экстранодального распространения. Диагностика данного состояния весьма нелегка. Пациентам с лимфомами ЖКТ при эндоскопическом исследовании часто выставляются диагнозы иных (доброкачественных) заболеваний. Крайне важно для дальнейшего прогноза выявить эту патологию на ранней стадии, до перехода ее из низко- в высокозлокачественную форму.

Среди первичных НХЛ ЖКТ наиболее часто поражается желудок (55–70%), реже – тонкая (20–35%) и толстая (5–10%) кишка [1]. При этом среди злокачественных опухолей тонкой кишки лимфомы составляют 18%, менее 1% опухолей толстой кишки и 1–5% всех злокачественных заболеваний желудка [6]. Первичная лимфома поджелудочной железы встречается редко (менее 1% опухолей поджелудочной железы и менее 2% экстраузловых форм лимфом) [4, 8, 9, 17, 19, 21]. Вторичные лимфомы поджелудочной железы являются гораздо более распространенными (до 30% у больных с распространенной лимфомой) [4].

НХЛ желудка обычно развивается в антральном отделе (это объясняется особенностями инфицирования слизистой оболочки *Helicobacter pylori*, который выявляется более чем в 90% биоптатов пациентов с данной патологией), реже поражает тело и кардиальный отдел. В большинстве случаев заболевание возникает у лиц среднего и пожилого возраста.

Первичные НХЛ толстой кишки обычно имеют В-клеточный фенотип: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток зоны мантии, редко встречается анапластическая крупноклеточная лимфома.

Клиническая картина разнообразна и неспецифична, может напоминать рак ободочной и прямой кишки, иммуновоспалительные заболевания толстой кишки (неспецифический язвенный колит, болезнь Крона), также может проявляться болью в животе, тошнотой, рвотой, потерей массы тела и отсутствием аппетита. У некоторых больных при осмотре удается пальпировать в животе опухолевидное образование. В дальнейшем, обычно спустя 2–3 месяца, появляются симптомы кишечной непроходимости или другие осложнения (перфорация, кровотечение). При диффузном росте опухоли, который свойствен большинству неходжкинских лимфом, происходит инфильтрация стенки кишки бластными лимфоцитами. При вовлечении в патологический процесс лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки и забрюшинных лимфатических узлов нарушается лимфообращение в стенке кишки и развивается синдром экссудативной энтеропатии.

Основными моментами, определяющими клинические черты заболевания и прогноз, являются стадия дифференцировки клеток, из которых состоит опухоль, и характер роста внутри вовлеченного лимфоузла (фолликулярный или диффузный) либо органа.

Дифференциальный диагноз между НХЛ и неспецифическим язвенным колитом, при котором также определяется лимфоидная инфильтрация, нередко весьма сложен и требует проведения иммуногистохимических исследований [5]. Считается, что для первичной лимфомы ЖКТ в основном характерен болевой синдром. В некоторых случаях появление болей на 3 года предшествовало точной диагностике [12].

Большинство лучевых методов диагностики выявляют, как правило, неспецифические признаки развития объемного процесса, в основном со сниженной васкуляризацией в сравнении с неизмененными тканями.

В целях демонстрации сложной клинко-инструментальной и лучевой диагностики заболевания приводим наше клиническое наблюдение (1 случай).

Пациентка 65 лет поступила в стационар с жалобами на постепенно усиливающиеся боли в животе, беспокоящие несколько недель, неустойчивый стул. Состояние пациентки удовлетворительное.

При выполнении УЗИ брюшной полости: ниже желудка и двенадцатиперстной кишки лоцируется опухолевидное образование в виде конгломерата неоднородной гипоехогенной структуры размерами 105×100×165 мм. Свободная жидкость в брюшной полости не выявлена, лимфатические узлы не увеличены. Заключение: опухоль брюшной полости.

При фиброгастродуоденоскопии выявлен ригидный участок в нижних отделах по большой кри-

визне желудка размерами 30×50 мм более яркой окраски с патологическим сосудистым рисунком. Заключение: прорастание опухоли извне в стенку желудка.

По данным колоноскопии в области средней трети поперечной ободочной кишки определяется выраженное сужение просвета кишки за счет сдавления извне и прорастания в стенку, имеются инфильтрация слизистой с патологическим сосудистым рисунком, явления лимфостаза слизистой в прилежащей к сужению области. Заключение: сдавление поперечно-ободочной кишки с прорастанием в стенку.

Компьютерная томография выполнена на мультиспиральном компьютерном томографе Somatom Sensation 40 (Siemens) в режиме ангиографии с параметрами сканирования – толщина среза 0,75 мм, с шагом 0,75 мм, с использованием автоматического иньектора – скорость введения контрастного препарата – 4,0 мл/с, объем контрастного препарата – 120 мл («Ультравист-300», Bayer). В эпигастральной области выявлен опухолевый конгломерат с нечетким контуром размерами 100×70×60 мм с вовлечением выходного отдела желудка, проксимальных отделов двенадцатиперстной кишки, поперечно-ободочной кишки, головки и тела поджелудочной железы. Образование накапливает контрастное вещество неинтенсивно – с 40 до 60 ед. НУ, преимущественно в портальную и отсроченную фазы, без признаков быстрого выведения контрастного вещества. Образование несколько деформирует ход верхней брыжеечной артерии и ее ветви без их прорастания и компрессии. Увеличенных забрюшинных лимфатических узлов не выявлено. Заключение: опухолевый конгломерат эпигастральной области.

Магнитно-резонансная томография выполнена на томографе Verio 3T (Siemens), с динамиче-

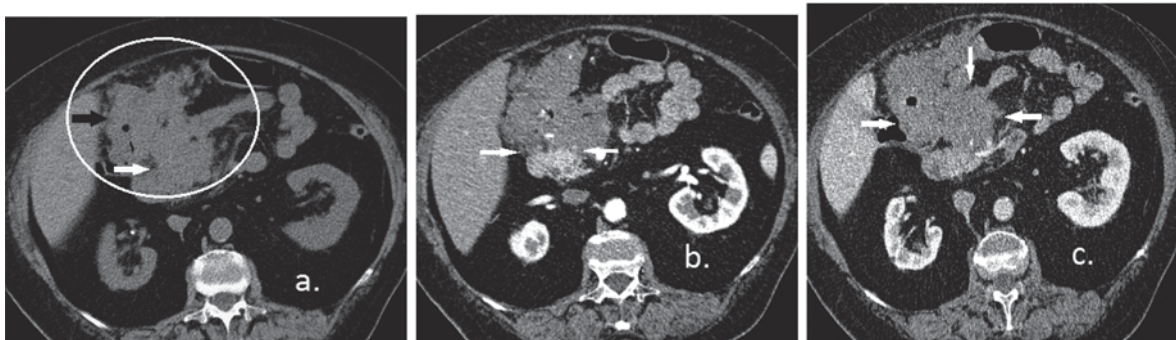


Рис. 1. МСКТ. а – нативное изображение, опухолевый конгломерат в эпигастральной области с нечетким неровным контуром, интимно прилегающий к головке поджелудочной железы (белая стрелка), антральному отделу желудка, поперечно-ободочной кишке, с наличием утолщения стенки и сужения просвета последней (черная стрелка); б – артериальная фаза контрастирования; на фоне интенсивного накопления контрастного вещества паренхимой поджелудочной железы визуализируется гиповаскулярное образование, контур железы в области прилегания образования нечеткий, за счет прорастания (белые стрелки); с – портальная фаза контрастирования; отмечается постепенное накопление контрастного вещества выявленным образованием; границы между стенкой ободочной кишки и образованием не визуализируются

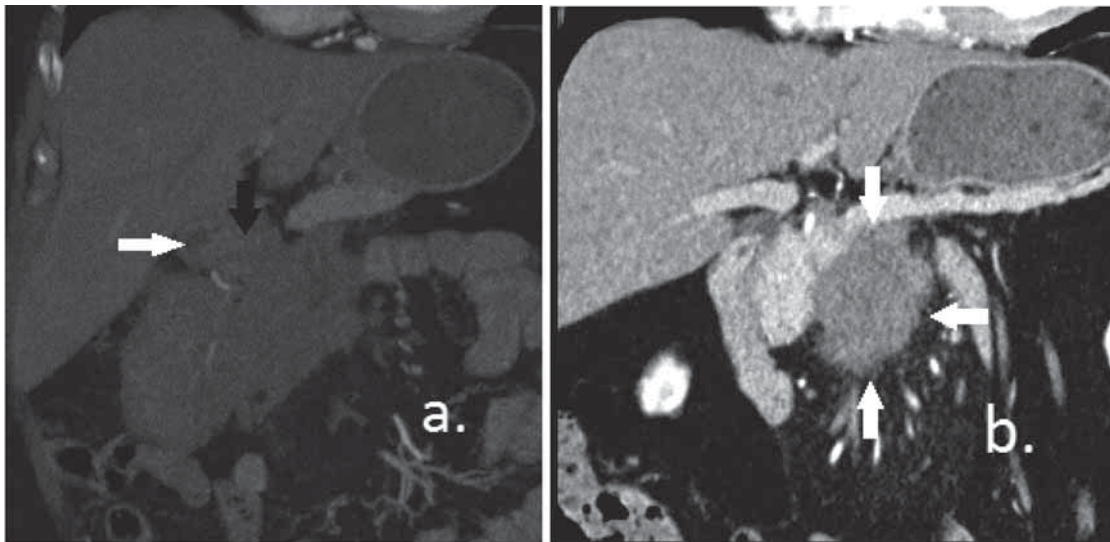


Рис. 2. МСКТ. Мультипланарная реконструкция. Корональная плоскость: а – нативное исследование; образование интимно прилежит к антральному отделу желудка (черная стрелка); просвет антрального отдела желудка (белая стрелка); б – портальная фаза контрастирования; визуализируется гиповаскулярное образование (стрелки) относительно паренхимы поджелудочной железы, прорастающее в поджелудочную железу в области головки

ским контрастированием (препарат «Магневист», Bayer, – 20 мл). Протокол МР-исследования включал: T2-взвешенные изображения (ВИ)-Haste в трех плоскостях, T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, T1-ВИ-GE в аксиальной и коронарной плоскостях, T1-ВИ-f12d в аксиальной плоскости с подавлением сигнала от жировой ткани, диффузионно взвешенные изображения с фактором взвешенности  $b = 0$  и  $b = 1000 \text{ мм}^2/\text{с}$ . Толщина срезов варьировала от 3 до 5 мм. Динамическое контрастирование выполнено с использованием последовательности T1-ВИ-f12d со сканированием в артериальную, портальную и равновесную фазы. Выявлено объемное патологическое образование

поперечного отдела ободочной кишки размерами  $105 \times 75 \times 60 \text{ мм}$ , суживающее ее просвет до 10 мм (по нативным данным), образование прилежит к антральному отделу желудка, проксимальному отделу двенадцатиперстной кишки, головке поджелудочной железы без признаков гиперваскуляризации при динамическом контрастировании. Региональные лимфатические узлы не увеличены, асцита нет. По данным МРТ высказано суждение о наличии лимфомы кишечника.

В целях дифференциальной диагностики больной выполнено ПЭТ/КТ, при этом выявлено увеличение объема правых отделов поперечно-ободочной кишки за счет мягкотканного образования

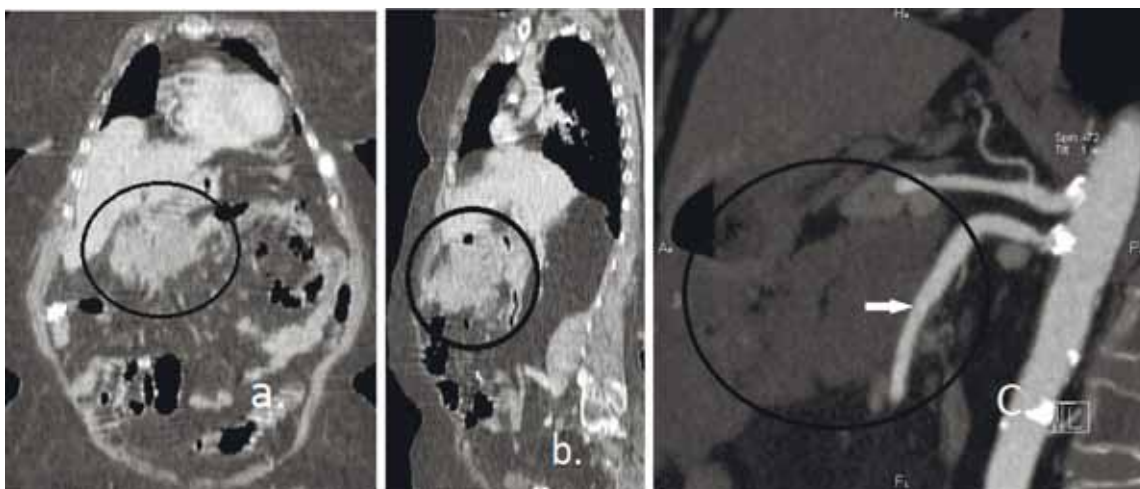


Рис. 3. МСКТ. Мультипланарная реконструкция; а – коронарная и б – сагиттальная плоскости; визуализируется опухолевый конгломерат в эпигастриальной области с нечетким неровным контуром; с – КТ-ангиография; сагиттальная плоскость, MPR; образование деформирует верхнюю брыжеечную артерию, без признаков прорастания и компрессии

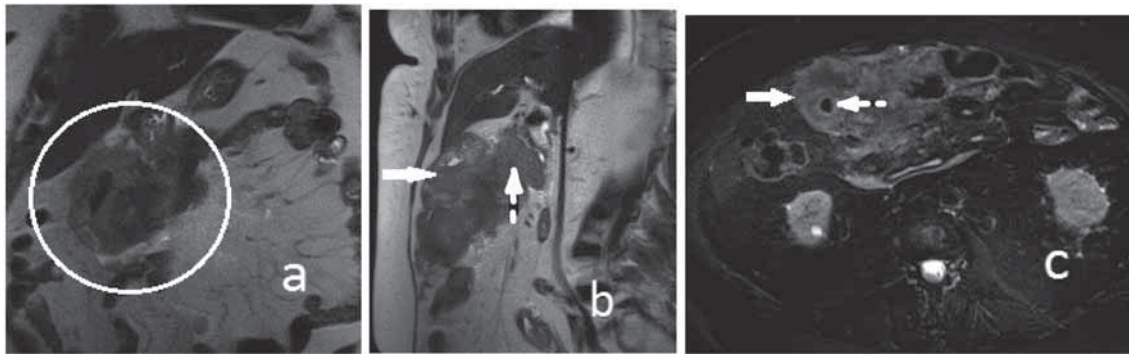


Рис. 4. МРТ. T2-ВИ: а – корональный срез; б – сагиттальная плоскость; с – T2FS-ВИ аксиальный срез; визуализируется образование прямой кишки с циркулярным утолщением ее стенки (а) и сужением просвета (с, белая пунктирная стрелка), экзо- и эндофитным ростом, распространяющееся в сальник, прорастающее в антральный отдел желудка (б, белая стрелка), головку поджелудочной железы (б, белая пунктирная стрелка)

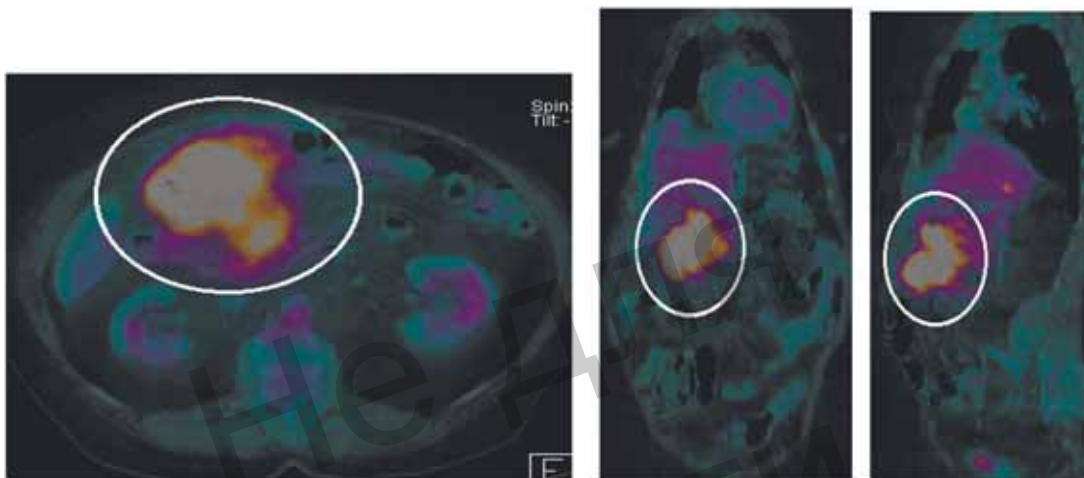


Рис. 5. ПЭТ/КТ. Определяется повышение метаболизма 18-ФДГ ( $SUV = 12,3-13,4$ ) за счет наличия в правых отделах поперечно-ободочной кишки образования, с ровным бугристым контуром, интимно прилежащее к выходному отделу желудка, головке поджелудочной железы

с ровным, но бугристым контуром, размерами  $125 \times 75 \times 87$  мм, интимно прилежащее к выходному отделу желудка, головке и крючковидному отростку поджелудочной железы, где отмечается повышение метаболизма глюкозы при введении 18-фтордезоксиглюкозы (18-ФДГ) –  $SUV = 12,3-13,4$ . В брюшной полости определяются три обызвествленных лимфатических узла мезентеральной группы диаметрами 10, 15, 18 мм, без повышения метаболизма 18-ФДГ в них.

**Заключение:** картина объемного образования правых отделов поперечно-ободочной кишки с прорастанием выходного отдела желудка, головки поджелудочной железы.

В условиях местной анестезии (S. Novocaini 0,5% 30 мл) с использованием механического биопсионного пистолета Pro Mag 12,2 и одноразовой пункционной иглы 14 G пациентке проведена мультифокальная биопсия образования мезогастрия под сонографическим наведением, в ходе которой получен гистологический материал. По данным морфологического исследования диагностирована диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

В. G. Taal et. al. (1989), проанализировав результаты эндоскопического исследования у 114 пациентов с лимфомой желудка, выявили, что у больных с лимфомой низкой степени злокачественности в половине случаев эндоскопически подозревалось доброкачественное заболевание, тогда как при лимфоме высокой степени злокачественности чаще подозревался рак [13].

Чаще всего описываются три типа эндоскопической картины лимфомы: экзофитное (опухолевидное или полиповидное образование), язвенный (язва или множественные эрозии) и инфильтративный (крупные, иногда гигантские, грубые, не расправляющиеся воздухом складки). Иногда наблюдается сочетание двух типов. Чаще встречаются первый и второй макроскопические типы лимфом. Для эндоскопической диагностики наиболее труден инфильтративный тип опухоли [16]. Как правило, такие опухоли связаны с подслизистым слоем и не затрагивают слизистую оболочку, вследствие чего на определенном этапе распространения заболевания гастро- или колоноскопия не выявляет признаков заболевания даже в случаях обширного ее распространения.

Они могут быть в виде полиповидных масс, редко с внутрисветовым ростом или диффузной инфильтрацией стенки, как в случае с нашей пациенткой, и с распространением в брюшную полость. Изъязвления встречаются редко, при низкодифференцированных формах [14].

В отличие от аденокарциномы при лимфомах обычно отсутствует десмопластическая реакция, поэтому эластичность тканей, как правило, сохраняется. Лимфома желудка, в отличие от аденокарциномы, как правило, поражает дно и тело желудка, отсутствует внутрисветовый рост. При лимфомах, распространяющихся в брюшную полость, асцит встречается в 5% случаев, тогда как при перитонеальном распространении карциномы асцит встречается в большинстве случаев [5, 11].

Лучевая диагностика НХЛ ЖКТ затруднена, так как данная патология редко встречается среди злокачественных заболеваний и имеет схожую КТ- и МР-картины с аденокарциномой. Отсутствие десмопластической реакции дает более поздние функциональные нарушения, что приводит к более позднему обращению за медицинской помощью, а значит, и более обширному распространению процесса и его визуализации при лучевой диагностике. Необходимо заметить, что при лимфомах, как правило, отсутствует регионарная лимфаденопатия. Диффузная лимфома поджелудочной железы может имитировать панкреатит, дифференцировать который можно по отсутствию отека парапанкреатической клетчатки или выпота, отсутствию блока или разрушения главного протока поджелудочной железы. Асцит выявляется редко.

На КТ-изображениях лимфома визуализируется в виде образования с неровными, четкими контурами. На КТ определяется диффузное или узловое утолщение стенки органа. Одним из преимуществ МРТ является более четкая визуализация стенки органа и образования. Т2-взвешенные изображения наглядно демонстрируют структуру образо-

вания. Наличие некроза и кистозного компонента является редким для лимфом, что можно выявлять при других образованиях. МР-изображения с динамическим контрастным усилением эффективны для оценки васкуляризации опухоли. Для лимфом не характерны инвазия и компрессия сосудов, поэтому наличие массивного образования, охватывающего сосуды брыжейки, без инвазии и компрессии, позволяет предположить скорее лимфому, нежели аденокарциному [10, 18].

Диффузионно-взвешенные МР-изображения имеют хорошую корреляцию с результатами ФДГ-ПЭТ/КТ в отношении активности процесса, однако, по данным европейских авторов, например G. Rudas и др. (2011), имеются сведения о высоком уровне ложноположительных результатов активности процесса в лимфатических узлах.

МРТ имеет преимущества перед ПЭТ/КТ с 18-ФДГ в выявлении лимфом. При этом МРТ не обладает лучевой нагрузкой, позволяет более четко определить форму и размеры образования, с помощью DWI с высокой степенью вероятности обеспечивает визуализацию пораженных лимфатических узлов. МРТ может быть методом выбора в диагностике лимфом, в то время как ПЭТ/КТ с 18-ФДГ может быть использовано для случаев, требующих дифференциальной диагностики и исключения внеорганных поражений.

По-прежнему окончательный диагноз устанавливается только после проведения биопсии и гистологического исследования [7].

Основным методом лечения НХЛ толстой кишки является полихимиотерапия, программу которой выбирают в зависимости от гистологического варианта опухоли [19].

Данный литературный обзор проблемы и клиническое наблюдение демонстрируют, что НХЛ требуют обязательного использования комплексного подхода к клинико-лабораторной, лучевой и морфологической диагностике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Особые формы неходжкинских лимфом / А. Н. Богданов, А. Г. Максимова, В. О. Саржевский [и др.] // *Практ. онкология*. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 216–222.
2. Amer M. H., El-Akkad S. Gastrointestinal lymphomas in adults. Clinical features and management of 300 cases // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 106. – P. 846–858.
3. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973–1999, featuring implications of age and aging on U. S. cancer burden / B. K. Edwards, H. L. Howe, L. A. Ries [et al.] // *Cancer*. – 2002. – Vol. 94. – P. 2766, 2792.
4. Behrns K. E., Sarr M. G., Strickler J. G. Pancreatic lymphoma: is it a surgical disease? // *Pancreas*. – 1994. – Vol. 9, N 5. – P. 662–667.
5. CT of peritoneal lymphomatosis / M. A. Lynch, K. C. Cho, R. B. Jr. Jeffrey [et al.] // *AJR*. – 1988. – Vol. 151, N 4. – P. 713–715.
6. Gastrointestinal involvement in non-Hodgkin's lymphoma / R. Hermann, A. M. Panahon, M. P. Barcos [et al.] // *Cancer*. – 1980. – Vol. 46. – P. 215–222.
7. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients / S. Nakamura, T. Yao, K. Aoyagi [et al.] // *Cancer (Philad.)*. – 1997. – Vol. 79. – P. 3, 11.

8. Isaacson P. G. Gastrointestinal lymphomas of T- and B-cell types // *Mod. Pathol.* – 1999. – Vol. 12, N 2. – P. 151–158.
9. Malignant lymphoma of the pancreas / T. Tanaka, Y. Matsugu, K. Koide [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41, N 2. – P. 402–404.
10. Mesenteric neoplasms: CT appearances of primary and secondary tumors and differential diagnosis / S. Sheth, K. M. Horton, M. R. Garland [et al.] // *Radiographics.* – 2003. – Vol. 23, N 2. – P. 457–473.
11. Peritoneal lymphomatosis: CT findings / Y. Kim, O. Cho, S. Song [et al.] // *Abdom. Imaging.* – 1998. – Vol. 23, N 1. – P. 87–90.
12. Primary digestive tract lymphoma: A prospective multicenter study of 91 patients / A. Ruskone-Fourmesttraux, P. Aegerter, A. Delmer [et al.] // *Gastroenterology.* – 1993. – Vol. 105. – P. 1662–1671.
13. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the stomach: Changing aspects and therapeutic choices / B. G. Taal, F. C. A. den Hartog Jager, J. M. V. Burgers [et al.] // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* – 1989. – Vol. 25. – P. 439–450.
14. Radiographic findings of primary B-cell lymphoma of the stomach: low-grade versus high-grade malignancy in relation to the mucosa-associated lymphoid tissue concept / M. S. Park, K. W. Kim, J. S. Yu [et al.] // *AJR.* – 2002. – Vol. 179, N 5. – P. 1297–1304.
15. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000 / L. A. Ries, M. P. Eisner, C. L. Kosary [et al.]. – Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003. – URL: [http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2000/results\\_merged/sect\\_28\\_childhood\\_cancer\\_iccc.pdf](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2000/results_merged/sect_28_childhood_cancer_iccc.pdf)
16. Seifert E. Endoscopic and bioptic diagnosis of malignant non-Hodgkin's lymphoma of the stomach / E. Seifert, F. Schulte and J. Weismuller [et al.] // *Endoscopy.* – 1993. – Vol. 25. – P. 497–501.
17. Teefey S. A., Stephens D. H., Sheedy P. F. CT appearance of primary pancreatic lymphoma. 2nd // *Gastrointest Radiol.* – 1986. – Vol. 11, N 1. – P. 41–43.
18. The misty mesentery on CT: differential diagnosis / R. E. Mindelzun, R. B. Jr. Jeffrey, M. J. Lane [et al.] // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1996. – Vol. 167, N 1. – P. 61–65.
19. Tuchek J. M., De Jong S. A., Pickleman J. Diagnosis, surgical intervention, and prognosis of primary pancreatic lymphoma // *Am. Surg.* – 1993. – Vol. 59, N 8. – P. 513–518.
20. Weingrad D. N. Primary gastrointestinal lymphoma: a 30-year review / D. N. Weingrad, J. J. Decosse, P. Sherlock [et al.] // *Cancer.* – 1982. – Vol. 49, N 6. – P. 1258–1265.
21. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / E. S. Jaffe, N. L. Harris, H. Stein [et al.]. – Lyon: IARC Press, 2001. – P. 352.

Не для  
печати



УДК 616-091.818

## МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ АПОПТОЗА

В. Н. Цыган, А. М. Иванов, В. А. Бубнов, Н. В. Цыган

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ

V. N. Tsygan, A. M. Ivanov, V. A. Bubnov, N. V. Tsygan

### METHODOLOGICAL PRINCIPLES OF APOPTOSIS RESEARCH

Military Medical Academy by S. M. Kirov

**Апоптоз в современной некробиологии.** Согласно рекомендациям Номенклатурного комитета по гибели клетки [13, 16, 23] принято выделять три типа гибели клеток – апоптоз (тип I), аутофагию (тип II) и некроз (тип III). Классификация основывается на особенностях каждого типа по трем группам критериев: наличию типичных морфологических и биохимических (энзимологических) признаков; взаимосвязи с эндогенными и экзогенными факторами, лежащими в основе процесса гибели (программированной или случайной, физиологической или патологической); характеру иммуногенности.

Под апоптозом понимают энергозависимый, генетически детерминированный процесс упорядоченной гибели отдельных клеток, который происходит в интактных и патологически измененных тканях эукариотов под действием внутри- и внеклеточных стимулов. Апоптоз является первым типом программированной гибели клеток по своей биологической значимости. Биологическое значение апоптоза заключается в поддержании оптимального числа клеток в тканях и органах путем удаления «избыточных» и (или) функционально аномальных клеток. Специфичность апоптотических процессов, их программирование на

Таблица 1

Сравнительная характеристика апоптоза и некроза

Апоптоз	Некроз
<i>Морфологические проявления</i>	
Конденсация хроматина вблизи ядерной мембраны	Флокуляция хроматина, который представлен мелкими глыбами, разбросанными по всему ядру
Конденсация (сжатие) клетки	Набухание и лизис клетки
Образование везикул, окруженных мембраной (апоптотических телец)	Полный лизис клетки без образования везикул
Органеллы не имеют видимых морфологических нарушений	Набухание и дезинтеграция органелл
<i>Биохимические особенности</i>	
Регулируемый процесс с участием специфичных ферментативных реакций и активацией каспаз	Потеря регуляции гомеостаза на фоне отсутствия специфичных биохимических процессов
Активный энергозависимый процесс, связанный с изменениями трансмембранного митохондриального потенциала и аэробного метаболизма	Пассивный процесс, может происходить при низкой температуре
Специфичное расщепление ДНК до моно- и олигонуклеотидов («лестница» ДНК при электрофорезе в агарозном геле)	Стохастическое расщепление ДНК (большое размытое пятно ДНК-фрагментов при электрофорезе в агарозном геле)
Прелитическая фрагментация ДНК (ранний процесс отмирания)	Постлитическая фрагментация ДНК (поздний процесс отмирания)
<i>Физиологическое значение</i>	
Генетически запрограммированная гибель одиночных клеток	Неконтролируемая гибель группы клеток
Иницируется физиологическими и патогенными агентами	Иницируется патогенными агентами
Фагоцитоз, отсутствие воспалительного процесса	Вызывает воспалительный процесс

генетическом уровне, а также отсутствие иммуногенности, что свидетельствует о непатогенном характере, во многом определяют развитие фундаментальных и прикладных медико-биологических исследований.

Открытие апоптоза позволило пересмотреть представления о механизмах регуляции клеточного гомеостаза в различные периоды онтогенеза. В физиологии клетки апоптоз по своей значимости занимает место в одном ряду с митозом, играя фундаментальную роль на всех этапах развития организма. В онтогенезе многие клетки воспроизводятся в избытке и подвергаются программированной гибели путем апоптоза, что в значительной мере определяет структурно-функциональную полноценность формирования организма, а нарушения апоптоза связаны с патогенезом тех или иных заболеваний.

Методология исследований апоптоза имеет многоуровневый характер. Расширение представлений о значимости нарушений апоптотических процессов в патогенезе злокачественных новообразований, заболеваний нервной системы, сепсиса и других заболеваний придает особую актуальность внедрению новых стратегий терапии, основанных на диагностике нарушений и фармакологическом регулировании апоптоза, а сами исследования смещаются в область прикладных, лабораторно-диагностических исследований.

Применение адекватных методов исследования апоптоза как основного типа гибели клеток при различных патологических процессах является необходимым условием изучения патогенеза различных заболеваний, создания новых фармакологических препаратов и оценки их эффективности [2].

**Основные принципы исследования апоптотических процессов.** Следует выделить два взаимодополняющих направления исследования апоптотических процессов.

Первое объединяет морфофункциональные исследования на клеточном и субклеточном уровнях. Оно основано на идентификации и качественно-количественной оценке апоптотических процессов по специфичным морфологическим и биохимическим признакам. Данный подход применим для выявления по специфичным для апоптоза морфологическим признакам возможного вклада апоптотических механизмов в процесс гибели клеток и для предварительной оценки эффективности действия препаратов-регуляторов программированной гибели. Методологической базой морфофункциональных исследований является сравнительная феноменология развития двух основных типов гибели клеток – апоптоза и некроза (табл. 1).

Второе включает молекулярно-диагностические исследования специфического апопто-

тического аппарата клеток на различных уровнях – рецепторном, регуляторном, эффекторном и генетическом. Проведение подобных исследований является необходимым условием современной клинической медицины и позволяет идентифицировать ключевые звенья патогенеза, обоснования средств таргетной терапии, оценки ее эффективности, построения прогноза течения и исхода заболеваний [2, 10].

Как правило, апоптоз развивается в единичных клетках или в небольших группах. Происходит сжатие клетки, характерное изменение округлости цитоплазматической мембраны, потеря контактов с окружающими клетками и межклеточным матриксом. В клетке формируются глубокие впячивания поверхности (блеббинг) с образованием полостей, что предшествует ее фрагментации с формированием окруженных мембраной апоптотических телец. Возможно также спадание клетки в единичное апоптотическое тело, содержащее плотно расположенные органеллы и фрагменты ядра. Ядро чаще всего расщепляется на изолированные мембраной тельца, которые содержат или не содержат хроматин. Конденсация хроматина сопровождается формированием мелких диффузных образований, которые могут сливаться и мигрировать к ядерной мембране в виде плотных структур. Апоптоз не инициирует воспалительные процессы.

До последних стадий процесса мембрана клеток и апоптотических частиц сохраняет двухслойную структуру, а у митохондрий отсутствуют явные признаки морфологических повреждений. *In vivo* апоптотические тельца распознаются макрофагами, соседними эпителиальными клетками и фагоцитируются, а окружающие клетки мигрируют или делятся, заполняя освободившееся пространство.

На фоне отсутствия выраженных морфологических изменений митохондрий нарушается проницаемость их мембран. Апоптоз сопряжен с изменением аэробного метаболизма [19, 21] и является одним из ключевых этапов гибели клеток, который предшествует активации специфических для апоптоза эффекторных протеаз – каспаз – и оксидативному стрессу, после чего процесс развивается в необратимую стадию.

*Некроз* по своей сути является антитезисом апоптоза и развивается как неконтролируемая гибель клеток в ответ на действие различных факторов, приводящих к нерепарабельным повреждениям. Клетка переключается на гликолиз, что сопровождается аккумуляцией избыточного лактата, действующего как осмотический аттрактант и как агент, приводящий к ацидозу с последующим лизисом клетки [3, 9].

Биохимические процессы при некрозе носят пассивный характер и могут спонтанно протекать

Таблица 2

## Общий алгоритм исследования программированной гибели клеток

Морфофункциональные исследования	Молекулярно-диагностические исследования
Выявление интегральных структурно-функциональных изменений клеток	Оценка рецепторных механизмов
Определение специфичных изменений плазматической мембраны	Изучение функциональной активности ключевых регуляторных белков
Оценка митохондриальных процессов	Определение активности протеолитических ферментов из семейства каспаз
Определение характера фрагментации ДНК	Картирование профиля генов и мутаций, характеризующих профиль механизмов программированной гибели клеток

при низкой температуре (4 °С). После разрушения цитоплазматической мембраны в межклеточном пространстве накапливаются многочисленные продукты распада, что приводит к развитию воспалительной реакции. Гибель клеток по механизму некроза сопровождается выраженными деструктивными изменениями практически всех субклеточных структур.

При различных патологических процессах устойчивость к индукции апоптоза клеток, механизмы его развития и спектр наблюдаемых изменений могут существенно искажаться. Наглядный пример – попытки установления закономерностей и прогнозирования развития различных онкологических заболеваний с использованием апоптотического индекса. Оказалось, что на основе данного параметра, характеризующего относительное количество апоптотических клеток в свежих аспиратах, возможно построение клинически значимых корреляций только в отдельных случаях. Поэтому в подобных случаях определение отдельных интегральных морфологических показателей, применяемых при изучении апоптотических процессов, чаще всего малоинформативно для оценки состояния клеточных популяций, так как в недостаточной степени характеризуют значимость наблюдаемых признаков в общей картине патогенеза [1].

В популяции клеток достаточно однородных солидных опухолей происходит комбинированная гибель клеток по различным механизмам со спонтанной активацией как апоптоза, так и некроза, что является причиной появления или усиления воспалительных реакций. При лучевой терапии воздействие ионизирующего излучения приводит к изменению соотношения апоптотических и некротических процессов на периферии и особенно в центре опухоли. Воздействие излучения и различных препаратов может способствовать «выбыванию» из популяции клеток, находящихся на более ранних стадиях трансформации и, следовательно, имеющих менее дефектный проапоптотический аппарат. Как следствие, резистентные популяции, обладающие большей агрессивностью, сохраняются,

а сама опухоль после воздействия переходит в более прогрессивную стадию [10].

Для исследования апоптоза в лабораторной и клинико-диагностической практике требуется определение нескольких параметров с применением адекватных методов. Комплекс методов должен быть взаимодополняющим по информативности, отражать как специфичные именно для апоптоза феноменологические признаки, так и состояние молекулярных механизмов инициализации и регулирования, определяющих динамику процесса. В методологическом плане представляется целесообразным проведение комплексной оценки процесса гибели по специфичным морфофункциональным признакам параллельно с молекулярно-диагностическими исследованиями механизмов, ответственных за реализацию процесса гибели клеток (табл. 2).

Методическая реализация морфофункциональных и молекулярно-диагностических исследований подразумевает применение различных инструментальных подходов, основу которых составляет классическая триада: световая микроскопия в различных модификациях; иммуноферментный анализ, в том числе иммуноблоттинг; проточная цитометрия. Выбор конкретных методов обнаружения и исследования процессов гибели клеток определяется задачей исследования и характеристиками объекта. При работе с одиночными клетками и гистологическими препаратами приоритет остается за микроскопией. Применение различных вариантов иммуноферментного анализа широко распространено в лабораторной практике при выполнении «рутинных» исследований различных субстратов в целях идентификации и определения активности эндогенных посредников и специфичных продуктов, образующихся в процессе программированной гибели клеток. Проточная цитометрия позволяет проводить мультипараметрические исследования апоптоза в различных популяциях клеток – лейкоцитарных фракциях, культуральных клетках.

Отдельного внимания заслуживает применение молекулярно-генетического анализа как

составной части молекулярно-диагностических исследований с применением технологии полимеразной цепной реакции и внутриклеточной трансфекции специфических нуклеотидных последовательностей, селективно подавляющих активность матричных РНК различных молекул. Комплексное применение морфофункциональных и молекулярно-диагностических методов позволяет выявить особенности механизмов программированной гибели клеток, определить вклад апоптотических процессов в реализацию гибели клеток при различных патологических процессах и оценить эффективность лекарственных препаратов.

**Морфофункциональные исследования.** Световая микроскопия в различных модификациях является наиболее надежным методом выявления апоптотических клеток и изучения их морфологических особенностей. Возможности применения люминесцентных красителей, селективно взаимодействующих с различными субклеточными структурами, позволяют считать метод своего рода эталонным в исследованиях апоптоза.

В ретроспективном плане стандартным люминесцентным красителем для выявления морфологических изменений клетки является акридиновый оранжевый – селективный витальный маркер нуклеиновых кислот [6]. Наблюдение и регистрация люминесценции клеток, окрашенных акридиновым оранжевым, позволяют проводить интегральный морфологический анализ апоптотических процессов на разных стадиях и оценивать эффективность действия различных препаратов. Применяется ряд других люминофоров [22], которые специфично связываются с нуклеиновыми кислотами и различаются по способности к проникновению в цитоплазму в зависимости от состояния клеточной мембраны. Например, витальный краситель Hoechst 33342 также способен проникать через неповрежденную мембрану клеток, но стойкие комплексы образует только с ДНК, поэтому цитоплазма прокрашивается слабо. Красители, которые плохо проникают через неповрежденные мембраны клеток и связываются преимущественно с двуспиральными нуклеиновыми кислотами, применяются в качестве стандартных маркеров повреждения клеточных мембран.

Особенности проникновения в межклеточное пространство, специфика связывания с различными субстратами и различия в спектральных параметрах люминесцентных красителей позволяют оценивать состояние различных структур клетки в процессе спонтанной или индуцированной гибели с применением люминесцентной микроскопии и проточной цитометрии.

Как отмечалось, характерной особенностью апоптоза *in vivo* является отсутствие воспалительных реакций, которые неразрывно связаны с некротическими процессами. Клеточные механиз-

мы данного феномена известны – апоптотические тельца распознаются и утилизируются фагоцитирующими клетками. Главным образом это является следствием возникновения трансмембранной асимметрии в результате перераспределения фосфатидилсерина в плазматической мембране. На ранней стадии апоптоза молекулы фосфатидилсерина высвобождаются, переориентируются в наружный слой и выходят в прилегающее к наружной мембране внеклеточное пространство [15]. Фосфатидилсерин в наружном слое мембраны выступает как индикатор апоптоза и инициирует фагоцитирующие клетки.

Для выявления апоптотических клеток широко применяется конъюгат аннексин V-FLUOS (аннексин V-флуоресцеинизотиоцианат), который обладает высокой степенью сродства с фосфатидилсеринем. Применение этого реагента позволяет количественно оценивать изменения плазматической мембраны клеток при апоптозе [14]. Для более строгого анализа целесообразно комбинированное окрашивание клеток конъюгатом аннексин V-FLUOS совместно с пропидиум йодидом, что позволяет одновременно определять: интактные клетки (отрицательные по аннексин V-FLUOS и пропидиум йодиду); клетки на «ранней» стадии апоптоза (положительные по аннексин V-FLUOS, отрицательные по пропидиум йодиду); апоптотические клетки на завершающей стадии апоптоза или вторичного некроза (положительные как по аннексин V-FLUOS, так и по пропидиум йодиду). Применение комбинированной окраски с использованием проточной цитометрии, люминесцентной микроскопии позволяет дифференцированно оценивать участие некротических и апоптотических механизмов в популяции клеток [5, 12].

Одним из основных признаков участия митохондрий в апоптозе является изменение проницаемости митохондриальных мембран, что сопровождается двумя процессами. С одной стороны, мембрана становится проницаемой для цитохрома C, Araf-1 и апоптоз-индуцирующего фактора AIF – растворимых внутримембранных белков, ответственных за развитие постмитохондриальной стадии апоптоза. С другой стороны, происходит снижение трансмембранного электрохимического потенциала, что связано с нарушением активного транспорта ионов и сопровождается разобщением окислительного фосфорилирования, образованием избытка реактивных форм кислорода и оксида азота [19].

Выявление изменения трансмембранного электрохимического потенциала осуществляется с применением флюорохромов, которые селективно связываются с митохондриальными мембранами и изменяют свойства – квантовый выход и спектр люминесценции – в зависимости от концентраций катионов в окружающей среде. В норме концен-

трация катионов в митохондриальном матриксе примерно на 2–3 порядка выше, чем в цитозоле. При апоптозе вследствие перераспределения катионов между матриксом, мембраной и цитозолем происходит изменение электрохимических градиентов. Оценка снижения трансмембранного электрохимического потенциала позволяет изучать особенности митохондриальной стадии апоптоза при действии различных стимулов [1].

Общепринятым маркером изменений трансмембранного потенциала митохондрий является краситель JC-1, который позволяет дифференцировать митохондрии с низким и высоким трансмембранным потенциалом. Краситель встраивается в митохондрии как мономер с максимумом люминесценции в зеленой области на длине волны 527 нм. При высоком значении трансмембранного электрохимического потенциала и больших концентрациях флуорохрома образуются агрегаты с максимумом люминесценции в красной области (590 нм). При снижении трансмембранного потенциала происходит смещение люминесценции в зеленую область. С помощью данного метода можно исследовать митохондриальные процессы при апоптозе в одиночных клетках или однородных клеточных популяциях (лейкоцитарная фракция крови, клеточные культуры). Изучение стимулированных к апоптозу клеток с JC-1 в комбинации с красителем Hoechst 33342 позволяет оценивать роль нарушений проницаемости митохондриальных мембран в развитии программированной гибели клеток [19]. Параллельный выход растворимых белков из митохондрий может быть зарегистрирован с использованием специфических иммуофлуоресцентных зондов. Методы регистрации – люминесцентная микроскопия, проточная цитометрия, иммуоферментный анализ.

В апоптотических клетках выявляются повреждения ДНК трех типов [24]: однонитевые разрывы; фрагментация на большие локусы (порядка 100 тысяч пар нуклеотидных оснований); специфичное межнуклеосомное расщепление эндонуклеазами на «стандартные» фрагменты, кратные 160–180 парам нуклеотидов. Два первых типа характерны для ранних стадий апоптоза и неспецифичны. Анализ расщепления ДНК эндонуклеазами проводится по выявлению «стандартных» фрагментов и непосредственной (прямой) идентификации участков разрывов.

Для выявления «стандартных» для апоптоза фрагментов ДНК по их массе изначально применялся гель-электрофорез при окраске фракций селективными люминесцентными красителями, как правило, этидиум бромидом. При ультрафиолетовом облучении на пластине проявляется типичная картина в виде «лестницы» из полос, расстояния между которыми обратно пропорциональны массам фрагментов. Однако

гель-электрофорез не позволяет проводить количественную оценку спонтанного апоптоза в гетерогенных клеточных популяциях, прежде всего в биоптатах, что важно для патоморфологических исследований. Разработаны методы непосредственной (прямой) идентификации концевых участков фрагментов ДНК при точечном мечении односпиральных повреждений и двухцепочечных разрывов, основанные на ферментативном мечении одно- и двуспиральных разрывов ДНК [5].

Для выявления специфических для апоптоза двуспиральных разрывов ДНК применяется метод с использованием терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазы (terminal deoxynucleotidyltransferase, TdT). TdT является ДНК-полимеразой, которая активна только в присутствии соответствующего праймера и катализирует последовательное присоединение к 3'-концевым остаткам двуспиральных фрагментов ДНК дезоксирибонуклеотидов из дезоксирибонуклеотидтрифосфатов, содержащих люминесцентную метку, с высвобождением неорганического пирофосфата. Данный метод обозначается как TUNEL (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated X-dUTP nick end labeling). В качестве зондов применяются флуоресцеин или иммуокомплексы [5]. Благодаря высокой специфичности и возможности работы с различными образцами (суспензии клеток, образцы тканей и др.) метод TUNEL является своего рода стандартным для идентификации апоптотических клеток и их количественного определения в клеточных популяциях при различных патологических процессах, а также для оценки эффективности лекарственных препаратов-регуляторов апоптоза. Методы регистрации – микроскопия, люминесцентная микроскопия, проточная цитометрия – определяются видом исследуемого образца и особенностями окрашивания.

Таким образом, морфофункциональные исследования позволяют идентифицировать различные признаки и установить последовательность развития апоптоза на субклеточном и клеточном уровнях – от мембранных процессов к ядерному аппарату. Морфофункциональный анализ оправдан для изучения типа гибели клеток. Однако преимущественно интегральный характер изучаемых показателей не позволяет оценить состояние ключевых молекулярных звеньев апоптоза, что важно для диагностики и целенаправленной коррекции клеточной патологии.

**Молекулярно-диагностические исследования.** Выполнение молекулярно-диагностических исследований апоптоза позволяет диагностировать функциональную эффективность отдельных звеньев апоптотических процессов на разных стадиях и направлено на определение экспрессии и активности специфических рецепторов, регуляторных белков и каспаз.

Экспрессия связанных с апоптозом рецепторов определяется двумя основными способами с применением моноклональных антител, получаемых после иммунизации мышей соответствующими рекомбинантными антигенами человека [22]. В первом способе антитела при добавлении в исследуемую культуру клеток имитируют соответствующий лиганд и индуцируют рецепторно-опосредованный апоптоз. Количественная оценка инициализации апоптоза выполняется при параллельном определении одного из указанных выше специфичных морфофункциональных признаков с использованием соответствующего инструментального метода регистрации (проточная цитометрия, микроскопия). Второй способ основан на проведении иммуноферментного анализа антиген – антитело в лизате клеток.

Оценка функциональной активности ключевых регуляторных белков (Bcl-2, p53 и др.) выполняется с использованием моно- и поликлональных антител. В зависимости от характеристики исследуемого образца (биоптаты, клеточные популяции) применяются соответствующие методы регистрации – иммуноферментный анализ, проточная цитометрия, световая микроскопия.

Определение активности каспаз осуществляется с применением взаимодополняющих методических подходов: выявление процессинга прокаспаз и определение активности каспаз по специфичным продуктам расщепления. Наиболее широко распространен метод определения процессинга прокаспаз с помощью иммуноблоттинга их специфических фрагментов в лизате клеток [11, 16]. Специфическим маркером процессинга эффекторной прокаспазы-3 является присутствие в субстрате большой субъединицы прокаспазы. При образовании комплекса антиген – антитело появляется характеристическая полоса, расположение которой определяется электрофоретической подвижностью идентифицируемого фрагмента.

Обнаружение продуктов расщепления нативных клеточных структур или синтетических субстратов отражает информацию о взаимосвязи динамики апоптотических процессов с ферментативной активностью каспаз. Стандартным является метод определения PARP (poly-ADP-ribose polymerase). Белок PARP имеет молекулярную массу 113 кДа и является субстратом эффекторных каспаз-3 и -7, которые расщепляют PARP на фрагменты с молекулярной массой примерно 89 и 24 кДа. Метод основан на распознавании антителами фрагментов PARP, специфично связывающихся с концевыми участками фрагментов ДНК. Определение фрагментов PARP с массой 89 кДа является высокоспецифичным методом оценки активности эффекторного звена гибели клеток по конечному эндогенному продукту [11].

Специфичные нарушения клеточной архитектуры под действием каспаз выявляются при окраске различных образцов (клетки, препараты тканей) с применением биомолекулярных комплексов, имеющих в своей структуре пептидные последовательности, по отношению к которым проявляют агрессию те или иные каспазы. Используются нативные субстраты или синтетические полипептиды, содержащие флюорохромные метки и способные проникать через неповрежденную клеточную мембрану, подвергаясь в дальнейшем протеолитическому расщеплению. Активность эффекторных каспаз традиционно оценивается по продуктам расщепления субстратов с помощью метода M30 CytoDEATH, который строго специфичен для каспазы-3 и основан на принципах иммунохимического анализа с применением антител к M30-сайтам расщепления белков цитоскелета, что приводит к образованию цитокератина-18 (CK18), который не обнаруживается в интактных клетках. Методы регистрации – световая, в том числе люминесцентная, микроскопия, проточная цитометрия. Более тонкие методы изучения активности каспаз, применяемые преимущественно *in vitro*, основаны на использовании их селективных ингибиторов [11]. Данный подход позволяет оценить функциональную состоятельность эффекторных звеньев апоптоза. Определение CK18 является весьма информативным для оценки эффективности химиотерапии в онкологии.

По отдельным показателям состояния апоптотических механизмов, которые могут быть высокоспецифичными при различных заболеваниях, возможна предварительная оценка устойчивости клеток к индукторам апоптоза. Применение методов молекулярно-генетической диагностики позволяет идентифицировать ключевые звенья патогенеза, которые связаны с нарушениями механизмов апоптоза, и оценить эффективность фармакологических регуляторов гибели клеток. Наиболее информативным является комплексный подход с применением ПЦР-диагностики генетического аппарата РНК и сайленсинга генов малы-ми интерферирующими РНК.

Полимеразная цепная реакция – это осуществляемая *in vitro* контролируемая специфичная циклическая амплификация нуклеиновых кислот, иницируемая синтетическими олигонуклеотидными праймерами (амплимерами) с участием термостабильной ДНК-полимеразы Taq [7]. Цикл полимеразной цепной реакции состоит из трех стадий. Первая стадия – тепловая денатурация ДНК с образованием одноцепочечных последовательностей. На второй стадии (отжиг) происходит присоединение праймера к нуклеотидной последовательности. На стадии элонгации осуществляется репликация матричной цепи с участием полимеразы. Амплимеры гибридизируются с обе-

ими цепями ДНК, поэтому нативная последовательность и синтезируемые продукты являются матричными в каждом из последующих раундах репликации, в результате чего число копий до окончания процесса увеличивается экспоненциально. Используемые термостабильные полимеразы Taq и Pfu наиболее активны при температуре около 70 °С. Существует несколько модификаций постановки и проведения ПЦР-анализа, однако принципиальная последовательность – денатурация нуклеиновых кислот, присоединение праймера, элонгация – неизменна. ПЦР обладает чрезвычайно высокой чувствительностью и позволяет обнаружить всего одну аномальную нуклеотидную последовательность в  $10^6$  клеток. Благодаря высокой специфичности и чувствительности с помощью ПЦР выявляются отдельные ДНК и мутации в них, которые не поддаются обнаружению никакими другими методами. Метод ПЦР-анализа крайне информативен при диагностике онкологических заболеваний.

ПЦР применяется и как высокочувствительный метод идентификации спонтанных или индуцированных апоптотических процессов. Для быстрого определения апоптоза предложен метод количественного флуоресцентного ПЦР-анализа с обратной транскрипцией в реальном масштабе времени, который позволяет определить степень высокоспецифичного для апоптоза процесса – деградации малой цитоплазматической РНК человека hY1 (small cytoplasmic human RNA Y1, scRNA-hY1) [4]. В клетках линии Jurkat, обработанных антиFas антителами, происходит быстрая деградация hY1. Применение данной модификации ПЦР позволяет определять индукцию и ингибирование апоптотических процессов различными агентами в единичных клетках исследуемой популяции.

Открытие А. Fire с коллегами [18] феномена избирательного подавления экспрессии генов при введении малых интерферирующих РНК (small interfering ribonucleic acids, siRNA) получило признание как достижение, удостоенное Нобелевской премии по физиологии и медицине в 2006 году. В течение последнего десятилетия возможность целенаправленного управления процессом интерференции РНК трансформировалась в практическую ветвь генетики как неотъемлемую составляющую молекулярной диагностики и фармакологии.

Структурно малые интерферирующие РНК представляют собой короткие (длиной 20–25 нуклеотидов) двухцепочечные РНК с двумя неспаренными нуклеотидами на 3'-концевом окончании. Трансфекция в клетки млекопитающих синтетических малых интерферирующих РНК с известной последовательностью нуклеотидов подавляет экспрессию практически любого гена. Селективный сайленсинг генов с помощью малых

интерферирующих РНК применяется для диагностики механизмов программированной гибели клеток, основанной на выявлении особенностей их генетического профиля, а также для оценки специфичности действия новых фармакологических препаратов. Например, клетки различных линий колоректального рака устойчивы к рецепторно-индуцируемому апоптозу. При трансфекции в клетки малой интерферирующей РНК, комплементарной к матричной РНК антиапоптотического белка c-FLIP, восстанавливается индукция апоптоза с участием рецепторов смерти и каспазы-8. Более детальный анализ с применением различных малых интерферирующих РНК позволил изучить резистентность опухолевых клеток к апоптозу в зависимости от клеточного контекста. Полученные данные могут быть использованы в диагностических целях и для выбора тактики лечения колоректальных опухолей [8].

Применение малых интерферирующих РНК значительно дополняет и повышает информативность ПЦР-анализа. По данным ПЦР-анализа, устойчивость трансформированных клеток при немелкоклеточном раке легких к различным проапоптотическим стимулам связана с экспрессией антиапоптотического белка Livin. Считается, что Livin является перспективной мишенью для таргетной терапии немелкоклеточного рака легких [22].

Для оценки возможности генонаправленной терапии злокачественной меланомы были проведены комплексные исследования сайленсинга гена Livin различными модификациями синтетических малых интерферирующих РНК [21]. Экспрессия матричной РНК Livin определялась с помощью ПЦР-анализа, а оценка экспрессии белка Livin, прокаспазы-3 и активность каспазы-3 – с помощью иммуноблоттинга. С помощью проточной цитометрии методом TUNEL определялся характер фрагментации ДНК. Результаты позволили определить перспективные для генонаправленной терапии, основанной на подавлении экспрессии антиапоптотического белка Livin, модификации синтетических малых интерферирующих РНК.

Применение комплексного подхода позволило установить внутриклеточную сигнальную сеть регуляции молекулярных механизмов некроза как смешанной формы гибели клеток, определить ключевые посредники и обосновать возможность создания фармакологических их регуляторов [12].

Изложенные методологические принципы и методические подходы отражают современные требования к лабораторно-диагностическим исследованиям апоптотических процессов, которые должны проводиться комплексно. Мультипараметрические исследования позволяют осуществлять диагностику апоптотических процессов при различных заболеваниях и определять их нарушения

по специфичным для данного патологического процесса признакам, обоснования индивидуальных схем таргетной терапии и оценки ее эффективности на разных стадиях. Так как изменения апоптотического аппарата предшествуют медленно развивающейся клинической картине при

многих заболеваниях, патогенез которых связан с нарушениями программированной гибели клеток, комплексный подход апоптотических процессов позволяет в неблагоприятных ситуациях, например при развитии лекарственной резистентности, проводить коррекцию схемы лечения [2, 4].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абраменков И. В., Фильченков А. А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии // *Вопр. онкологии*. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 21–30.
2. Введение в методологию исследования апоптоза при онкологических заболеваниях / В. Н. Цыган, А. М. Иванов, В. А. Бубнов [и др.]. – СПб.: ВМедА, 2010. – 64 с.
3. Молекулярная клиническая диагностика. Методы: пер. с англ. / под ред. С. Херрингтона, Дж. Макги. – М.: Мир, 1999. – 558 с.
4. Фармакологическое регулирование программированной гибели клеток / В. А. Черешнев, В. Н. Цыган, М. М. Одинак [и др.]. – СПб.: Наука, 2011. – 255 с.
5. Annexin V for flow cytometric detection of phosphatidylserine expression on B cells undergoing apoptosis / G. Koopman, C. P. Reutelingsperger, G. A. Kuijten [et al.] // *Blood*. – 1994. – Vol. 84, N 5. – P. 1415–1420.
6. Asselbergs S., Widmer R. Rapid detection of apoptosis through real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction measurement of the small cytoplasmic RNA Y1 // *Anal. Biochem.* – 2003. – Vol. 318, N 2. – P. 221–229.
7. Cell death modalities: classification and pathophysiological implications / L. Galluzzi, M. C. Maiuri, I. Vitale [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2007. – Vol. 14, N 7. – P. 1237–1243.
8. c-FLIP: a key regulator of colorectal cancer cell death / T. R. Wilson, K. M. McLaughlin, M. McEwan [et al.] // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, N 12. – P. 5754–5762.
9. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death / G. Kroemer, W. S. El-Deiry, P. Golstein [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2005. – Vol. 12, suppl. 2. – P. 1463–1467.
10. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009 / G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2009. – Vol. 16, N 1. – P. 3–11.
11. Curtin J. F., Donovan M., Cotter T. G. Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis // *J. Immunol. Methods.* – 2002. – Vol. 265, N 1–2. – P. 49–72.
12. Early detection of apoptosis using a fluorescent conjugate of annexin V / G. Zhang, V. Gurtu, S. R. Kain [et al.] // *Biotechniques.* – 1997. – Vol. 23, N 3. – P. 525–531.
13. Gavrieli Y., Sherman Y., Ben-Sasson S. A. Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation // *J. Cell Biol.* – 1992. – Vol. 119, N 3. – P. 493–501.
14. Identification of a molecular signaling network that regulates a cellular necrotic cell death pathway by a genome wide siRNA screen / J. Hitomi, D. E. Christofferson, A. Ng [et al.] // *Cell.* – 2008. – Vol. 135, N 7. – P. 1311–1323.
15. Key morphological features of apoptosis may occur in the absence of internucleosomal DNA fragmentation / G. M. Cohen, X. M. Sun, R. T. Snowden [et al.] // *Biochem. J.* – 1992. – Vol. 286, pt. 2. – P. 331–334.
16. Köhler C., Orrenius S., Zhivotovsky B. Evaluation of caspase activity in apoptotic cells // *J. Immunol. Meth.* – 2002. – Vol. 265, N 1–2. – P. 97–110.
17. Lockshin R. A., Zakeri Z. Apoptosis, autophagy, and more // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2004. – Vol. 36, N 12. – P. 2405–2419.
18. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* / A. Fire, S. Xu, M. K. Montgomery [et al.] // *Nature.* – 1998. – Vol. 391, N 6669. – P. 806–811.
19. Quantitation of mitochondrial alterations associated with apoptosis / M. Castedo, K. Ferri, T. Roumier [et al.] // *J. Immunol. Methods.* – 2002. – Vol. 265, N 1–2. – P. 39–47.
20. Rigler R. Jr. Microfluorometric characterization of intracellular nucleic acids and nucleoproteins by acridine orange // *Acta Physiol. Scand. Suppl.* – 1966. – Vol. 267. – P. 1–122.
21. Silencing livin gene by siRNA leads to apoptosis induction, cell cycle arrest, and proliferation inhibition in malignant melanoma LiBr cells / H. Wang, S. S. Tan, X. Y. Wang [et al.] // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2007. – Vol. 28, N 12. – P. 1968–1974.
22. The anti-apoptotic livin gene is an important determinant for the apoptotic resistance of non-small cell lung cancer cells / I. Crnković-Mertens, T. Muley, M. Meister [et al.] // *Lung Cancer.* – 2006. – Vol. 54, N 2. – P. 135–142.
23. Wyllie A. H. Apoptosis and Cell Proliferation. – Roche Molecular Biochemicals, 1998. – 138 p.
24. Zakeri Z., Lockshin R. A. Cell death during development // *J. Immunol. Methods.* – 2002. – Vol. 265, N 1–2. – P. 3–20.



УДК 612.821.2

## ПАМЯТЬ КАК СОСТАВЛЯЮЩАЯ ИСТОРИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ

В. М. Василец<sup>1</sup>, А. Ю. Рахманин<sup>2</sup>, М. М. Ефимова<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 имени Л. Г. Соколова  
Федерального медико-биологического агентства»<sup>2</sup> Русская христианская гуманитарная академияV. M. Vasiletc<sup>1</sup>, A. Yu. Rakhmanin<sup>2</sup>, M. M. Efimova<sup>2</sup>

## MEMORY AS A COMPONENT OF THE HISTORICAL DEVELOPMENT

<sup>1</sup> Sokolov' Hospital N 122 of the Federal Medical and Biological Agency<sup>2</sup> Russian Christian Academy of the Humanities

**РЕФЕРАТ.** Люди древности в условиях отсутствия письменности были способны сохранять и передавать в устной традиции огромные объемы информации, кажущиеся современному человеку поистине невероятными. В статье рассматривается пример такого подвига коллективного запоминания в Древней Греции. Дается психологическое и культурологическое обоснование данного феномена.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** память, Древняя Греция, культура древности, мнестическая деятельность.

Приблизительное представление о способности мозга хранить получаемую информацию могут дать морфологические данные. Известно, что общее количество нейронов мозга равно 10 миллиардам, т. е.  $10^{10}$ . Отсюда объем хранимой информации можно принять за  $10^{10}$  битов информации. Однако вопрос о том, является ли нейрон основным элементом памяти, остается еще далек от решения. Как известно, нейрон в целом не единственный возможный кандидат на роль элементарной единицы памяти. Более вероятно, что хранение информации обеспечивается не самим нейроном, а многочисленными межнейронными соединениями – синапсами. Среднее число синапсов на теле и отростках нейрона достигает тысячи. В таком случае число элементов памяти будет уже в тысячу раз больше числа нейронов. К тому же свойство памяти может быть присуще не только нервным клеткам и их синапсам, но и множеству глиальных клеток, которых в 10 раз больше, чем нейронов. Если же считать ответственной структурной единицей РНК, тогда только в одном нейроне может быть закодировано  $10^{10}$  единиц информации, так что общий объем хранилища памяти представляется еще более значительным.

Одна из оценок емкости человеческой памяти, предложенная американским психологом Д. Миллером, основывается на следующих рассуждениях. В качестве минимального предела он предложил установить объем памяти в 1,5 млн бит информации, исходя из того, что человек, по его

**SUMMARY.** Ancient people, having no ability to write, were able to save and share in the oral tradition a huge quantity of information, that seems to be really incredible for modern people. Article describes an example of such a feat of collective memory in ancient Greece. Psychological and cultural reasons are also given in order to explain this phenomenon.

**KEY WORDS:** memory, ancient Greece, ancient culture, mnemonic activity.

наблюдениям, способен запомнить по меньшей мере тысячу объектов, эквивалентных по сложности таблице умножения (количество информации, содержащееся в таблице умножения, равно около 1500 бит).

Исходя из приведенных подсчетов, следует, по-видимому, считать, что человеческая память обладает морфофункциональными предпосылками для усвоения неограниченной информации [3].

О безграничных возможностях человеческой памяти свидетельствуют факты, которые известны нам из очень отдаленной истории. Древнейшая культурная традиция Индии начинается с «Ригведы» – огромного по объему собрания поэтических гимнов богам ариев, насчитывающего 1028 гимнов разной длины – от 1 до 58 стихов. «Ригведа» складывалась и сохранялась исключительно в устной традиции с XVII века до н. э. до раннего Средневековья, когда она была записана [4]. Аналогичный подвиг запоминания можно обнаружить и в Древней Греции.

Древнейшая в Европе цивилизация сформировалась на о. Крит в первой половине II тысячелетия до н. э. Достижения критской культуры, прежде всего письменность (линейное письмо А, которое до сих пор не расшифровано) и частично формы предгосударственного уклада, повлияли на общество ахейских племен, сформировавших ранние государственно-политические объединения в самой Элладе. Ахейское общество особенно продвинулось на юге Эллады, где центром мощ-

ного объединения стал г. Микены (с XVII по XII век до н. э.) [8]. Микенский язык – наиболее древняя засвидетельствованная форма греческого языка, распространенная на материковой части Греции и на о. Крит с XVI по XI век до н. э. Однако искусство письма было использовано микенянами в очень незначительной степени.

В период «Темных веков» (XI–IX века до н. э.) способность к письменной передаче информации была фактически полностью утрачена. Способностью расшифровывать письменный текст обладало критически малое количество людей.

Однако в эпоху архаики (с рубежа IX–VIII по VI век до н. э.) мы видим уже достаточно сформированную мифологию, словесность, поэтические произведения. Интересно, что самые первые греческие писатели уже имеют дело с многовековым идеологическим материалом, сложенным и обращавшимся задолго до них [16].

Кроме революции в словесных жанрах искусства, необходимо отметить, что басилеи (цари), которые ранее выполняли функции судей, военачальников, жрецов, создают писанные законы, пришедшие на смену сакральному праву. Это говорит о том, что, во-первых, количество граждан, способных читать, было достаточно большим (поскольку написанные законы были всеобщими и предназначались для всех жителей) и, во-вторых, это свидетельствует о наличии на тот момент сильной законодательной и судебной базы.

Основной вопрос, который должен быть задан в данном ключе – это вопрос о том, каким образом и благодаря каким источникам древнегреческое общество смогло пронести свои знания и навыки крито-микенского периода через «темные века» в условиях почти нулевой развитости и отсутствия письменности и придать им законченный вид в эпоху архаики?

Несомненно, в стремительное и эффективное развитие как минимум двух отраслей жизни общества – литературное искусство и судебную систему – внесли огромный вклад аэды и мнемона (мнамона).

**АЭДЫ** (от греч. *aoidos* – певец), древнегреческие исполнители эпических песен. В эпоху, когда еще не было закрепленных текстов, аэды импровизировали под аккомпанемент струнного инструмента. В гомеровских поэмах аэды изображаются как певцы на службе общин и царей. Были и странствующие аэды, их искусство сыграло существенную роль в развитии греческого эпоса [2].

Еще в 1933 г. крупный шведский ученый Мартин Нильссон в своей книге «Гомер и Микены» отмечает, что эпическая поэзия древних греков была безусловно в значительной мере поэзией народной. Кроме того, он предлагал обратить внимание на социальную природу самих носителей этой поэзии, эпических певцов, аэдов. Он справедливо

заметил, что для характеристики древнегреческой эпической поэзии далеко не безразлично то обстоятельство, что аэды были профессионалами и их мастерство рассматривалось современниками как одно из ремесел [14]. Этим ремеслом особенно охотно занимались люди, слабо видевшие или ослепшие. И, без сомнения, не случайно, что легендарный образ самого Гомера воплотился позже у античных греков в образ благообразного старца-слепца [14]. В главном для нас определяется их лицо: аэды принадлежат к народной толще, они специалисты песни, безземельные или мало-земельные феты, которых нужда и личный талант заставили заняться ремеслом аэда. Необходимо отметить, что мастерство аэда требует огромного к себе внимания и исключительно большой траты времени [14].

Согласно немногим данным о древних аэдах можно выделить несколько основных моментов, в которых они были востребованы обществом.

Во-первых, обычно певца приглашали на княжеский пир для развлечения гостей. Единая по своему условному эпическому языку и традиционной поэтике, поэзия аэдов была крайне разнообразна по своим жанрам и постоянно возобновляла свои неисчерпаемые силы из живого устного слова, ее окружавшего [14]. Во-вторых, особым жанром песни была и заплачка. Эта жалобная, или плачевная, песнь, исполнявшаяся над телом покойника, примыкала к античному погребальному обряду: тело покойного кладут на резное красивое ложе, а рядом усаживают певцов – аэдов [14]. В-третьих, содержанием песни аэда служили «деяния мужей и богов», т. е. мифологические сказания о богах и героях, которые представляются не вымыслом певца, а истиной, действительной историей. Мифологическое прошлое – прообраз для настоящего, и певец, чаруя слушателей, одновременно являлся и воспитателем. Дар песнопения понимался как знание, полученное певцом от музы, богини поэзии [15].

Самым первым литературным трудом, дошедшим до нас, являются эпические поэмы Гомера «Илиада» и «Одиссея». До середины XIX века н. э. в науке господствовало мнение, что события, изложенные Гомером, неисторичны. Однако доказательства реальности изложенных Гомером событий были получены сравнительно недавно. Это были сенсационные находки немецкого археолога Генриха Шлимана, обнаружившего малоазийский город Трои на территории современной Турции и древнейшие центры ахейской цивилизации на Пелопоннесе (Микены, Тиринф, Пилос), а также англичанина Артура Эванса, исследовавшего в 1900 году критскую культуру. Места, к которым приурочено действие героических сказаний греков, оказались центрами древней культуры, превосходившей по своему богатству культуру ран-

них периодов исторической Греции. Эта культура, получившая название микенской, была уже неизвестна античным историкам [15].

Отсюда можно сделать вывод, имеющий большое значение для истории греческой литературы. Если гомеровские поэмы, отделенные от микенской эпохи рядом столетий, все же воспроизводят многочисленные черты этой эпохи, претворив ее в мифологическое прошлое, то при отсутствии письменных источников это может быть объяснено только прочностью эпической традиции и непрерывностью устного поэтического творчества от микенского периода до времени оформления гомеровских поэм. Истоки греческого эпоса должны быть возведены, во всяком случае, к микенской эпохе, а может быть, и к более ранним временам [15].

Но влияние аэдов на развитие общества ограничивается, если так можно сказать, сохранением «коллективной памяти» о прошедших событиях и древних мифах.

Основное значение древних певцов для развития творчества заключается в том, что аэды могли быть прародителями греческой трагедии. Типично сценическим, типично театральным жанром трагедия стала постепенно. На первых порах это был особый песенный жанр, только мало-помалу перерождавшийся в жанр сценический. На песенное начало трагедии намекает и этимология самого термина: трагедия, т. е. пение (одия) людей, ряженных козлами, дословно – «козлиное песнопение» [14].

Язык античного эпоса с его хронологически разнородным словарем и разнородным синтаксисом, его морфология, сохраняющая местами архаику форм рядом с формами, продуктивно и несомненно более новыми, наконец, бесконечная смешанность диалектных фонем и его старинная, устоявшаяся поэтика, – все это неопровержимо свидетельствует о процессе длительного сложения древнегреческой эпической речи и о многочисленности и разнообразии слагаемых, ее образующих. Кроме того, нельзя забывать, что нигде, ни в одной из европейских литератур, кроме античной, не встречается такого органического развития отдельных литературных жанров непосредственно из фольклора [14].

**МНЕМОНИКА** (греч. *mnemonicon* – искусство запоминания) – система различных приемов, облегчающих запоминание и увеличивающих объем памяти путем образования дополнительных ассоциаций. Уже в Древней Греции некоторые люди, используя приемы мнемоники, приобретали способность быстро запоминать очень большой, притом часто бессмысленный материал и демонстрировали свое искусство на публичных выступлениях. Для повышения эффективности работы памяти использование искусственных

приемов мнемоники имеет лишь второстепенное и вспомогательное значение, поскольку основной опорой запоминания являются не искусственные, а логически оправданные, осмысленные связи как внутри того, что запоминается (между его отдельными частями), так и между запоминаемым материалом и чем-либо уже известным [6].

Таким образом, можно подвести итог, что термином «мнемон» обозначается человек, владеющий приемами мнемоники и способный запоминать большой объем информации разного рода.

Среди полисных магистратур периода классики и эллинизма особую группу образуют должности, носители которых именовались мнемонами (в дорийской традиции – мнамонами) или имели другие названия, образованные от того же корня (промнемоны, амнемоны, симмнемоны, иеромнемоны). В настоящее время известно несколько десятков полисов, как крупных, так и совсем незначительных, где в том или ином виде существовал институт мнемонов [9].

Должность мнемонов не была, кажется, присуща исключительно одной какой-нибудь форме государственного строя античных политий, так как она засвидетельствована для целого ряда древнегреческих государств далеко неодинакового устройства [13].

Мнемоны, или мнамоны, часто встречаются в надписях. Документы, упоминающие о них, различны по содержанию и по времени: Иасская надпись IV века до н. э., «Надпись Лигдамиса» V века до н. э., Большой кодекс Гортинского законодательства V века до н. э., декрет в честь Диофанта (город Херсонес) конца II в. до н. э. Согласно этим документам можно сделать вывод, что должность мнемона имела непосредственное отношение к суду, а конкретнее – к судебным архивам, ко всей информации, касающейся владения недвижимостью, усыновлений, судебных приговоров. Мнемон был обязан выступать в качестве свидетеля в случаях, когда возникала необходимость в информации о судебных решениях большой давности [13]. Согласно Плутарху, книдские амнемоны составляли совет из шестидесяти членов, обладавших как законосовещательной, так и исполнительной властью [9].

Наиболее конкретным источником, свидетельствующим о существовании магистратуры мнемонов, является «Политика» Аристотеля. В шестой книге в главе V Аристотель перечисляет необходимые для полноценного функционирования государства магистратуры.

Четвертой по счету необходимой магистратурой (из шести), по мнению Аристотеля, являются именно мнемоны: «Далее следуют должности, в ведении которых хранение частных договоров и копий судебных решений; к ним же должны на-

правляться письменные жалобы, и они же ведают судебными делами в их начальной ступени. В некоторых местах эту должность делят между несколькими лицами, а в других всем этим ведаёт одно должностное лицо, обозначается оно названиями „гиеромнемоны“, „эпистаты“, „мнемоны“ и подобными словами».

В конце списка должностей Аристотель подытоживает: «Все перечисленные выше должности как самые необходимые следует поставить на первое место» [1].

Интересно, что ни один документальный источник, дошедший до нас, не освещает историю образования института мнемонеров. Эти должностные лица упоминаются фактически вскользь, из чего можно сделать вывод, что их существование было само собой разумеющимся. Таким образом, можно предположить, что магистратура мнемонеров своими корнями уходит в глубокую древность и могла (и, вероятно, так оно и было) зародиться в условиях отсутствия письменности.

В стихийной, неорганизованной форме запоминание важнейших событий происходило с древнейших времен. Какая-то часть зафиксированной таким образом информации могла затем по цепочке передаваться следующим поколениям. Появление же особой должности «помнящих», специально для этой цели назначаемых общиной, следует скорее всего связывать с начальным этапом формирования полиса. Гражданская община, уже осознающая себя как некое политическое единство, стремилась таким образом создать механизм сохранения информации в условиях отсутствия письменности (а также позднее, в начале архаической эпохи, когда письменность еще не получила достаточно широкого распространения). Мнемонары, избравшиеся из числа людей, отличавшихся особо хорошей памятью, должны были сохранить и передать своим преемникам сведения, имеющие, по-видимому, особое значение для жизнедеятельности полиса. О том каков был объем и характер этой информации, можно лишь высказывать предположения. Скорее всего, мнемонары не дублировали аэдов, в сферу их компетенции не входило сохранение эпико-мифологической традиции. Если исходить из данных более позднего времени, то можно предположить, что мнемонары в дописьменный период были хранителями сведений вполне практического свойства, имеющих непосредственное отношение к государственно-правовой сфере. Информация, сохраняемая ими, в случае необходимости могла использоваться для разрешения имущественных споров в суде. Отсюда, по всей видимости, берет начало связь мнемонеров с судопроизводством, отчетливо проявившаяся в классический период. Можно предположить, что и нормы обычного права, регламентировавшие взаимоотношения лю-

дей и заменявшие собою законы, также входили в компетенцию мнемонеров [9].

Таким образом, с определенной долей достоверности можно утверждать, что мнемонары сыграли важную роль в становлении законодательной и судебной систем полисной Греции. Вероятно, судебная и законодательная традиции классического периода имеют своей основой сложившиеся традиции микенской эпохи, памятью о которой располагали мнемонары. Известно, что в ахейском обществе вождь был верховным жрецом клана и он же творил суд, руководствуясь обычным правом семьи [8]. Можно предположить, что переход от такой формы судебной власти к писаным законам происходил на основе судебного прецедента, а для этого необходимо было наличие должностного лица, этот прецедент фиксировавшего – изначально в памяти (за отсутствием письменности).

На данный момент достоверно известно, что фактически только Греция обладала настолько развитыми институтами, сохраняющими информацию социального и сакрального характера. Возможно, именно поэтому греческий мир занимает особую позицию, особую ступень во всем, что касается жизни человека в обществе. Все у греков обрело совершенно новое основание. История того, что мы можем назвать культурой в нашем современном смысле, начинается не раньше, чем в греческой среде [5].

Большое внимание вопросу памяти в своих трудах уделял выдающийся мыслитель Платон, живший на рубеже V–IV веков до н. э. В своем труде «Государство» Платон дважды отмечает, что идеальный правитель должен, наравне с трудолюбием, порядочностью и справедливостью обладать хорошей памятью. Памятливостью, кроме этого, по мнению Платона должен отличаться и философ [11].

В диалоге «Филеб» Платон критикует мнение, согласно которому «благо для всех живых существ – радость», считая, что «благо не это, а разумение, мышление, память», поскольку без них невозможно оценить свое состояние как радостное или безрадостное и невозможно вспомнить о тех радостях, которые были прежде [11].

Очень интересна египетская легенда, пересказанная Платоном в диалоге «Федр». Божество по имени Тевт явилось к фиванскому царю Тамусу и предложило в дар египетскому народу свои умения, коих было множество. Каждое умение свое Тевт характеризовал с позиции практической значимости. Дойдя до искусства письменности, Тевт сказал, что эта наука сделает египтян более мудрыми и памятливими. Однако Тамус ответил, что на самом деле письменность несет в себе совершенно противоположное значение для людей: «В души научившихся им, они (письмена) вселят

забывчивость, так как будет лишена упражнения память; припоминать станут извне, доверяясь письму, по посторонним знакам, а не изнутри, сами собою» [3]. В этом же диалоге Платон сокрушается, что мало остается таких душ, у которых достаточно сильна память [10].

Каким же образом людям древности удавалось запоминать большой объем информации, безошибочно воспроизводя его и передавая через поколения? И почему в таком случае уже через несколько столетий при возросшем общем уровне развития людей характеристики их памяти кажутся ухудшились? Чтобы ответить на эти вопросы, необходимо обратиться к научному обоснованию вопроса.

Подавляющее число наших систематических знаний возникает в результате специальной деятельности, при которой перед субъектом ставится задача запомнить соответствующий материал, удержать, чтобы сохранить его в памяти, а в последующем припомнить или воспроизвести его. Такая деятельность, направленная на запоминание и воспроизведение удержанного материала, называется мнестической деятельностью. Мнестическая деятельность представляет собой специфически человеческое образование, отсутствующее у животных. В процессе образования навыка или условного рефлекса у животного вызывается определенная деятельность, которая при повторении сохраняется. Однако только у человека процесс запоминания становится специальной задачей [7].

Запоминание – активный процесс, направленный вниманием, целью и интересом к запоминаемым событиям, должно быть определено как своего рода мнестическая деятельность [3]. Запоминание является собственно более или менее сознательной фиксацией достигнутого в настоящий момент познания действительности в целях использования его в будущей практической или теоретической деятельности, так же как припоминание является извлечением знаний, добытых или усвоенных в прошлом, для практической или теоретической деятельности, протекающей в настоящем [12].

Длительное повторение одного и того же сигнала приводит к привыканию к нему. Для укрепления (консолидации) следов памяти необходимо некоторое время. Однако существуют индивидуальные различия у животных и людей, заключающиеся в том, что консолидация следов происходит у разных особей с неодинаковой скоростью [7].

При этом необходимо иметь в виду, что, в отличие от памяти животного, память человека носит осмысленный характер и существенным условием запоминания является понимание [12].

Наиболее сложный и более высокий специфически человеческий вид памяти представляет сло-

весная память. Получая словесную информацию, человек меньше всего запоминает слова и удерживает текстуально дошедшее до него впечатление.

Словесная память всегда является переработкой словесной информации, выделением из нее наиболее существенного, отвлечением от побочного, несущественного и удержанием не непосредственно воспринимаемых слов, а тех мыслей, которые попадают в словесном сообщении. Это означает, что в основе словесной памяти всегда лежит сложный процесс перекодирования сообщаемого материала, связанный с процессом отвлечения от несущественных деталей и обобщения центральных моментов информации. Словесную память нередко называют ассоциативной, или логической. Это связано с тем, что слова никогда не возбуждают у нас изолированных представлений, но вызывают целые цепи матрицы ассоциативных, или логически связанных элементов [7].

Основной факт заключается в том, что, так же как и в сфере восприятия, организация элементов в целые смысловые (логические) структуры существенно расширяет возможности памяти и делает следы памяти несравненно более прочными. Осмысливание материала, организация отдельных элементов в целую систему может расширить возможность запоминания, как организация воспринимаемых элементов в целую стройную структуру – объем восприятия [7].

Особенно важно то, что запоминается – как и осознается – прежде всего то, что составляет цель нашего действия [12]. Учитывая необходимость сохранения в интересах своей практической и теоретической деятельности, человек как существо сознательное начинает специально – сознательно и преднамеренно – запечатлевать особенно для него значимый материал: запечатление тогда переходит в сознательное запоминание и выделяется в особую сознательную целенаправленную деятельность [12]. Человек должен четко отделить тот материал, который ему было предложено запомнить, от всех побочных впечатлений и при воспроизведении ограничиться именно этим материалом, не вплетая в него каких-либо посторонних впечатлений или ассоциаций. Поэтому мнестическая деятельность всегда носит избирательный характер [7]. Кроме того, известно, что главную роль в процессе забывания играет интерференция – отвлекающее действие другой информации, а не распад следа закрепившегося в памяти материала. Этот феномен заключается во взаимодействии в мозгу двух следующих друг за другом сообщений, ухудшающих в результате закрепление каждого из них в памяти. В связи с этим запоминание может быть хуже или лучше в зависимости от того, чем занимался человек сразу после заучивания [3].

Таким образом, кажется совершенно неслучайным, что люди, чья память являлась вместительным огромным объемом информации, были выделены в отдельные «профессии». Вероятно, именно этот факт позволял им концентрировать свое внимание исключительно на предмете, необходимом для запоминания, обеспечивая необходимые условия продуктивной деятельности.

Когда запоминание сопряжено с известными трудностями, закрепление материала требует специальных приемов, особой организации [12], и, вероятно, представители таких профессий, как аэды и мнемоны, должны были обладать определенными техниками запоминания.

Существенной особенностью активного воспроизведения является сознательное отношение к воспроизводимому: воспроизведение осознается субъектом в своем отношении к прошлому, которое оно воспроизводит; отсюда стремление к точности, к правильному, адекватному воспроизведению [12]. Однако удивительно то, что большие пласты словесной информации (например, «Илиада» и «Одиссея») передавались сквозь века многими аэдами, но при этом версии разных певцов не обретали выражено индивидуальных различий. Ведь известно, что в процессе воспроизведения воспроизводимое не только воспроизводится, но в известной мере и формируется, поскольку речевое оформление смыслового содержания формирует само это содержание. Мысль включается в процесс

воспроизведения, уточняя, обобщая, систематизируя, перерабатывая и реконструируя содержание. Поэтому в самом существе воспроизведения заложена реконструкция воспроизводимого – в результате мыслительной его переработки – как существенный аспект воспроизведения [12].

Обобщая изложенное выше, можно подвести следующий итог: в древнем мире в условиях отсутствия письменности сложились специфические должности, в обязанности представителей которых входило запоминание, сохранение и передача в устной традиции больших объемов социально значимой информации разного характера. Обоснованно допустить, что основное требование, предъявляемое к представителям этих должностей заключалось в выдающихся характеристиках памяти и способности безошибочно и ситуативно воспроизводить запечатленную информацию.

Вероятно, эти должности сохранились и после появления и распространения письменности, но уже в несколько видоизмененных вариантах, и носили характер, скорее, архивариусов (мнемоны) и театральные деятелей (аэды). Кроме того, с большой уверенностью можно предположить, что после появления письменности аэдам и мнемонам уже не приходилось использовать возможности своей памяти в той же большой степени, как и в дописьменный период. Предположительно, именно в связи с этим выдающиеся способности памяти с течением времени были утрачены.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аристотель. Сочинения: в 4 т. – М.: Мысль, 1983. – Т. 4.
2. Большая советская энциклопедия. – М.: Советская энциклопедия, 1969–1978.
3. Вейн А. М., Каменецкая Б. И. Память человека. – М.: Наука, 1973. – 208 с.
4. Елизаренкова Т. Я. Слова и вещи в Ригведе. – М.: Издательская фирма «Восточная литература» РАН, 1999. – Т. 1. – 240 с.
5. Йегер В. Пайдея. Воспитание античного грека. – М.: Греко-латинский кабинет А. Ю. Шичалина, 2001. – 603 с.
6. Краткий психологический словарь / сост. Л.А. Карпенко; под общ. ред. А. В. Петровского, М. Г. Ярошевского. – М.: Политиздат, 1985. – 431 с.
7. Лурия А. Р. Лекции по общей психологии. – СПб.: Питер, 2006. – 320 с.
8. Омельченко О. А. Всеобщая история государства и права: учеб. в 2 т. – Изд. третье, исправ. – М.: ТОН-Острожье, 2000. – Т. 1. – С. 51–52.
9. Пальцева Л. А. Греческие мнемоны // Мнемон. Исследования и публикации по истории античного мира / под ред. проф. Э. Д. Фролова. – СПб.: 2003. – Вып. 2.
10. Платон. Сочинения в четырех томах / под общ. ред. А. Ф. Лосева и В. Ф. Асмуса; пер. с древне-греч. – СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та; «Изд-во Олега Абышко», 2007. – Т. 2. – 626 с.
11. Платон. Сочинения в четырех томах / под общ. ред. А. Ф. Лосева и В. Ф. Асмуса; пер. с древне-греч. – СПб.: Изд-во С.-Петербур. ун-та; «Изд-во Олега Абышко», 2007. – Т. 3. Ч. 1. – 752 с.
12. Рубинштейн Л. С. Основы общей психологии. – СПб.: Питер, 2002 – 720 с.
13. Толстой И. И. Μνημονες // Журнал Министерства Народного Просвещения. – 1905. – Февраль, ч. 357. Отдел классической филологии. – С. 73–100.
14. Толстой И. И. Аэды. Античные творцы и носители древнего эпоса. – М.: Издательство Академии наук СССР, 1958. – 63 с.
15. Тронский И. М. История античной литературы: учеб. для ун-тов и пед. ин-тов. – 5-е изд., испр. – М.: Высш. шк., 1988. – 464 с.
16. Фрейденберг О. М. Поэтика сюжета и жанра. – М.: Лабиринт, 1997. – С. 39.

## Сведения об авторах

Абрамов Евгений Анатольевич, кардиолог, к. м. н., ГБУЗ «Холмская ЦРБ», Сахалинская область, тел. 8-911-227-36-77, e-mail: abrastra@mail.ru

Барановский Андрей Юрьевич, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ, д. м. н., профессор, тел. (812) 235-10-93, e-mail: baranovsky46@mail.ru

Бартош-Зеленая Светлана Юрьевна, профессор кафедры функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» МЗ РФ, д. м. н., доцент, тел. 8 921-306-56-06, e-mail: s.bartosh.spb@mail.ru

Ботина Анна Вячеславовна, ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ, e-mail: botinaanna@mail.ru

Бубнов Владимир Андреевич, старший научный сотрудник, инженер отдела подготовки научно-педагогических кадров и организации научно-исследовательских работ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, к. б. н., e-mail: bvamm@mail.ru

Быков Владимир Николаевич, начальник Научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) научно-исследовательского испытательного института (военной медицины) ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, д. м. н., профессор, тел. (812) 527-52-02

Василец Василий Михайлович, руководитель Центра профпатологии ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», к. м. н., тел. (812) 559-97-57, e-mail: cp-prof@med122.com

Горелов Сергей Игоревич, заведующий урологическим отделением, главный уролог ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», профессор кафедры ГБОУ ВПО «СЗ ГМУ им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, д. м. н., профессор, тел. (812) 558-92-32, e-mail: uro\_gorelov@med122.com

Гуревич Виктор Савельевич, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», д. м. н., профессор, тел. (812) 449-60-23, e-mail: ater@med122.com

Дворянчиков Владимир Владимирович, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, e-mail: v.v.dvoryanchikov@mail.ru

Драчёв Игорь Сергеевич, начальник 1-го управления Научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) научно-исследовательского испытательного института (военной медицины) ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, к. м. н., тел. (812) 527-37-26, e-mail: dr.ingwar@mail.ru

Дячук Александр Владимирович, заведующий гинекологическим отделением ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», д. м. н., тел. (812) 558-90-88, e-mail: gynec@med122.com

Енькина Татьяна Николаевна, заведующая отделением функциональной диагностики ФГБУЗ КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», к. м. н., тел. (812) 558-87-34, e-mail: ofd@med122.com

Ефимова Марина Михайловна, студентка заочного отделения факультета философии, богословия и религиоведения Русской христианской гуманитарной академии, тел. (812) 559-97-57, e-mail: cp-prof@med122.com

Загребин Александр Львович, сердечно-сосудистый хирург кабинета рентгеноангиографии ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», тел. (812) 558-87-97, e-mail: angiography@med122.com

Иванов Андрей Михайлович, заведующий кафедрой клинической биохимии и лабораторной диагностики ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, д. м. н., профессор, e-mail: bvamm@mail.ru

Корниенко Елена Александровна, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета последипломного и дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, д. м. н., профессор, e-mail: elenkornienko@yandex.ru

Краев Сергей Юрьевич, младший научный сотрудник 11-го отдела 1-го управления Научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) научно-исследовательского испытательного института (военной медицины) ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, тел. (812) 527-37-26, e-mail: r.laboratory@yandex.ru

Макарова Ирина Николаевна, врач-лаборант Централизованной межрайонной клинико-диагностической лаборатории ГУЗ «Городской консультативный диагностический центр №1», тел. (812) 559-97-59, e-mail: ater@med122.com

Маркова Елена Анатольевна, хирург-эндоскопист ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», e-mail: markova2408@mail.ru

Марченко Наталья Викторовна, врач-рентгенолог ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», к. м. н., тел. (812) 558-47-09, e-mail: roentgen@med122.com

Мироненко Александр Николаевич, главный врач ГБУЗ «Городская больница № 15», д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, e-mail: mironenko@hotmail.ru

Мнускина Марина Михайловна, заведующая Централизованной межрайонной клинико-диагностической лабораторией ГУЗ «Городской консультативный диагностический центр №1», тел. (812) 559-97-59, e-mail: ater@med122.com

Найден Татьяна Викторовна, аспирант кафедры функциональной диагностики ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, тел. 8 911-206-6559, e-mail: kazimir\_gizm@mail.ru

Ратников Вячеслав Альбертович, заместитель главного врача по медицинской части ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», д. м. н., профессор, тел. (812) 559-97-43, e-mail: nachmed@med122.com

Рахманин Алексей Юрьевич, доцент кафедры религиоведения Русской христианской гуманитарной академии, к. ф. н., тел. (812) 559-97-57, e-mail: sp-prof@med122.com

Сапегин Александр Анатольевич, заведующий клинико-диагностической лабораторией ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», к. м. н., тел. (812) 559-99-51, e-mail: kdl@med122.com.

Семиголовский Никита Юрьевич, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», д. м. н., профессор, тел. (812) 558-94-35, e-mail: semigolovski@yandex.ru

Семиголовский Савва Никитович, клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» МЗ РФ, тел. (812) 558-94-35, e-mail: semigolovski@yandex.ru

Скоробогатова Юлия Валентиновна, врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории Федерального медицинского исследовательского центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, к. м. н., тел. (812) 559-97-59, e-mail: ater@med122.com

Скульский Сергей Константинович, врач-рентгенолог ГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», тел. (812) 558-47-09, e-mail: roentgen@med122.com

Строкова Людмила Александровна, заведующая отделением лучевой диагностики ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», д. м. н., тел. (812) 559-96-82, e-mail: uzi@med122.com

Тимчук Лола Эркиновна, научный сотрудник ФГБУ «СПб НИИ уха горла и речи» МЗ РФ, к. м. н., тел. 8 911-766-78-62, e-mail: lola-timchuk@mail.ru

Титков Александр Юрьевич, заведующий кабинетом рентгеноангиографии ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», к. м. н., тел. (812) 558-87-97, e-mail: angiography@med122.com

Титков Юрий Сергеевич, заведующий кардиологическим отделением ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», д. м. н., профессор, тел. (812) 559-99-31, e-mail: cardio@med122.com

Турлаков Юрий Сергеевич, заместитель директора по научной работе ФГУП «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины» ФМБА России, д. м. н., старший научный сотрудник, тел. (812) 415-94-32, e-mail: niipmm@fmbamail.ru

Уразгильдеева Сорейя Асафовна, ведущий научный сотрудник Научно-клинического и образовательного Центра «Кардиология» медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», д. м. н., тел. (812) 559-97-59, e-mail: ater@med122.com

Федорец Виктор Николаевич, кардиолог-аритмолог ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, профессор кафедры общей медицинской практики ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» МЗ РФ, д. м. н., тел. 8 921-323-72-91, e-mail: viktor.fedorec@rambler.ru

Хмельницкий Алексей Валерьевич, сердечно-сосудистый хирург кабинета рентгеноангиографии ФГБУЗ «КБ № 122 имени Л. Г. Соколова ФМБА России», тел. (812) 558-87-97, e-mail: angiography@med122.com

Цыган Василий Николаевич, заведующий кафедрой патологической физиологии, профессор ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, д. м. н., e-mail: bvamm@mail.ru

Цыган Николай Васильевич, преподаватель кафедры нервных болезней, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, к. м. н., e-mail: tn@live.ru

Шатилина Лариса Владимировна, заведующая клинико-диагностической лабораторией клиники ФГБУ «НИИ экспериментальной медицины» СЗО РАМН, к. м. н., тел. (812) 559-97-59, e-mail: ater@med122.com

Шулико Лариса Анатольевна, гинеколог ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», тел. (812) 558-90-35, e-mail: gynec@med122.com

Щербаковский Евгений Зиновьевич, уролог ФГБУЗ «КБ № 122 им. Л. Г. Соколова ФМБА России», к. м. н., тел.: (812) 558-92-47, e-mail: urology5@med122.com

Янов Юрий Константинович, директор ФГБУ «СПб НИИ уха горла и речи» МЗ РФ, главный оториноларинголог КЗ Санкт-Петербурга, член-корреспондент РАМН, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, президент Российского общества оториноларингологов, тел. (812) 316-2256, e-mail: spbniiilor@gmail.com



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «Клиническая больница» ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства» выпускается ежеквартально.

В журнал принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической, а также учебной и учебно-методической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии со следующими требованиями:

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа формата А4, с полуторным интервалом между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Текст необходимо печатать в редакторе Word версии до 2003 включительно, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

2. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц печатного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10 страниц, включая список литературы.

3. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр, подписанный на титульном листе всеми авторами с указанием даты, и электронный вариант на электронном носителе. В начале первой страницы указываются инициалы и фамилии авторов, название статьи, наименование учреждения\*, где выполнена работа (на русском и английском языках), краткие сведения об авторах, а также должность, телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией.

4. Первая страница должна содержать реферат на русском и английском языках (объемом не более 100 слов). В реферате должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Реферат не должен содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены ключевые слова на русском и английском языках (не более 10 слов).

5. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не должен содержать смысловых, орфографических, пунктуационных и стилистических ошибок.

6. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму-изготовителя и страну происхождения.

7. Недопустимо использовать в статье фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

8. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

9. Все иллюстрации должны быть предоставлены отдельными файлами в СМЭК-модели, в формате TIFF либо EPS (без использования JPG-компрессии) с разрешением не меньше 300 dpi в масштабе 1:1.

Название приложенного файла должно соответствовать порядку нумерации рисунка в тексте. Подписи к иллюстрациям должны быть размещены в основном тексте. На каждый рисунок, диаграмму или таблицу в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть выполнены в программе Excel и приложены отдельным файлом.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках и соответствовать списку литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – зарубежные, также в алфавитном порядке. Общий объем ссылок не более 15.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1–2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

12. Не принимаются работы, ранее опубликованные в других изданиях.

13. Редакция имеет право требовать от авторов уточнений, изменений, а также сокращения объема материала.

14. Материалы, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

15. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

## Примечание

\* – Указывается полное название организации, учреждения, как в учредительных документах.