

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



2021
Volume 6
2

RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2021, VOLUME 6, N 2

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL FOR DOCTORS

Рецензируемый
научно-практический журнал
RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH
РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основан в 2016 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2658-6584

eISSN 2658-6576

Ежеквартальное издание

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР)
ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г.

Журнал индексируется в РИНЦ. Договор на включение журнала в базу РИНЦ: № 538-10/2016 от 06.10.2016, страница журнала в Российской научной электронной библиотеке http://elibrary.ru/title_about.asp?id=62014.

Проект-макет: Титова Л.А.

Распространяется по подписке.

Электронная версия —

http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research, <http://elibrary.ru>

Издатель:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

Титова Л.А. (выпускающий редактор)

Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2,

Санкт-Петербург, 194100;

тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: lt2007@inbox.ru

Статьи просьба направлять по адресу:

scrcenter@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.

Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55.

E-mail: lt2007@inbox.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 7,5.

Тираж до 500 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России

Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.

Заказ 66.

Подписано в печать 28.06.2021.

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

Ссылка на журнал «Российские биомедицинские исследования / Russian Biomedical Research» обязательна.

Редакционная коллегия: Editorial Board:

Главный редактор Head Editor

д. м. н., профессор А.Г. Васильев Professor A.G. Vasilev, MD, PhD

Заместитель главного редактора Head Editor-in-Chief

д. м. н., профессор Н.Р. Карелина Professor N.R. Karelina, MD, PhD

Технический редактор Technical Editor

М.А. Пахомова M.A. Pahomova

Профессор Г. Алиев (США) G. Aliev, MD, PhD, Prof. (USA)

д. м. н., профессор Е.В. Зиновьев E.V. Zinoviev, MD, PhD, Prof.

чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. А.М. Иванов A.M. Ivanov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

чл.-корр. РАН, д. м. н., проф. Е.Н. Имянитов E.N. Imianitov, MD, PhD, Prof., corr. member. RAS

д.м.н. профессор А.С. Колбин A.S. Kolbin, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор А.М. Королюк A.M. Koroljuk, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор С.А. Лытаев S.A. Lytaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.Т. Марьянович A.T. Maryanovich, MD, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор Г.Л. Микиртчан G.L. Mikirtchan, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор А.А. Миронов (Италия) A.A. Mironov, PhD (biology), Prof. (Italy)

д. м. н., профессор И.Б. Михайлов I.B. Mihailov, MD, PhD, Prof.

д. м. н., профессор В.И. Николаев V.I. Nikolaev, MD, PhD, Prof.

д. б. н., профессор В.О. Полякова V.O. Polyakova, PhD (biology), Prof.

д. м. н., профессор А.М. Савичева A.M. Savicheva, MD, PhD, Prof.

к. м. н., доцент Л.П. Чурилов L.P. Churilov, MD, PhD

д. м. н. профессор П.Д. Шабанов P.D. Shabanov, MD, PhD, Prof.

2021, ТОМ 6, № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*В.Г. Золотых, А.Н. Гвоздецкий, А.Я. Ким,
Е.М. Цыпилева, Л.П. Чурилов, П.К. Яблонский*
«После» не значит — «вследствие»? ASIA-синдром в течение
годового наблюдения пациенток с операциями на молочных
железах. От Иегуды Шенфельда — к Роману Баевскому..... 3

К.А. Шемеровский, Т.В. Брус, С.С. Пюрвеев
Синдром брадиэнтерии ослабляет иммунную систему
и понижает уровень качества жизни студентов-педиатров 15

*А.А. Иванчак, И.В. Кудрявцев, Ю.И. Строев,
Л.П. Чурилов*
Белая кровь при болезни Хасимото..... 20

*М.Е. Балакина, Е.В. Дегтярева, М.С. Некрасов,
Т.В. Брус, С.С. Пюрвеев*
Воздействие раннего постнатального стресса
на психоэмоциональное состояние и развитие склонности
к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс... 27

ОБЗОРЫ

М.В. Андреевская, А.Т. Марьянович
Гематоэнцефалический барьер: коммуникативная функция... 38

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 54

ORIGINAL PAPERS

*V.G. Zolotykh, A.N. Gvozdeckiy, A.Y. Kim,
E.M. Tsypileva, L.P. Churilov, P.K. Yablonskiy*
“Post hoc, non est propter hoc”? ASIA-syndrome during annual
follow-up of female patients with breast operations. From
Yehuda Shoenfeld — to Roman Baevskiy..... 3

K.A. Shemerovskiy, T.V. Brus, S.S. Purveev
Bradyenteria syndrome weakens the immune system
and lowers the quality of life of pediatric students 15

*A.A. Ivanchak, I.V. Kudryavtsev, Y.I. Stroeov,
L.P. Churilov*
White blood in Hashimoto disease 20

*M.E. Balakina, E.V. Degtyareva, M.S. Nekrasov,
T.V. Brus, S.S. Purveev*
Effect of early postnatal stress upon psychoemotional state
and development of excessive consumption of
high-carbohydrate food in rats..... 27

REVIEWS

M.V. Andreevskaya, A.T. Maryanovich
Blood-brain barrier as an interface 38

INFORMATION

Rules for authors 54

**«ПОСЛЕ» НЕ ЗНАЧИТ — «ВСЛЕДСТВИЕ»?
ASIA-СИНДРОМ В ТЕЧЕНИЕ ГОДОВОГО НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОК
С ОПЕРАЦИЯМИ НА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ.
ОТ ИЕГУДЫ ШЕНФЕЛЬДА — К РОМАНУ БАЕВСКОМУ**

© Валерий Геннадьевич Золотых^{1,4}, Антон Николаевич Гвоздецкий¹, Анна Яновна Ким⁵,
Евгения Михайловна Цыпилева², Леонид Павлович Чурилов^{1,3}, Петр Казимирович Яблонский^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

² Клиника «Луч». 197110, Санкт-Петербург, Петровская коса, 1 Р

³ НИИ фтизиопульмонологии МЗ РФ. 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4

⁴ ООО «Хирургическая клиника». 199226, Санкт-Петербург, ул. Нахимова, д. 11, литер А

⁵ ЦКБ «РЖД-Медицина». 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 84

Контактная информация: Валерий Геннадьевич Золотых — врач-хирург, аспирант кафедры патологии. E-mail: dr-zolotykh@yandex.ru

Поступила: 12.04.2021

Одобрена: 03.06.2021

Принята к печати: 25.06.2021

Резюме: В статье изложены результаты изучения проявлений аутоиммунно-аутовоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (ASIA) у пациенток до и после операций на молочных железах. Были выполнены 119 операций у 106 пациенток. Полный годовой клинико-лабораторный контроль произведен у 79 из них. Пациентки были разделены на 2 группы. Первая — после операции на молочной железе с использованием силиконового имплантата по эстетическим (с целью коррекции формы и объема) либо по реконструктивным (восстановление молочной железы после лечения ее рака) показаниям. Вторая группа — пациентки, которым были выполнены различные операции на молочных железах без использования силикона (подтяжка, редукция, липофилинг, секторальная резекция, радикальная резекция, ампутация, мастэктомия). В сроки 0, 3, 6 и 12 месяцев после операций измеряли сывороточный уровень 8 видов аутоантител к различным часто поражаемым при аутоиммунопатиях антигенам, а также концентрации пролактина, кортизола, тиреотропина и гормонов щитовидной железы, а также учитывали наличие и выраженность клинико-анамнестических проявлений ASIA по опроснику и критериям международного регистра пациентов с ASIA. В послеоперационном катамнезе установили статистически достоверное увеличение числа женщин с ASIA-синдромом, однако оно не было связано именно с применением силиконовых имплантатов, хотя и коррелировало с нарастанием сывороточных концентраций ряда аутоантител (против кардиолипина и β_2 -микроглобулина I), не достигающим диагностических порогов. В пределах сроков наблюдения пациентки оставались в рамках донологической адаптации, хотя и начинали предъявлять первые жалобы, что отразилось в появлении критериев синдрома ASIA. В данной выборке пациенток ни применение силикона, ни предоперационный статус, ни послеоперационные осложнения, ни уровни гормонов не проявили статистически значимой взаимосвязи с наличием или отсутствием ASIA-синдрома. Состояние иммунной системы при ее гиперстимуляции может быть преднозологическим и преморбидным, точно так же, как это было показано Р.М. Баевским для состояния сердечно-сосудистой системы при форсированной стрессорной адаптации. Полученные данные трактуются с этих позиций и согласуются с представлениями И. Шенфельда и соавторов, трактующих ASIA не как болезнь, а как донологическое состояние на фоне повышенного напряжения иммунной регуляции.

Ключевые слова: маммопластика; эстетическая хирургия; реконструктивная хирургия; силиконовый имплантат; увеличение груди; аутоиммунитет; адьювант; ASIA-синдром.

“POST HOC, NON EST PROPTER HOC”? ASIA-SYNDROME DURING ANNUAL FOLLOW-UP OF FEMALE PATIENTS WITH BREAST OPERATIONS . FROM YEHUDA SHOENFELD — TO ROMAN BAEVSKIY

© Valeriy G. Zolotykh^{1,4}, Anton N. Gvozdeckiy¹, Anna Y. Kim⁵, Eugenia M. Tsypileva², Leonid P. Churilov^{1,3}, Piotr K. Yablonskiy^{1,3}

¹ Saint-Petersburg State University. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya embk., bld. 7–9

² Luch Clinic LLC. 197110, Saint-Petersburg, Petrovskaya kosa, bld. 1P

³ Saint-Petersburg State Research Institute of Phthiopulmonology, Ministry of Health of the Russian Federation. 191036, Saint-Petersburg, Ligovsky pr., bld. 2–4

⁴ Surgical Clinic LLC. 199226, Saint-Petersburg, ul. Nakhimova, bld. 11A

⁵ Central Clinical Hospital “Russian Railroad-Medicine”. 125367, Moscow, Volokolamskoe highway, bld. 84

Contact information: Valeriy G. Zolotykh — surgeon, postgraduate student of the Department of Pathology. E-mail: dr-zolotykh@yandex.ru

Received: 12.04.2021

Revised: 03.06.2021

Accepted: 25.06.2021

Abstract: The article presents the results of studying the manifestations of the autoimmune-autoinflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) in female patients before and after breast surgery. 119 operations were performed in 106 patients. Full annual clinical and laboratory control was performed in 79 of them. The patients were divided into 2 groups. The first one — after breast surgery using a silicone implant for aesthetic (in order to correct the shape and volume), or for reconstructive (restoration of the breast after treatment of its cancer) indications. The second group consisted of patients who underwent various operations on the mammary glands without the use of silicone (lifting, reduction, lipofilling, sectoral or radical resection, amputation, mastectomy). At the time points 0, 3, 6 and 12 months after surgery, we measured the serum levels of prolactin, cortisol, thyrotropin, thyroid hormones and 8 various autoantibodies towards those antigens most commonly targeted in highly spread autoimmune diseases, as well as the presence and severity of clinical and anamnestic manifestations of ASIA. The later were taken into account according to the questionnaire and criteria of the International Register of Patients with ASIA. After operations statistically significant increase in the number of women with ASIA-syndrome was found, however, it was not associated with the use of silicone implants, although it correlated with an increase in serum concentrations of several autoantibodies (anti-cardiolipin and anti- β_2 -glycoprotein) that did not reach diagnostic thresholds. Within the observation period, the patients remained within the framework of prenosological adaptation, although they began to present the first complaints, which was reflected in the emergence of criteria for the ASIA syndrome. In this sample of patients, neither silicone use, nor preoperative status, nor postoperative complications, nor hormone levels showed a statistically significant relationship with the presence or absence of ASIA syndrome. The state of the immune system during its hyperstimulation can be prenosological and premorbid, just as it was shown by R.M. Baevsky for the state of the cardiovascular system during forced stress adaptation. The data obtained are interpreted from these positions and are consistent with the concept by Y. Shoenfeld and co-authors, who interpret ASIA not as a disease, but as a prenosological condition against the background of an increased tension of immune regulation.

Key words: mammoplasty; aesthetic surgery; reconstructive surgery; silicone implant; breast augmentation; autoimmunity; adjuvant; ASIA-syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

В научной литературе идет постоянное обновление противоречивых данных о биологических эффектах материалов имплантатов молочных желез (МЖ) и о взаимодействии «имплантат–организм» [1–10]. При этом количество операций на МЖ с использованием силиконовых имплантатов растет год от года. Международное общество эстетической пластической хирургии (ISAPS) сообщает о более чем 1,8 миллио-

на операций эстетической маммопластики, проведенных в 2019 году [11]. Неудовлетворенность пациенток состоянием здоровых МЖ или реконструкция МЖ после хирургического лечения рака молочной железы (РМЖ) служат основными причинами для пластических операций на МЖ. Актуальность реконструктивных операций маммопластики обусловлена распространенностью РМЖ у женщин и социальной значи-



мостью проблемы [12]. Сегодня реконструктивные и органосохраняющие операции на МЖ — доминирующая мировая тенденция [13–15]. Установка силиконового имплантата как для коррекции формы и объема здоровой МЖ, так и для ее восстановления после лечения РМЖ является в современной практике «золотым стандартом». Представление о силиконовых имплантатах неоднократно менялось от восприятия силикона как безобидного и биологически инертного материала до отношения к нему как соединению довольно сомнительному в плане биологической инертности. Широко известны сменявшие друг друга запреты и разрешения на использование силиконовых имплантатов одних и тех же фирм [2, 7, 16–18]. Тем не менее в настоящее время ни у врачей, ни у пациенток не вызывает сомнения эффективность силиконовых имплантатов как средства увеличения объема или реконструкции МЖ [4, 19, 20]. В биологической инертности последних не сомневается подавляющее большинство пластических эстетических, реконструктивных хирургов и онкологов-маммологов [10, 21, 22]. Однако самые последние масштабные эпидемиологические исследования указывают на высокий риск некоторых аутоиммунных заболеваний у женщин-носительниц силиконовых имплантатов [23]. С ростом числа таких операций растет число неудовлетворительных результатов, осложнений и не всегда предсказуемых эффектов взаимодействия имплантата и организма. Изучая здоровье пациенток с анамнезом длительного использования силиконовых имплантатов, многие авторы отметили группу схожих симптомов, которую они выделили в «адьювантную болезнь груди» [24–26]. У некоторых пациенток находят явления хронической, не снимаемой сном и отдыхом, усталости и вегетативные нарушения, при этом удаление имплантатов приводит у них к улучшению клинической картины [27]. Потенциальные иммунные сдвиги и пути развития системных аутоиммунных заболеваний у пациенток-реципиенток силиконовых имплантатов изучены относительно подробно [10, 28–33]. Эти механизмы получили научное обоснование не так давно — в 2011 году И. Шенфельд и Н. Агмон-Левин выдвинули концепцию аутоиммунно-аутовоспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (АСИА, ASIA). В дальнейшем были выделены его клинико-анамнестические критерии и создан международный регистр случаев ASIA [27, 34, 35]. Одна из форм этого синдрома — адьювант-ассоциированное заболевание протезированной молочной железы, вызванное хроническим контактом с силиконом, — адьювантная болезнь груди или болезнь грудных имплантатов, *breast implants illness (BII)* [34, 35]. В то же время большинство пластических хирургов, наблюдая за пациентками, подтверждают безопасность и эффективность силиконовых имплантатов молочных желез [36, 38].

Способность силикона неспецифически усиливать иммунные ответы, то есть его адьювантное действие, установлена экспериментально и в клинике [39–45]. ASIA-синдром могут провоцировать не только силиконовые, но и другие имплантаты — полипропиленовые сетки [46], полиакриламидный

гель [47]. Видимо, не только адьювантное, но и связанное с гранулемами инородных тел, а также гаптенное действие ксенобиотиков могут вносить в это свой вклад.

Вместе с тем роль ASIA-синдрома как предшественника системных и органоспецифических аутоиммунных болезней встречает возражения ряда исследователей, и полемика вокруг этой яркой концепции продолжается. Еще до формирования концепции ASIA-синдрома D.J. Wallace и соавторы обследовали 45 женщин, у которых ревматологические аутоиммунные болезни развились после силиконовой маммопластики, и отметили, что, в целом, как системная красная волчанка, так и склеродермия на фоне наличия силиконового имплантата протекали легче, чем у больных без него (хотя такие симптомы, как депрессия и фибромиалгия встречались у них, напротив, значимо чаще). Более того, лишь у 2 из 26 женщин после удаления имплантатов наблюдалась стойкая ремиссия ревматологического заболевания (что соответствовало проценту спонтанных ремиссий в группе ревматологических больных без имплантатов), а у одной пациентки после удаления имплантата произошло даже ухудшение ревматологических симптомов [48].

На материале голландских клиник было недавно показано, что через 13–23 года после силиконовой маммопластики жалобы, соответствующие критериям ASIA-синдрома, чаще, чем контрольная группа, предъявляли лишь женщины, регистр которых был предоставлен пациентским сообществом лиц, у которых после силиконовой маммопластики возникли осложнения, то есть специально подобранной когортой реципиенток с не вполне благополучным исходом операции. В то же время прочие группы пациенток имели такие жалобы с частотой, соответствующей контрольной группе неоперированных [49].

Французские ученые обобщили 126 случаев носительницы силиконовых имплантатов МЖ, соответствующих критериям ASIA-синдрома. У 3/4 из них были осложнения имплантации, связанные с разрывами капсул, серомами и/или инфекцией. Срок от протезирования до дебюта симптомов ASIA составлял около 13 лет, при этом удаление имплантатов у большинства улучшало клиническую картину. Авторами был сделан вывод, что с концепцией ASIA-синдрома практика пластической хирургии должна считаться [50].

Российские авторы не только указывают на данную проблему [51], но и доложили о подобных пациентах в своей практике [52]. Стоит отметить, что в последних публикациях И. Шенфельд и соавторы относят ASIA не к болезням, а к донозологическим состояниям, при этом признавая его роль в последующем развитии системных аутоиммунных заболеваний. ASIA-синдром трактуется как донозологическое состояние, эквивалент перманентной гиперстимуляции иммунной системы, которое при продолжении нагрузки может трансформироваться в преморбидное состояние. Таковым будет недифференцированное заболевание соединительной ткани, в которое при наличии предпосылок переходят проявления ASIA [53, 54]. Далее, при определенных обстоятельствах, может следовать окончательный срыв адаптации с переходом к конкретной нозологической единице — той или иной

аутоиммунопатии в зависимости от индивидуальных, в том числе генетических и эпигенетических особенностей конкретной пациентки [55]. Новый взгляд автора на ASIA изоморфен представлениям классика отечественной аэрокосмической физиологии и биокрибернетики Романа Марковича Баевского (1928–2020), разработчика теории и практики курации донозологических и преморбидных состояний с точки зрения перенапряженной адаптации [56–58].

Таким образом, данные мировой литературы по ASIA-синдрому противоречивы, развитие его у пациенток после пластических операций (ПО) с использованием силиконовых имплантатов подтверждается одними авторами, но отрицается другими, а автор концепции пришел к его трактовке как донозологического состояния перенапряженной иммунной адаптации. Именно поэтому изучение ASIA-синдрома — практически значимая научная задача, находящаяся на пике актуальности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы проследили исходы операций и динамику иммуноэндокринных параметров и клинико-анамнестических критериев ASIA-синдрома у пациенток с эстетическими, лечебными и реконструктивными вмешательствами на МЖ в сроки до операций, через 3, 6 и 12 месяцев после операций. Включение в исследование было добровольным, анонимным, с оформлением информированного согласия на участие и хранение биологического материала в Лаборатории мозаики

аутоиммунитета СПбГУ. Средний возраст 106 вовлеченных в исследование женщин составил $39,2 \pm 11,4$ лет. При этом 35 пациенток из 106 были курящими (33%). Эстетические операции выполнялись нами по следующим показаниям: постлактационная инволюция и/или птоз МЖ, гипоплазия МЖ, микромастия, асимметрия МЖ, гигантомастия, тубулярная грудь, капсулярная контрактура, состояние после введения полиакриламидного геля с маститом, грудь сапожника, эстетическая неудовлетворенность формой и объемом МЖ. Показаниями к лечебным и реконструктивным операциям служили: фиброаденома, филоидная аденома, организованная гематома МЖ с подозрением на РМЖ, спорадический РМЖ, генетически обусловленный билатеральный РМЖ (BRCA-положительный), уни- или билатеральное отсутствие МЖ после лечения РМЖ, семейный РМЖ и связанная с ним канцерофобия. При этом 23 пациентки из 106 (21,7%) получали химиотерапию, 10 из 106 (9,4%) — лучевую терапию, а 16 из 106 (15,1%) — гормонотерапию. За период наблюдения всего было выполнено 119 операций 106 пациенткам (табл. 1).

Всего было выполнено эстетических операций — 65, реконструктивных — 33, лечебных без реконструктивного компонента — 21. Круглые имплантаты были использованы 74 раза, анатомические — 41, эспандеры — 24. Средний объем имплантата составил справа — 295 мл, слева — 320 мл. В послеоперационном периоде на 119 операций встретились 7 осложнений (5,9%), потребовавших повторных операций. Еще 9 осложнений были купированы консервативной терапией (7,6%), см. таблицу 2.

Таблица 1

Распределение операций по показаниям и наличию силиконового имплантата

Параметр № п/п	Операции с установкой / переустановкой имплантатов / эспандеров	n (%)	Операции без имплантатов / эспандеров и с их удалением	n (%)	Итого по показаниям	n (%)
1	По эстетическим показаниям	54 (45,4)	По эстетическим показаниям	11 (9,2)	Эстетическим	65 (54,6)
2	По реконструктивным показаниям	30 (25,1)	По реконструктивным показаниям	3 (2,5)	Реконструктивным	33 (27,7)
3	По онкологическим показаниям	6 (5)	По онкологическим показаниям	15 (12,6)	Онкологическим	21 (17,7)
Итого	90 (75,6)		29 (24,4)			
Всего			119 (100)			

Таблица 2

Послеоперационные осложнения у исследуемых пациенток

Параметр № п/п	Показания к операции	n (%)	Осложнения, леченные оперативно, n (%)	Осложнения, леченные консервативно, n (%)
1	Эстетические	65 (54,6)	5 (4,2)	3 (2,5)
2	Реконструктивные	33 (27,7)	2 (1,7)	2 (1,7)
3	Онкологические	21 (17,7)	—	4 (3,4)
Итого	119 (100)		7 (5,9)	9 (7,6)
Всего	119 (100)			16 (13,5)



Абсолютное и процентное отношение пациенток по наличию и отсутствию имплантатов на начало и конец исследования представлено в таблице 3.

Все пациентки до операций и при каждом контрольном посещении клиники в вышеуказанные сроки обследовались по опроснику международного регистра ASIA-синдрома на предмет наличия его клинико-anamnestических признаков, согласно методике и критериям [54]. Сведения о пациентках и их клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных, получаемые при регулярном анкетировании и контрольных обследованиях, пополняли компьютерную базу данных со сроками наблюдения: до операции, через 3, 6 месяцев и 12 месяцев после нее. В сыворотке периферической венозной крови участниц исследования определяли содержание: трийодтиронина (T_3), тиреотропина (ТТГ), эстрадиола (Э), тестостерона (ТС), пролактина (ПРЛ), а также аутоантител к модифицированному цитруллинированному виментину (MCV-Ab), кардиолипину (ACLA IgG и ACLA IgM), бета₂-гликопротеину-1 (Anti-β₂-GP1), рецептору тиреотропного гормона (TSHR-Ab), тиреоглобулину (TG-Ab), аннексину V (aAnV IgG и aAnV IgM).

При статистической обработке результатов исследования для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого — n (%). Остальные параметры описывались средним и стандартным отклонением ($M(\sigma)$), медианой, 1–3 квартилями ($Md[q1;q3]$), минимальным и максимальным значением ($min-max$). Для оценки динамики титров гормонов и аутоантител использовалась бета-регрессия со смешанными эффектами (библиотека GLMMadaptive) [59]. Результат представлялся в виде коэффициента регрессии и его стандартной ошибки либо в виде их разницы в случае попарного сравнения ($b(se)$). В случае множественного тестирования гипотез использовалась поправка Беньямини–Хохберга для коррекции p -значений. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты производились на языке программирования R v3.6.1 [60].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ранее при исследовании иммуноэндокринных параметров пациенток с силиконовой маммопластикой мы установили следующие факты: у половины пациенток перед операцией уровни пролактина и ТТГкратно превышали норму. Причем это явление не зависело от имевшихся до операции и/или устанавливаемых имплантатов. Далее, после операции уровень данных гормонов спонтанно нормализовался и был таким к моменту годового контроля. При этом уровни исследуемых аутоантител перед операцией были в границах нормы, но к году наблюдения мы фиксировали подъем для TSHR-Ab, MCV-Ab, Anti-β₂-GP1 и ACLA IgG. Однако верхнюю границу нормального содержания превысили только аутоантитела к рецептору ТТГ (TSHR-Ab) и лишь у пациенток с силиконовыми имплантатами. Все указанное детально описано нами ранее [61], ввиду чего не приводится здесь подробно.

Таблица 3

Распределение пациенток по наличию/отсутствию силиконового имплантата в точках наблюдения ($n = 79$)

Импланты	До операции, n (%)	12 месяцев, n (%)
Есть	17 (21,5)	64 (81,0)
Нет	62 (78,5)	15 (19,0)

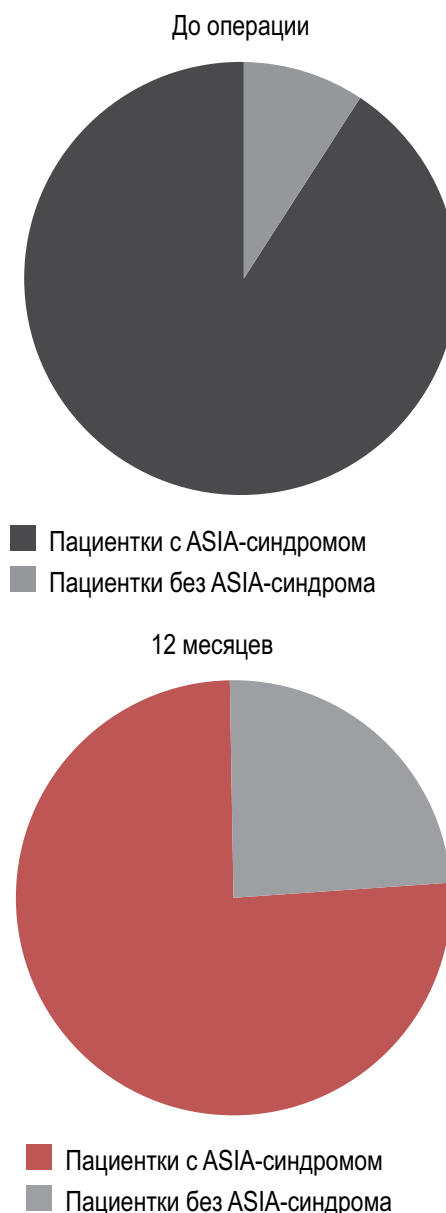


Рис. 1. Доля пациенток, положительных по критериям ASIA-синдрома до операции и через 1 год после нее, $n = 79$ (100%), $p = 0,001$

Проверяя корреляции присутствия критериев ASIA-синдрома с исследуемыми параметрами, мы установили статистически достоверную разницу между количеством пациенток с ASIA-синдромом до операции и через 1 год после нее, что иллюстрирует рисунок 1.

Таким образом, какие-то факторы, связанные с перенесенным оперативным вмешательством на МЖ, приводили к учащению симптомов ASIA на протяжении года. Однако как следует из таблицы 4, в нашем исследовании возникновение проявлений этого синдрома не было связано исключительно с наличием силиконового протеза МЖ, учащение наблюдалось и после других операций на МЖ (между группами везде $p > 0,05$).

Кроме того, по наличию либо отсутствию критериев ASIA-синдрома нами не было обнаружено статистически достоверной разницы между пациентками с реконструктивной маммопластикой и пациентками, получавшими ее по эстетическим показаниям; между курящими и некурящими; между имеющими пирсинг и/или татуировки и не имеющими их; между имевшими послеоперационные осложнения и не имевшими таковых (табл. 5).

Изучая возможную связь ASIA-синдрома с титрами аутоантител к рецептору ТТГ, мы не нашли статистически достоверного превышения уровня этих аутоантител у пациенток, положительных по критериям ASIA, по сравнению с отрицательными по этим критериям (табл. 6).

При этом мы установили статистически достоверные корреляции между уровнями аутоантител к другим аутоантигенам, а именно: тиреоглобулину, модифицированному цитруллинированному виментину и кардиолипину IgM — и положительностью по критериям ASIA-синдрома. На годовом контроле женщины с признаками ASIA имели более высокие концентрации указанных аутоантител (табл. 7). Однако сывороточное содержание данных аутоантител как у лиц положительных по критериям ASIA, так и у ASIA-отрицательных, пребывало в пределах нормы во всех точках наблюдения, не достигая диагностически значимого уровня.

Кроме того, мы выявили достоверные корреляции между уровнем ТС, титрами аутоантител к β_2 -гликопротеиду, кардиолипину IgM и наличием ASIA-синдрома у исследуемых женщин (табл. 8, 9).

Уровень ТС у пациенток с ASIA-синдромом был ниже во всех точках исследования. При этом в начале исследования у таких пациенток титры аутоантител к β_2 -гликопротеиду были выше, но через 1 год после операции опустились ниже, чем

у пациенток без него. Титры аутоантител к кардиолипину IgM у пациенток с ASIA-синдромом были выше во всех точках исследования.

Таблица 9 отображает временные зависимости этих показателей. У пациенток с положительными критериями ASIA-синдрома титры аутоантител к кардиолипину классов IgG и IgM, а также аутоантител к β_2 -гликопротеиду выросли в динамике выше, чем у пациенток, таких критериев не имевших.

Таблица 5

Статистические корреляции между исследуемыми параметрами и наличием ASIA-синдрома до операции и через 12 месяцев после операции

Точка контроля	Показания и анамнестические особенности	n (%)	Всего (%)	p
До опер.	Онкопоказания	2 (28,6)	7 (100)	0,634
	Эстетические показания	5 (71,4)		
12 мес.	Онкопоказания	9 (47,4)	19 (100)	0,272
	Эстетические показания	10 (52,6)		
До опер.	Курящие	3 (42,9)	7 (100)	0,447
	Некурящие	4 (57,1)		
12 мес.	Курящие	4 (21,1)	19 (100)	0,547
	Некурящие	15 (78,9)		
До опер.	Пирсинг	7 (100,0)	7 (100)	0,574
	Нет	2 (10,5)		
12 мес.	Пирсинг	17 (89,5)	19 (100)	0,089
	Нет	2 (10,5)		
До опер.	Татуировка	4 (57,1)	7 (100)	0,355
	Нет	3 (42,9)		
12 мес.	Татуировка	6 (31,6)	19 (100)	0,346
	Нет	13 (68,4)		
До опер.	Осложнения	1 (14,3)	7 (100)	0,140
	Нет	6 (85,7)		
12 мес.	Осложнения	1 (5,3)	19 (100)	0,734
	Нет	18 (94,7)		

Примечание: опер. — операции; мес. — месяцы; n — пациенты с ASIA.

Таблица 4

Соотношение пациенток с признаками ASIA-синдрома и без них при наличии силиконовых имплантатов молочных желез, до операции и через 1 год после операции

Точка контроля	Имплантаты	ASIA да, n (%)	ASIA нет, n (%)	n всего (%)	p
До опер.	Да	2 (2,5)	15 (19)	79 (100)	0,609
	Нет	5 (6,3)	57 (72,2)		
12 мес.	Да	16 (20,3)	48 (60,7)	79 (100)	0,733
	Нет	3 (3,8)	12 (15,2)		

Примечание: опер. — операции; мес. — месяц.

Таблица 6

Медиана уровней TSHR-Ab у пациенток с синдромом ASIA и без него (n = 79)

Точка контроля	ASIA	med (TSHR-Ab)	p
До опер.	Да	0,3 [0,3;0,4]	0,666
	Нет	0,4 [0,3;0,4]	
12 мес.	Да	2,4 [2,1;2,8]	0,610
	Нет	2,4 [0,5;3,0]	

Примечание: мес. — месяцы, другие аббревиатуры — как в тексте.

Таблица 7

Медиана уровней некоторых аутоантител у пациенток с синдромом ASIA и без него (n = 79)

Точка контроля	Параметр	ASIA	med	p
До опер.	TG-Ab	Да	13,7 [9,8;16,1]	0,928
		Нет	9,6 [6,9;22,7]	
12 мес.		Да	22,8 [13,6;80,6]	0,016
		Нет	10,8 [7,2;20,8]	
До опер.	MCV-Ab	Да	1,7 [1,6;3,4]	0,384
		Нет	1,8 [1,2;2,7]	
12 мес.		Да	9,9 [6,8;14,0]	0,015
		Нет	6,2 [2,1;10,5]	
До опер.	ACLA IgM	Да	3,7 [1,1;8,6]	0,141
		Нет	1,4 [1,0;2,1]	
12 мес.		Да	4,9 [1,9;8,0]	0,049
		Нет	2,7 [1,3;4,3]	

Примечание: мес. — месяцы, другие аббревиатуры — как в тексте. Жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения.

Таблица 8

Статистический анализ связи ASIA и уровней аутоантител и тестостерона пациенток (n = 79)

Параметр	Коэффициент	p
TC	ASIANет	0,01
Anti- β_2 -GP1	ASIANет	<0,001
Anti- β_2 -GP1	Динамика времени + ASIANет	<0,001
ACLA IgM	ASIANет	<0,001
ACLA IgM	Динамика времени + ASIANет	<0,001

Примечание: сокращения как в тексте.

Таблица 9

Статистически достоверные временные корреляции между синдромом ASIA и уровнями аутоантител и гормонов у пациенток (n = 79)

Параметр	Точки контроля		ASIA		p
	До опер.	12 мес.	Да	Да	
ACLA IgG	До опер.	12 мес.	Да	Да	0,01
Anti- β_2 -GP1	До опер.	12 мес.	Да	Да	<0,001
Anti- β_2 -GP1	До опер.	До опер.	Да	Нет	<0,001
ACLA IgM	До опер.	12 мес.	Да	Да	0,002
ACLA IgM	До опер.	До опер.	Да	Нет	<0,001
ACLA IgM	До опер.	12 мес.	Нет	Нет	0,002
TC	До опер.	12 мес.	Да	Да	0,009
TC	До опер.	До опер.	Да	Нет	0,014
TC	До опер.	12 мес.	Нет	Нет	0,014

Примечание: сокращения как в тексте.

В то же время уровень ТС, имея тенденцию к снижению в динамике в обеих группах, был выше у пациенток без данного синдрома в начале исследования и опустился ниже у пациенток с данным синдромом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В послеоперационный период после операций на МЖ частота симптомов ASIA увеличивалась. Но это происходило как при применении силикона, так и при других операциях. Вероятно, помимо эффектов силикона и иные факторы послеоперационного периода могли способствовать гиперактивации иммунной системы пациенток. В патогенезе большей части аутоиммунных заболеваний аутоантитела в патологических титрах появляются задолго до дебюта клиники заболеваний и служат их предикторами [62]. По нашим данным, те пациентки, которые независимо от наличия силиконового имплантата соответствовали критериям ASIA-синдрома через год после операции, имели в среднем более высокие титры аутоантител к кардиолипину классов IgG и IgM, а также аутоантител β_2 -гликопротеиду — то есть аутоантител, типичных для такого распространенного аутоиммунного нарушения, как антифосфолипидный синдром, а также наблюдающихся при синдроме хронической усталости [34, 53]. Известно, что клиника обоих этих нарушений перекрывается с симптомами ASIA [63, 64].

Симптоматика ASIA коррелировала в нашей выборке пациенток с нарастанием уровней данных аутоантител, но характерно, что их титры за год не достигали верхней границы нормальных интервалов, то есть в пределах сроков наблюдения пациентки оставались в рамках донозологической адаптации, хотя и начинали предъявлять первые субъективные жалобы, что отразилось в наличии позитивности по критериям ASIA. Подчеркнем, что при более высоком уровне ТС симптомы ASIA встречались реже, что мы связываем с давно известным иммуносупрессорным действием андрогенов и активацией ими функций Т-регуляторов, препятствующих гиперактивности аутореактивных процессов [65].

В последнее время о синдроме ASIA говорят как о донозологическом состоянии, а не болезни [63], что согласуется с полученными в данном исследовании результатами.

Такой подход отсылает к разработкам Р.М. Баевского о состояниях перенапряженной адаптации организма человека, предшествующих заболеванию [56–58, 66]. Р.М. Баевский как пионер аэрокосмической физиологии подтвердил свою концепцию, в основном на материале гиперстимуляции и перенапряжения сердечно-сосудистой системы и нейроэндокринной регуляции кровообращения в условиях крайне выраженных стрессов космического полета и тренировок космонавтов [66]. Но состояние иммунной системы при ее гиперстимуляции адьювантами, инородными телами, медиаторами хронического или рецидивирующего воспаления, а также в условиях сдерживания инфекции также может быть перенапряженным, становясь преднозологическим и преморбидным, подобно тому,

как это было показано Р.М. Баевским для состояния сердечно-сосудистой системы при форсированной стрессорной адаптации. Последний пересмотр критериев ASIA включает в него признаки нарушения вегетативной нервной регуляции, аутоантитела к рецепторам медиаторов автономной нервной системы и нейропатию тонких нервных волокон [67], что, несомненно, будет способствовать сближению концепции ASIA И. Шенфельда и учения Р.М. Баевского о состояниях на грани нормы и патологии.

УВЕДОМЛЕНИЕ / ACKNOWLEDGEMENT

Авторы не имеют конфликта интересов. Вклад авторов: ВГЗ — операции, клинические и лабораторные исследования, анкетирование, написание статьи. АНГ — статистическая обработка данных, написание статьи. АЯК, ЕМЦ — анкетирование, клиническое обследование. ЛПЧ — идея, дизайн, руководство, заключительная редакция статьи. ПКЯ — руководство, заключительная редакция статьи.

Authors have no conflict of interest to declare. Contribution of the authors: VGZ — surgical operations, clinical and laboratory studies, questionnaires, writing an article. ANG — statistical data processing, article writing. AYK, EMT — questioning, clinical examination. LPC — idea, design, academic supervision (pathophysiological part), final editing of the article. PKY — academic supervision (surgical part), final editing of the article.

ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, контракт 14.W03.31.0009.

The work was supported by the grant of the Government of Russian Federation for state support of scientific research carried out under the supervision of leading scientists, contract 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

- Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol.* 2008; 20(2): 86–100. DOI:10.1016/j.smim.2007.11.004.
- Sanchez-Guerrero J., Colditz G.A., Karlson E.W., Hunter D.J., Speizer F.E., Liang M.H. Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1666–70.
- Vasey F.B., Zarabadi S.A., Seleznick M., Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to flicker: a new disease that needs to be defined. *J Rheumatol.* 2003; 30: 2092–4.
- Cunningham B., McCue J. Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33: 440–4.
- Prantl L., Poppl N., Horvat N., Heine N., Eisenmann-Klein M. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: is serum hyaluronan a potential predictor? *Aesthetic Plast Surg.* 2005; 29: 510–8.
- Wolfram D., Oberreiter B., Mayerl C., Soelder E., Ulmer H., Pizakatz H. Altered systemic serologic parameters in patients with silicone mammary implants. *Immunol Lett.* 2008; 118: 96–100.
- Hede'n P., Bronz G., Elberg J.J., Deraemaecker R., Murphy D.K., Slicton A. Long-term safety and effectiveness of style 410 highly cohesive silicone breast implants. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33: 430–6. Discussion 437–8.
- Cohen Tervaert J.W., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013; 56: 293–8.
- Vasilakis V., Yamin F., Reish R.G. Surgeons' Dilemma: Treatment of Implant-Associated Infection in the Cosmetic Breast Augmentation Patient *Aesth Plast Surg*, online, April 2019, <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01369-7>.
- Coombs D.M., Grover R., Prassinis A., Gurunluoglu G. Breast augmentation surgery: Clinical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2019; 86(2): 111–122; 20(2): 86–100. DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
- Интернет-ресурс, <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/12/ISAPS-Global-Survey-2018-Press-Release-English.pdf>.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России. 2017.
- Panchal H., & Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2017; 140: 7S–13S.
- Freitas-Júnior R., Gagliato D.M., Moura Filho J.W.C. et al. Trends in breast cancer surgery at Brazil's public health system. *Journal of Surgical Oncology.* 2017; 115(5): 544–9.
- Weber W.P., Soysal S.D., Fulco I. et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2017; 43(7): 1236–43.
- Kessler D.A. The basis of the FDA's decision on breast implants. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1713–5.
- Интернет-ресурс. Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>. (дата доступа: 07/24/2019).
- Quesada A.E., Medeiros L.J., Clemens M.W. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod. Pathol.* 2019; 32(2): 166–88. DOI: 10.1038/s41379-018-0134-3.
- Young V.L., Nemecek J.R., Nemecek D.A. The efficacy of breast augmentation: breast size increase, patient satisfaction, and psychological effects. *Plast Reconstr Surg.* 1994; 94: 958–69.
- Cunningham B.L., Lokeh A., Gutowski K.A. Saline-filled breast implant safety and efficacy: a multicenter retrospective review. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105: 2143–9. discussion 2150–1.
- Hennekens C.H., Lee I.M., Cook N.R. et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. *JAMA.* 1996; 275: 616–21.



22. Brinton L.A. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120(7 Suppl 1): 94S–102S.
23. Coroneos C.J., Selber J.C., Offodile A.C. et al. US FDA Breast Implant Postapproval Studies. Long-term Outcomes in 99,993 Patients *Annals of Surgery.* 2019; 269(1): 30–6.
24. Sergott T.J., Limoli J.P., Baldwin C.M.Jr., Laub D.R. Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: a review of the literature, case studies, and speculation for the future. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1986; 78: 104–14.
25. Shoaib B.O., Patten B.M. Human adjuvant disease: presentation as a multiple sclerosis-like syndrome. *South Med. J.* 1996; 89(2): 179–88.
26. Shoaib B.O., Patten B.M., Calkins D.S. Adjuvant breast disease: an evaluation of 100 symptomatic women with breast implants or silicone fluid injections. *Keio J. Med.*, 1994; 43(2): 79–87.
27. Halpert G., Amital H., Shoenfeld Y. [Silicone breast implants — historical medical error]. *Harefuah.* 2020; 159(9): 697–702 (in Hebrew).
28. Brunner C.A., Feller A., Gröner R. et al. Increase of Immunologically Relevant Parameters in Correlation with Baker Classification in Breast Implant Recipients. *Annals of Plastic Surgery/* 1996; 36(5): 512–21.
29. Moyer H.R., Ghazi B.H., Losken A. The effect of silicone gel bleed on capsular contracture: a generational study. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130(4): 793–800. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318262f174.
30. Flassbeck D., Pfeleiderer B., Grümping R., Hirner A.V. Determination of low molecular weight silicones in plasma and blood of women after exposure to silicone breast implants by GC/MS. *Anal Chem.* 2001; 73(3): 606–11.
31. de Boer M., Colaris M., van der Hulst RRWJ, Cohen Tervaert J.W. Is explantation of silicone breast implants useful in patients with complaints? *Immunol Res.* 2017; 65(1): 25–36.
32. Zandman-Goddard G., Blank M., Ehrenfeld M. et al. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol.* 1999; 26(1): 73–7.
33. Soriano A., Butnaru D., Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 151–4.
34. Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда И., Мерони П.Л., Чурилова Л.П. СПб.: ЭЛБИ-Медкнига; 2017.
35. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun.* 2011; 36: 4–8.
36. Coombs D.M., Grover R., Prassinis A., Gurunluoglu R. Breast augmentation surgery: Clinical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2019; 86(2): 111–22.
37. Hennekens C.H., Lee I.M., Cook N.R. et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. *JAMA.* 1996; 275: 616–21.
38. Brinton L.A. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120(7 Suppl 1): 94S–102S.
39. Naim J., Lanzafame R.J., van Oss C.J. The adjuvant effect of silicone-gel on antibody formation in rats. *Immunol. Invest.* 1993; 22(2): 151–61.
40. Chisholm C., Nguyen B., Soucie K. et al. In vivo analysis of the potency of silicone oil microdroplets as immunological adjuvants in protein formulations. *J. Pharm. Sci.*, 2015; 104(11): 3681–90.
41. Palmieri B., Saleh F., Benuzzi G. et al. Polydimethylsiloxane: An effective immune adjuvant and slow-release cytokine medium for local cancer treatment. *Journal of Carcinogenesis.* 2008; 7: 5. DOI: 10.1186/1477-3163-7-5.
42. Naim J.O., Satoh M., Buehner N.A. et al. Induction of Hypergammaglobulinemia and Macrophage Activation by Silicone Gels and Oils in Female A.SW Mice. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 2000; 7(3): 366–70.
43. Wolfram D., Rainer C., Niederegger H. et al. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J. Autoimmun.* 2004; 23(1): 81–91.
44. Wolfram D., Rabensteiner E., Grundtman C. et al. T regulatory cells and Th17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129(2): 327e–37e.
45. Chisholm C.F., Baker A.E., Soucie K.R. et al. Silicone oil microdroplets can induce antibody responses against recombinant murine growth hormone in mice. *Journal of pharmaceutical sciences.* 2016; 105(5): 1623–32.
46. Cohen Tervaert J.W. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 32(4): 511–20. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.003.
47. Woźniak-Roszkowska E., Maślińska M., Gierej P., Noszczyk B. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. *Rheumatol Int.* 2020; 40(11): 1851–6. DOI: 10.1007/s00296-020-04605-5.
48. Wallace D.J., Basbug E., Schwartz E. et al. A Comparison of Systemic Lupus Erythematosus and Scleroderma Patients with and without Silicone Breast Implants. *J Clin Rheumatol.* 1996; 2(5): 257–61. DOI: 10.1097/00124743-199610000-00005.
49. Miseré RML., Colaris MJL., van der Hulst RRWJ. The Prevalence of Self-Reported Health Complaints and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Implants. *Aesthet Surg J.* 2020: sjaa207. DOI: 10.1093/asj/sjaa207.
50. Cordel E., Reix N., Mathelin C. Le syndrome ASIA associé aux implants mammaires: lien de causalité ou association fortuite? *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020; 48(10): 754–62. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.06.004.
51. Раденска-Лоповок С.Г., Волкова П. Аутоиммунный/воспалительный синдром, ассоциированный с адьювантами. Архив патологии. 2018; 80 (5): 56–62. <https://doi.org/10.17116/patol20188005156>.
52. Гореликова А.Ю., Гайдукова И.З. Неуточненное системное заболевание соединительной ткани, ассоциированное с применением адьювантов (ASIA-синдром) в практике врача-ревматолога. Клиническое наблюдение. Сборник материалов III Терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной».

- Всероссийская конференция молодых терапевтов. 28–29 мая 2019 г. М.; 2019: 91–2.
53. Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Аутоиммунный/ аутовоспалительный синдром, вызванный адьювантами как предболезнь. Вестник Рос. Акад. мед наук. 2021; 72: (в печати).
 54. Watah A., Quaresma M., Bragazzi N.L., Cervera R., Tervaert JWC., Amital H., Shoenfeld Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(2): 483–93. DOI: 10.1007/s10067-017-3748-9.
 55. Mosca M., Tani C., Talarico R., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): Simplified systemic autoimmune diseases, *Autoimmun. Rev.* 2011; 10: 256–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.013>.
 56. Баевский Р.М., Берсенева А.П. Введение в донозологическую диагностику. М.: Слово; 2008.
 57. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. М.: Медицина; 1979.
 58. Баевский Р., Усс О., Черникова А. Способ оценки адаптационного риска в донозологической диагностике. Патент RU2586041C2, 2014.
 59. Rizopoulos D. GLMMadaptive: Generalized Linear Mixed Models using Adaptive Gaussian Quadrature. GLMMadaptive, 2019. Интернет-ресурс. <https://drizopoulos.github.io/GLMMadaptive/reference/GLMMadaptive.html> (дата доступа: 29/04/2021)
 60. Интернет-ресурс. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, 2019. URL <https://www.R-project.org/> (дата доступа: 20.01.2020).
 61. Золотых В.Г., Гвоздецкий А.Н., Лапин С.В. и др. Влияние силиконовых имплантатов молочной железы на аутоиммунные процессы и их гормональную регуляцию: итоги годового наблюдения. Медицинский альянс. 2020; 8(3): 73–86.
 62. Notkins A. New Predictors of Disease. *Sci Am.* 2007; 296(3): 72–9. DOI:10.1038/scientificamerican0307-72.
 63. Shoenfeld Y., Ryabkova V.A., Scheibenbogen C. et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108384. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108384.
 64. Berg D., Berg L.H., Couvaras J., Harrison H. Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome: an explanatory model and approach to laboratory diagnosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999; 10(7): 435–8. DOI: 10.1097/00001721-199910000-00006.
 65. Manuel RSJ., Liang Y. Sexual dimorphism in immunometabolism and autoimmunity: Impact on personalized medicine. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(4): 102775. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102775.
 66. Баевский Р.М. Теоретические и прикладные аспекты оценки и прогнозирования функционального состояния организма при действии факторов длительного космического полета. Актовая речь октября 2005 г. в ИМБП РАН, М.: 2005. Интернет-ресурс, URL: http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/UchSov/Docl/2005/Baevski_speech.html.
 67. Borba V., Malkova A., Basantsova N. et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules.* 2020; 10(10): 1436. DOI: 10.3390/biom10101436.

REFERENCES

1. Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol.* 2008; 20(2): 86–100. DOI:10.1016/j.smim.2007.11.004.
2. Sanchez-Guerrero J., Colditz G.A., Karlson E.W., Hunter D.J., Speizer F.E., Liang M.H. Silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases and symptoms. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1666–70.
3. Vasey F.B., Zarabadi S.A., Seleznick M., Ricca L. Where there's smoke there's fire: the silicone breast implant controversy continues to flicker: a new disease that needs to be defined. *J Rheumatol.* 2003; 30: 2092–4.
4. Cunningham B., McCue J. Safety and effectiveness of Mentor's MemoryGel implants at 6 years. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33: 440–4.
5. Prantl L., Poppl N., Horvat N., Heine N., Eisenmann-Klein M. Serologic and histologic findings in patients with capsular contracture after breast augmentation with smooth silicone gel implants: is serum hyaluronan a potential predictor? *Aesthetic Plast Surg.* 2005; 29: 510–8.
6. Wolfram D., Oberreiter B., Mayerl C., Soelder E., Ulmer H., Piza-Katzer H. Altered systemic serologic parameters in patients with silicone mammary implants. *Immunol Lett.* 2008; 118: 96–100.
7. Hedeń P., Bronz G., Elberg J.J., Deraemaecker R., Murphy D.K., Slicton A. Long-term safety and effectiveness of style 410 highly cohesive silicone breast implants. *Aesthetic Plast Surg.* 2009; 33: 430–6. Discussion 437–8.
8. Cohen Tervaert J.W., Kappel R.M. Silicone implant incompatibility syndrome (SIIS): a frequent cause of ASIA (Shoenfeld's syndrome). *Immunol Res.* 2013; 56: 293–8.
9. Vasilakis V., Yamin F., Reish R.G. Surgeons' Dilemma: Treatment of Implant-Associated Infection in the Cosmetic Breast Augmentation Patient *Aesth Plast Surg.* online, April 2019, <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01369-7>.
10. Coombs D.M., Grover R., Prassinis A., Gurunluoglu G. Breast augmentation surgery: Clinical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2019; 86(2): 111–122; 20(2): 86–100. DOI: 10.1016/j.smim.2007.11.004.
11. Internet-resurs, <https://www.isaps.org/wp-content/uploads/2019/12/ISAPS-Global-Survey-2018-Press-Release-English.pdf>. (in Russian)
12. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennyye novo-obrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevayemost' i smertnost'). [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. М.: MNOI im. P.A. Gertsena, filial FGBU NMIRTS Minzdrava Rossii. 2017. (in Russian)
13. Panchal H., & Matros E. Current Trends in Postmastectomy Breast Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2017; 140: 7S–13S.



14. Freitas-Júnior R., Gagliato D. M., Moura Filho J. W. C. et al. Trends in breast cancer surgery at Brazil's public health system. *Journal of Surgical Oncology*, 2017; 115(5): 544–9.
15. Weber W.P., Soysal S.D., Fulco I. et al. Standardization of oncoplastic breast conserving surgery. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2017; 43(7): 1236–43.
16. Kessler D.A. The basis of the FDA's decision on breast implants. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1713–5.
17. Internet-resurs. Medical Device Reports of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. <https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/medical-device-reports-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma>. (дата доступа: 07/24/2019). (in Russian)
18. Quesada A.E., Medeiros L.J., Clemens M.W. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a review. *Mod. Pathol*. 2019; 32(2): 166–88. DOI: 10.1038/s41379-018-0134-3.
19. Young V.L., Nemecek J.R., Nemecek D.A. The efficacy of breast augmentation: breast size increase, patient satisfaction, and psychological effects. *Plast Reconstr Surg*, 1994; 94: 958–69.
20. Cunningham B.L., Lokhe A., Gutowski K.A. Saline-filled breast implant safety and efficacy: a multicenter retrospective review. *Plast Reconstr Surg*. 2000; 105: 2143–9. discussion 2150–1.
21. Hennekens C.H., Lee I.M., Cook N.R. et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. *JAMA*. 1996; 275: 616–21.
22. Brinton L.A. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120(7 Suppl 1): 94S–102S.
23. Coroneos C.J., Selber J.C., Offodile A.C. et al. US FDA Breast Implant Postapproval Studies. Long-term Outcomes in 99,993 Patients *Annals of Surgery*. 2019; 269(1): 30–6.
24. Sergott T.J., Limoli J.P., Baldwin C.M.Jr., Laub D.R. Human adjuvant disease, possible autoimmune disease after silicone implantation: a review of the literature, case studies, and speculation for the future. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1986; 78: 104–14.
25. Shoaib B.O., Patten B.M. Human adjuvant disease: presentation as a multiple sclerosis-like syndrome. *South Med. J.* 1996; 89(2): 179–88.
26. Shoaib B.O., Patten B.M., Calkins D.S. Adjuvant breast disease: an evaluation of 100 symptomatic women with breast implants or silicone fluid injections. *Keio J. Med.*, 1994; 43(2): 79–87.
27. Halpert G., Amital H., Shoenfeld Y. [Silicone breast implants — historical medical error]. *Harefuah*. 2020; 159(9): 697–702 (in Hebrew).
28. Brunner C.A., Feller A., Gröner R. et al. Increase of Immunologically Revalent Parametrs in Correlation with Baker Classification in Breast Implant Recipients. *Annals of Plastic Surgery/* 1996; 36(5): 512–21.
29. Moyer H.R., Ghazi B.H., Losken A. The effect of silicone gel bleed on capsular contracture: a generational study. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 130(4): 793–800. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318262f174.
30. Flassbeck D., Pfeleiderer B., Grümping R., Hirner A.V. Determination of low molecular weight silicones in plasma and blood of women after exposure to silicone breast implants by GC/MS. *Anal Chem*. 2001; 73(3): 606–11.
31. de Boer M., Colaris M., van der Hulst RRWJ, Cohen Tervaert J.W. Is explanation of silicone breast implants useful in patients with complaints? *Immunol Res*. 2017; 65(1): 25–36.
32. Zandman-Goddard G., Blank M., Ehrenfeld M. et al. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol*. 1999; 26(1): 73–7.
33. Soriano A., Butnaru D., Shoenfeld Y. Long-term inflammatory conditions following silicone exposure: the expanding spectrum of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *Clin Exp Rheumatol*. 2014; 32: 151–4.
34. Rukovodstvo po autoimunnym zabolevaniyam dlya vrachey obshchey praktiki. [A guide to autoimmune diseases for general practitioners]. Pod. red. Shenfel'da I., Meroni P.L., Churilova L.P. St. Petersburg: ELBI-Medkniga Publ.; 2017. (in Russian)
35. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA'-autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011; 36: 4–8.
36. Coombs D.M., Grover R., Prassinis A., Gurunluoglu R. Breast augmentation surgery: Clinical considerations. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2019; 86(2): 111–22.
37. Hennekens C.H., Lee I.M., Cook N.R. et al. Self-reported breast implants and connective-tissue diseases in female health professionals. A retrospective cohort study. *JAMA*, 1996; 275: 616–21.
38. Brinton LA. The relationship of silicone breast implants and cancer at other sites. *Plast Reconstr Surg*, 2007; 120(7 Suppl 1): 94S–102S.
39. Naim J., Lanzafame R.J., van Oss C.J. The adjuvant effect of silicone-gel on antibody formation in rats. *Immunol. Invest*, 1993; 22(2): 151–61.
40. Chisholm C., Nguyen B., Soucie K. et al. In vivo analysis of the potency of silicone oil microdroplets as immunological adjuvants in protein formulations. *J. Pharm. Sci.*, 2015; 104(11): 3681–90.
41. Palmieri B., Saleh F., Benuzzi G. et al. Polydimethylsiloxane: An effective immune adjuvant and slow-release cytokine medium for local cancer treatment. *Journal of Carcinogenesis*. 2008; 7: 5. DOI: 10.1186/1477-3163-7-5.
42. Naim J.O., Satoh M., Buehner N.A. et al. Induction of Hypergammaglobulinemia and Macrophage Activation by Silicone Gels and Oils in Female A.SW Mice. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. 2000; 7(3): 366–70.
43. Wolfram D., Rainer C., Niederegger H. et al. Cellular and molecular composition of fibrous capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *J. Autoimmun*. 2004; 23(1): 81–91.
44. Wolfram D., Rabensteiner E., Grundtman C. et al. T regulatory cells and Th17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast. Reconstr. Surg*. 2012; 129(2): 327e–37e.
45. Chisholm C.F., Baker A.E., Soucie K.R. et al. Silicone oil microdroplets can induce antibody responses against recombinant murine growth hormone in mice. *Journal of pharmaceutical sciences*. 2016; 105(5): 1623–32.
46. Cohen Tervaert J.W. Autoinflammatory/autoimmunity syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) in patients after a polypropylene mesh implantation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32(4): 511–20. DOI: 10.1016/j.berh.2019.01.003.

47. Woźniak-Roszkowska E., Maślińska M., Gierej P., Noszczyk B. Autoimmune syndrome induced by adjuvants after breast enhancement with polyacrylamide hydrogel: a study in Poland. *Rheumatol Int.* 2020; 40(11): 1851–6. DOI: 10.1007/s00296-020-04605-5.
48. Wallace D.J., Basbug E., Schwartz E. et al. A Comparison of Systemic Lupus Erythematosus and Scleroderma Patients with and without Silicone Breast Implants. *J Clin Rheumatol.* 1996; 2(5): 257–61. DOI: 10.1097/00124743-199610000-00005.
49. Miseré RML., Colaris MJL., van der Hulst RRWJ. The Prevalence of Self-Reported Health Complaints and Health-Related Quality of Life in Women With Breast Implants. *Aesthet Surg J.* 2020; sjaa207. DOI: 10.1093/asj/sjaa207.
50. Cordel E., Reix N., Mathelin C. Le syndrome ASIA associé aux implants mammaires: lien de causalité ou association fortuite? *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020; 48(10): 754–62. DOI: 10.1016/j.gofs.2020.06.004.
51. Radenska-Lopovok S.G., Volkova P. Autoimmunny/vospalitel'nyy sindrom, assotsirovanny s ad'yuvantami. [Autoimmune / inflammatory syndrome associated with adjuvants]. *Arkhiv patologii.* 2018; 80(5): 56–62. <https://doi.org/10.17116/patol20188005156>. (in Russian)
52. Gorelikova A.Yu., Gaydukova I.Z. Neutochnennoye sistemnoye zabollevaniye soyedinitel'noy tkani, assotsirovannoye s primeneni- yem ad'yuvantov (ASIA-sindrom) v praktike vracha-revmatologa. [Unspecified systemic connective tissue disease associated with the use of adjuvants (ASIA syndrome) in the practice of a rheumatologist]. *Klinicheskoye nablyudeniye. Sbornik materialov III Terapevticheskogo foruma «Mul'tidisciplinarnyy bol'noy».* Vserossiyskaya konferentsiya molodykh terapevtov. 28–29 maya 2019 g. Moscow; 2019: 91–2. (in Russian)
53. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shenfel'd I. Autoimmunny/auto- vospalitel'nyy sindrom, vyzvanny ad'yuvantami kak prebolezni'. [Autoimmune / autoinflammatory syndrome caused by adjuvants as a pre-disease]. *Vestnik Ros. Akad. med nauk Publ.* 2021; 72: (v pe- chati). (in Russian)
54. Watad A., Quresma M., Bragazzi N.L., Cervera R., Tervaert JWC., Amital H., Shoenfeld Y. The autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)/Shoenfeld's syndrome: descriptive analysis of 300 patients from the international ASIA syndrome registry. *Clin Rheumatol.* 2018; 37(2): 483–93. DOI: 10.1007/s10067-017-3748-9.
55. Mosca M., Tani C., Talarico R., Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): Simplified systemic autoim- mune diseases. *Autoimmun. Rev.* 2011; 10: 256–8. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.013>
56. Bayevskiy R.M., Berseneva A.P. Vvedeniye v donozologicheskuyu diagnostiku. [Introduction to prenosological diagnostics]. Moscow: Slovo Publ.; 2008. (in Russian)
57. Bayevskiy R.M. Prognozirovaniye sostoyaniy na grani normy i pa- tologii. [Prediction of conditions on the verge of norm and patho- logy]. Moscow: Meditsina Publ.; 1979. (in Russian)
58. Bayevskiy R., Uss O., Chernikova A., Sposob otsenki adaptatsi- onnogo riska v donozologicheskoy diagnostike. [Method for as- sessing adaptation risk in prenosological diagnostics]. Patent RU2586041C2, 2014. (in Russian)
59. Rizopoulos D. GLMMadaptive: Generalized Linear Mixed Models using Adaptive Gaussian Quadrature. GLMMadaptive, 2019. Inter- net resurs. [https://drizopoulos.github.io/GLMMadaptive/reference/ GLMMadaptive.html](https://drizopoulos.github.io/GLMMadaptive/reference/GLMMadaptive.html) (data dostupa: 29/04/2021)
60. Internet-resurs. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Compu- ting, Vienna, 2019. URL <https://www.R-project.org/> (data dostupa: 20.01.2020). (in Russian)
61. Zolotykh V.G., Gvozdetskiy A.N., Lapin S.V. i dr. Vliyaniye si- likonovykh implantatov molochnoy zhelezy na autoimmunnye prot- sessy i ikh gormonal'nyuy regulyatsiyu: itogi godovogo nablyudeni- ya. [Influence of silicone breast implants on autoimmune processes and their hormonal regulation: results of annual observation]. *Medi- tsinskiy al'yans Publ.* 2020; 8(3): 73–86. (in Russian)
62. Notkins A. New Predictors of Disease. *Sci Am.* 2007; 296(3): 72–9. DOI:10.1038/scientificamerican0307-72.
63. Shoenfeld Y., Ryabkova V.A., Scheibenbogen C. et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Im- munol.* 2020; 214: 108384. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108384.
64. Berg D., Berg L.H., Couvaras J., Harrison H. Chronic fatigue syn- drome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid an- tibody syndrome: an explanatory model and approach to labora- tory diagnosis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1999; 10(7): 435–8. DOI: 10.1097/00001721-199910000-00006.
65. Manuel RSJ., Liang Y. Sexual dimorphism in immunometabolism and autoimmunity: Impact on personalized medicine. *Autoimmun Rev.* 2021; 20(4): 102775. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102775.
66. Bayevskiy R.M. Teoreticheskiye i prikladnyye aspekty otsenki i prognozirovaniya funktsional'nogo sostoyaniya organizma pri dey- stvii faktorov dlitel'nogo kosmicheskogo poleta. [Theoretical and applied aspects of assessing and predicting the functional state of the body under the influence of factors of long-term space flight]. *Aktovaya rech' oktyabrya 2005 g. v IMBP RAN, M.: 2005.* Internet- resurs, URL: http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/ UchSov/Docl/2005/Baevski_speech.html (in Russian)
67. Borba V., Malkova A., Basantsova N. et al. Classical Examples of the Concept of the ASIA Syndrome. *Biomolecules.* 2020; 10(10): 1436. DOI: 10.3390/biom10101436.

СИНДРОМ БРАДИЭНТЕРИИ ОСЛАБЛЯЕТ ИММУННУЮ СИСТЕМУ И ПОНИЖАЕТ УРОВЕНЬ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ СТУДЕНТОВ-ПЕДИАТРОВ

© Константин Александрович Шемеровский¹, Татьяна Викторовна Брус², Сарнг Саналович Пурвеев²

¹ Медико-социальный институт. 195271, Санкт-Петербург, Кондратьевский проспект, д. 72, литер А

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Константин Александрович Шемеровский — профессор кафедры внутренних болезней.
E-mail: constshem@yandex.ru

Поступила: 12.04.2021

Одобрена: 03.06.2021

Принята к печати: 25.06.2021

Резюме: Проведено сравнение данных двух групп обследованных 194 студентов-педиатров в возрасте 20–23 лет, у которых анализировали регулярность реализации кишечной привычки, 10 клинических параметров иммунной системы и уровень качества жизни. Первая группа обследованных студентов отличалась наличием регулярного циркадианного ритма кишечника при частоте не ниже 7 раз в неделю (эуэнтерия). Вторая группа студентов характеризовалась отсутствием регулярного ритма кишечника в виде замедления энтерального ритма (брадиэнтерия) при частоте 1–6 раз в неделю. У лиц с брадиэнтерией отсутствие утренней дефекации встречалось в 2,9 раза чаще ее наличия. Снижение уровня активности иммунной системы у студентов с брадиэнтерией встречалось в 1,5 раза чаще, чем у лиц с эуэнтерией. Брадиэнтерия является фактором риска ослабления иммунитета. Качество жизни лиц с эуэнтерией было снижено в 23% случаев, а у лиц с брадиэнтерией — в 73% случаев. Брадиэнтерия понижала уровень качества жизни в 3,2 раза. Синдром брадиэнтерии связан с отсутствием утренней кишечной привычки, с пониженным в 1,5 раза уровнем иммунитета и пониженным почти в 3 раза уровнем качества жизни.

Ключевые слова: брадиэнтерия; эуэнтерия; кишечная привычка; иммунная система; качество жизни.

BRADYENTERIA SYNDROME WEAKENS THE IMMUNE SYSTEM AND LOWERS THE QUALITY OF LIFE OF PEDIATRIC STUDENTS

© Konstantin A. Shemerovsky¹, Tatyana V. Brus², Sarng S. Purveev²

¹ Medico-Social University. 195271, Saint-Petersburg, Kondratyevsky Prospekt, 72, Letter A

² Saint-Petersburg State Pediatric University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Konstantin A. Shemerovsky — Professor of the Department of Internal Medicine. E-mail: constshem@yandex.ru

Received: 12.04.2021

Revised: 03.06.2021

Accepted: 28.06.2021

Abstract: The data of two groups of 194 pediatric students aged 20–23 years were compared, and the regularity of bowel habit implementation, 10 clinical parameters of the immune system, and the level of quality of life were analyzed. The first group of examined students was distinguished by the presence of a regular circadian rhythm of the intestine at a frequency of at least 7 times a week (euenteria). The second group of students was characterized by the absence of a regular circadian rhythm of the bowel habit in the form of a slowdown of enteral activity (bradyenteria) at the frequency of the rhythm 1–6 times a week. In individuals with bradyenteria, the evening phase of the intestinal rhythm was 2.9 times more common than the morning phase. The decrease in the level of immune system activity in students with bradyenteria was 1.5 times more common than in those with euenteria. Bradyenteria is a risk factor for weakened immunity. The quality of life of individuals with euenteria was reduced in 23% of cases, and in those with bradyenteria — in 73% of cases. Bradyenteria lowered the level of quality of life by 3.2 times. Bradyenteria syndrome is associated with the absence of morning intestinal habits, with a 1.5-fold reduced level of immunity and a nearly 3-fold reduced level of quality of life for pediatric students.

Key words: bradyenteria; euenteria; bowel habit; immune system; quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

Регулярность циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника является одним из фундаментальных проявлений околосуточного цикла функционирования организма человека. Нарушение этой регулярности в виде брадиэнтерии (замедления энтерального ритма) повышает риск возникновения рака толстой кишки [1, 4, 6, 10, 11, 13, 19] и риск кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [5, 9, 12, 14–16]. Однако зависимость уровня активности иммунной системы и уровня качества жизни от нарушений регулярности ритма кишечника при синдроме брадиэнтерии остается малоизученной.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Целью настоящей работы было исследование зависимости между частотой и акрофазой циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника у практически здоровых студентов-педиатров с регулярной (ежедневной) и нерегулярной (замедленной) эвакуаторной функцией кишечника, а также сравнение уровней активности иммунной системы и качества жизни при эуэнтерии и брадиэнтерии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом хроноэнтерографии [8, 17, 18] добровольно обследовано 194 студента-медика (141 женщина и 53 мужчины) в возрасте 20–23 лет, у которых анализировали регулярность реализации кишечной привычки (Bowel Habit), 10 клинических параметров иммунной системы и уровень качества жизни. Регулярность кишечной привычки определяли по тесту «Ритм и здоровье» [7]. Параметры иммунной системы определяли по валеологическому тесту «Ваша иммунная система» [2, 3]. Физиологически нормальным считали сумму баллов теста до 31 включительно. Пониженный уровень иммунной системы определяли по сумме баллов выше 31. Уровень качества жизни определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и выражали в процентах, за 100% принимали оптимальный уровень качества жизни. Нормальным уровнем качества жизни считали диапазон от 70 до 100% оптимального, а пониженным уровнем — ниже 70% оптимального. Первая группа студентов-педиатров характеризовалась наличием регулярного циркадианного

ритма эвакуаторной функции кишечника при частоте не ниже 7 раз в неделю (эуэнтерия). Вторая группа студентов отличалась отсутствием регулярного околосуточного ритма кишечной привычки в виде замедления ритма энтеральной активности (брадиэнтерия) при частоте кишечного ритма от 1–2 до 5–6 раз в неделю. Метод хроноэнтерографии (по тесту «Ритм и здоровье») позволял определить 3 варианта частоты циркадианного ритма кишечника. Регулярный (ежедневный) ритм с частотой дефекации 7 раз в неделю определяли как эуэнтерию. Нерегулярный ритм — легкая брадиэнтерия — выявляли по частоте стула 5–6 раз в неделю. Нерегулярный ритм — умеренная брадиэнтерия — по частоте 3–4 раза в неделю. Тяжелая брадиэнтерия соответствовала частоте стула 1–2 раза в неделю. Кроме того, тест позволял выявлять 4 варианта акрофазы (момента реализации эвакуаторной функции кишечника) по четырем периодам суток: утро (06:00–12:00), день (12:00–18:00), вечер (18:00–24:00), ночь (24:00–06:00). Статистический анализ данных выполняли с помощью программы IBM SPSS Statistics v.21 (IBM, США). Оценивали отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Различия оценивались при уровне статистической значимости при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования позволили установить, что синдром брадиэнтерии у студентов-педиатров встречался в 56% случаев, то есть почти у каждого второго студента (табл. 1).

Синдром брадиэнтерии был выявлен у большинства (56%) студентов-педиатров. У большинства студентов (63%) выявлено отсутствие утренней акрофазы стула. При брадиэнтерии отсутствие утреннего стула встречалось в 2,9 раза чаще его наличия.

Отсутствие кишечной привычки к физиологически нормальному опорожнению кишечника в утренние часы встречалось почти в 3 раза чаще, чем наличие утренней кишечной привычки.

Исследование уровня активности иммунной системы по 10 клиническим симптомам:

1 — Склонность к аллергии	(от 1 до 10 баллов)
2 — Частота наличия кашля	(от 1 до 10 баллов)
3 — Частота появления насморка	(от 1 до 10 баллов)
4 — Склонность к сухости кожи	(от 1 до 10 баллов)
5 — Риск физических перегрузок	(от 1 до 10 баллов)
6 — Частота возникновения слабости	(от 1 до 10 баллов)

Таблица 1

Частота и акрофаза ритма дефекации у студентов-педиатров

Частота дефекации (раз в неделю)	Наличие утренней акрофазы стула		Всего	%	Преобладание числа лиц, без утреннего стула
	Есть	Нет			
7 Эуэнтерия	43	42	85	44%	42 : 43 = 1,0
5–6 Брадиэнтерия легкая	22	50	72	56%	81 : 28 = 2,9
3–4 Брадиэнтерия умеренная	6	23	29		
1–2 Брадиэнтерия тяжелая	0	8	8		
Всего	71 (37%)	123 (63%)	194	100%	



Таблица 2

Иммунная система у студентов-педиатров

Частота дефекации (раз в неделю)	Число студентов с разным уровнем иммунной системы		Всего	Преобладание числа лиц с ослабленной иммунной системой
	Число лиц с нормальным уровнем (до 31 балла)	Число лиц с ослабленным уровнем (более 31 балла)		
7 Эуэнтерия	42	43	85	43 : 42 = 1,0
5–6 Брадиэнтерия легкая	27	45	72	66 : 43 = 1,5
3–4 Брадиэнтерия умеренная	14	15	29	
1–2 Брадиэнтерия тяжелая	2	6	8	
Всего	85 (44%)	109 (56%)	194 (100%)	

- 7 — Склонность к нервозности (от 1 до 10 баллов)
 8 — Склонность к дневной сонливости (от 1 до 10 баллов)
 9 — Склонность к невнимательности (от 1 до 10 баллов)
 10 — Наличие бессонницы (от 1 до 10 баллов)

показало, что склонность к снижению уровня активности иммунной системы у студентов с брадиэнтерией была существенно выше, чем у лиц с эуэнтерией (табл. 2).

Ослабленная иммунная система выявлена у большинства (56%) студентов-педиатров. При тяжелой брадиэнтерии риск ослабления иммунной системы повышен в 3 раза. У студентов с брадиэнтерией риск ослабления иммунной системы повышен в 1,5 раза.

Факторы, влияющие на регулярность околосуточного ритма дефекации, представлены в таблице 3.

Среди студентов с регулярным ритмом кишечника (с эуэнтерией) число лиц с нормальным уровнем качества жизни составляло 73%, а с пониженным уровнем качества жизни — 27%. Следовательно, ежедневный ритм кишечной привычки способствует повышению уровня качества жизни почти в 3 раза (в 2,7 раза).

Среди студентов-педиатров с синдромом брадиэнтерии пониженный уровень качества жизни встречался в 67% случаев, а нормальный уровень качества жизни — в 33% случаев. Следовательно, синдром брадиэнтерии способствовал риску понижения уровня качества жизни почти в 2 раза.

Представленные в данном исследовании результаты, полученные с помощью анкетирования студентов-педиатров на кафедре патофизиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета, подтверждают ранее полученные данные у более взрослых (27–68 лет) работающих медиков, у которых синдром брадиэнтерии повышал риск ожирения почти в 3 раза [7].

Суммируя полученные данные этого исследования можно заключить, что синдром брадиэнтерии ассоциирован преимущественно с тремя основными симптомами: 1) с явно выраженным отсутствием утренней кишечной привычки; 2) с пониженным уровнем активности иммунной системы; 3) с пониженной вероятностью нормального уровня качества жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно предположить, что для устранения синдрома брадиэнтерии с целью нормализации уров-

Таблица 3

Факторы регулярности ритма дефекации у студентов с эуэнтерией и брадиэнтерией

Показатели	Величина показателей	
	из 85 студентов с эуэнтерией	из 109 студентов с брадиэнтерией
Наличие утренней акрофазы режима дефекации	43 (51%)	28 (26%)
Отсутствие утренней акрофазы режима дефекации	42 (49%)	81 (74%)
Число лиц, удовлетворенных питанием	35 (41%)	41 (38%)
Число лиц, неудовлетворенных питанием	50 (59%)	68 (62%)
Число лиц, удовлетворенных двигательной активностью	25 (29%)	23 (21%)
Число лиц, неудовлетворенных двигательной активностью	60 (71%)	86 (79%)
Число лиц, засыпающих до 24:00	24 (28%)	26 (24%)
Число лиц, засыпающих после 24:00	61 (72%)	83 (76%)
Число лиц с нормальной иммунной системой	42 (49%)	43 (39%)
Число лиц с ослабленной иммунной системой	43 (51%)	66 (61%)
Число студентов с нормальным уровнем качества жизни	62 (73%)	36 (33%)
Число студентов с пониженным уровнем качества жизни	23 (27%)	73 (67%)

ня иммунитета и качества жизни необходимо восстановление ежедневной регулярной кишечной привычки путем осознанного стремления к реализации акта дефекации в физиологически оптимальное время — именно в утренние часы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. Педиатр. 2017; 8(2): 62–7.
2. Колбанов В.В. Валеологический практикум. Учебное пособие. 3-е изд., испр. и дополн. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2011.
3. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абаева З.Р. и др. Иммунокоррекция в педиатрии: Практическое руководство для врачей. Москва. 2001. 240 с.
4. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. Российские биомедицинские исследования. 2017; 2(4): 11–7.
5. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. Педиатр. 2017; 8(4): 78–85.
6. Шемеровский К.А. Возрастная брадиэнтерия кишечника как фактор риска колоректального рака. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009; (5): 38–41.
7. Шемеровский К.А. Ослабление иммунной системы у лиц с синдромом брадиэнтерии. Russian biomedical research. Российские биомедицинские исследования. 2020; 5(4): 16–21.
8. Шемеровский К.А., Овсянников В.И., Столяров И.Д., Никифорова И.Г. Симптомы циркадианного десинхроноза у пациентов с рассеянным склерозом. Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012; 112 (2): 60–3.
9. Шемеровский К.А., Селиверстов П.В., Шайдуллина С.Р. и др. Зависимость регулярного циркадианного ритма дефекации от положения акрофазы этого ритма в околосуточном цикле. Russian biomedical research. 2019; 4(1): 31–34.
10. Шемеровский К.А., Шабанов П.Д., Митрейкин В.Ф. и др. Преимущество первичной профилактики колоректального рака в возрасте около 20 лет по сравнению с вторичной его профилактикой в возрасте после 50 лет. Педиатр. СПб. 2018; 9(1): 17–21. DOI: 10.17816/PED9117-22.
11. Юров А.Ю., Шемеровский К.А. Возможность осознанного уменьшения степени тяжести брадиэнтерии у студентов-медиков. Педиатр. 2014. 5(2): 51–55. DOI: 10.17816/PED5251-55.
12. Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K. et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. Atherosclerosis. 2016; 246: 251–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007.
13. Kojima M., Wakai K., Tokudome S., Tamakoshi K. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. Br J Cancer. 2004; 90(7): 1397–1401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601735.
14. Kubota Y., Iso H., Tamakoshi A. Bowel Movement Frequency, Laxative Use, and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke Among Japanese Men and Women: The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study J. Epidemiol. 2016; 26(5): 242–8. DOI: 10.2188/jea.JE20150123.
15. Ma W., Li Y., Heianza Y. et al. Associations of Bowel Movement Frequency with Risk of Cardiovascular Disease and Mortality among US Women. Sci Rep. 2016; 6: 33005. DOI: 10.1038/srep33005.
16. Salmoirago-Blotcher E., Crawford S., Jackson E. et al. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. Am J Med. 2011; 124(8): 714–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
17. Shemerovskii K.A. Chronoenterography: monitoring of circadian rhythm of the intestinal evacuatory function. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002; 133: 506. <https://doi.org/10.1023/A:1019834409733>.
18. Shemerovskii K.A. Circadian rhythm of rectal reactivity in individuals with regular and irregular bowel evacuation function. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2002; 134: 565. <https://doi.org/10.1023/A:1022965212971>.
19. Talley N.J., Lasch K.L., Baum C.L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. Gastr. Hepat. 2009; 7: 9–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.

REFERENCES

1. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenochnoy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga. [Correction of hepatic dysfunction in the extensive deep burn model]. Pediatr. 2017; 8(2): 62–7. (in Russian)
2. Kolbanov V.V. Valeologicheskii praktikum. Uchebnoye posobiye. 3-ye izd., ispr. i dopoln. Sankt-Peterburg: ELBI-SPb Publ.; 2011. (in Russian)
3. Kostinov M.P., Bulgakova V.A., Abaeva Z.R. i dr. Immunokorrekcija v pediatrii: Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej. Moskva. 2001. 240 s. (in Russian)
4. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u krys i metody yeye korrektsii. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2017; 2(4): 11–7. (in Russian)
5. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Biokhimicheskij profil' krys s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni razlichnoy stepeni tyazhesti i yego korrektsiya preparatom Remaksol. Pediatr. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian)
6. Shemerovskiy K.A. Vozrastnaya bradienteriya kishchnika kak faktor riska kolorektal'nogo raka. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2009; (5): 38–41. (in Russian)
7. Shemerovskiy K.A. Oslableniye immunnoy sistemy u lits s sindromom bradienterii. Russian biomedical research. Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya. 2020; 5(4): 16–21. (in Russian)
8. Shemerovskiy K.A., Ovsyannikov V.I., Stolyarov I.D., Nikiforova I.G. Simptomy tsirkadiannogo desinkhronoza u patsiyentov s rasseyannym sklerozom. Zh. Nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2012; 112 (2): 60–3. (in Russian)
9. Shemerovskij K.A., Seliverstov P.V., Shajdullina S.R. i dr. Zavisimost' regul'yarnogo cirkadiannogo ritma defekacii ot polozheniya akrofazy etogo ritma v okolosutochnom cikle. Russian Biomedical Research. 2019; 4(1): 31–34. (in Russian)
10. Shemerovskiy K.A., Shabanov P.D., Mitreykin V.F. i dr. Preimushchestvo pervichnoy profilaktiki kolorektal'nogo raka v vozraste okolo 20 let po sravneniyu s vtorychnoy yego profilaktikoy v vozraste posle



- 50 let. *Pediatr. Sankt-Peterburg*. 2018; 9(1): 17–21. DOI: 10.17816/PED9117-22. (in Russian)
11. Yurov A.Yu., Shemerovskij K.A. Vozmozhnost' osoznannogo umen'sheniya stepeni tyazhesti bradienterii u studentov-medikov. *Pediatr*. 2014. 5(2): 51–55. DOI: 10.17816/PED5251-55 (in Russian)
 12. Honkura K., Tomata Y., Sugiyama K. et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 251–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007.
 13. Kojima M., Wakai K., Tokudome S., Tamakoshi K. Bowel movement frequency and risk of colorectal cancer in a large cohort study of Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004; 90(7): 1397–1401. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601735.
 14. Kubota Y., Iso H., Tamakoshi A. Bowel Movement Frequency, Laxative Use, and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke Among Japanese Men and Women: The Japan Collaborative Cohort (JACC) Study. *J. Epidemiol*. 2016; 26(5): 242–8. DOI: 10.2188/jea.JE20150123.
 15. Ma W., Li Y., Heianza Y. et al. Associations of Bowel Movement Frequency with Risk of Cardiovascular Disease and Mortality among US Women. *Sci Rep*. 2016; 6: 33005. DOI: 10.1038/srep33005.
 16. Salmoirago-Blotcher E., Crawford S., Jackson E. et al. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med*. 2011; 124(8): 714–22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
 17. Shemerovskii K.A. Chronoenterography: monitoring of circadian rhythm of the intestinal evacuatory function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 133: 506. <https://doi.org/10.1023/A:1019834409733>.
 18. Shemerovskii K.A. Circadian rhythm of rectal reactivity in individuals with regular and irregular bowel evacuation function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2002; 134: 565. <https://doi.org/10.1023/A:1022965212971>.
 19. Talley N.J., Lasch K.L., Baum C.L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. *Gastr. Hepat*. 2009; 7: 9–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.

УДК 616-07-085+616.441-002+612.08+612.017.1+616.155.32+616-006.441

БЕЛАЯ КРОВЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ХАСИМОТО

© Александра Андреевна Иванчак¹, Игорь Владимирович Кудрявцев^{1,2}, Юрий Иванович Строев¹, Леонид Павлович Чурилов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Контактная информация: Леонид Павлович Чурилов — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета.
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Поступила: 08.04.2021

Одобрена: 10.06.2021

Принята к печати: 25.06.2021

Резюме: В статье проанализированы современные научные данные об аутоиммунном тиреоидите Хасимото, его распространенности, факторах и патогенетических механизмах с участием различных субпопуляций лимфоцитов. Внимание акцентируется на патоморфологических изменениях, происходящих в щитовидной железе при прогрессировании этого все чаще встречающегося заболевания. Выделяются и описываются характерные особенности картины белой крови при аутоиммунном тиреоидите Хасимото, в частности абсолютный и относительный лимфоцитоз, и высказывается предположение о его связи с гиперпролактинемией. Представлено обоснование необходимости ранней диагностики и своевременной терапии аутоиммунного тиреоидита для предупреждения его опаснейшего осложнения — развития лимфом.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит); болезнь Хасимото (Хашимото); лимфоцитоз; лимфоцит; гиперпролактинемия; гипотироз (гипотиреоз); лимфома.

WHITE BLOOD IN HASHIMOTO DISEASE

© Alexandra A. Ivanchak¹, Igor V. Kudryavtsev^{1,2}, Yuri I. Stroeve¹, Leonid P. Churilov¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, str. Academician Pavlova, 12

Contact information: Leonid P. Churilov — Ph.D. Associate Professor, Head of the Department of Pathology, Faculty of Medicine.
E-mail: l.churilov@spbu.ru

Received: 08.04.2021

Revised: 10.06.2021

Accepted: 25.06.2021

Abstract: The article reviews current data on autoimmune thyroiditis, its prevalence, factors and mechanisms of pathogenesis with the participation of various subpopulations of lymphocytes. Particular attention is focused on the pathomorphological changes occurring in the thyroid gland during the progression of this increasingly common disease. The characteristic features of the white blood picture in autoimmune thyroiditis, in particular absolute and relative lymphocytosis, are highlighted and described, and an assumption is made to interpret its connection with hyperprolactinemia. The substantiation of the need for early diagnosis and timely therapy of Hashimoto thyroiditis is given in order to prevent the most dangerous complication — the development of lymphomas.

Key words: autoimmune thyroiditis; Hashimoto disease; lymphocytosis; lymphocyte; hyperprolactinemia; hypothyroidism; lymphoma.

Аутоиммунный тиреоидит, или лимфоцитарный тиреоидит Хасимото (АИТ), — хроническое заболевание щитовидной железы (ЩЖ), обусловленное патологическим аутоиммунитетом и сопровождаемое специфическими изменениями ее патоморфологии в виде диффузной лимфоплазмозитарной

инфильтрации [10]. В настоящее время выделяют атрофическую (первичная микседема) и гипертрофическую (зоб Хасимото) формы заболевания.

В паренхиме ЩЖ лимфоциты в норме отсутствуют, однако при патологических процессах, преимущественно аутоиммун-



ных, наблюдается лимфатическая инфильтрация железы [2]. Впервые хронический лимфоцитарный тиреоидит с зобом и гипотирозом описал в 1912 г. японский хирург Хакару Хасимото (1881–1934) в единственной опубликованной им научной статье [22]. Автор выявил атрофию паренхиматозных клеток ЩЖ с диффузной лимфоидной инфильтрацией и фиброз стромы ЩЖ у четырех женщин с зобом и описал также вариант хронического фиброзного тиреоидита с менее выраженной лимфоидной инфильтрацией. Он дал болезни название *strumalymphomatosa*.

Позже выяснилось, что при АИТ в ЩЖ функциональные изменения происходят не сразу, долго поддерживается воспалительная реакция, в результате которой в ЩЖ постепенно нарастают деструктивные изменения. Наиболее часто ЩЖ инфильтрируется В-лимфоцитами, которые способны проходить все стадии дифференцировки до плазматических клеток и секретировать антитела непосредственно в ткани ЩЖ. В ЩЖ также происходит дифференцировка и пролиферация цитокинпродуцирующих Т-лимфоцитов, Т-киллеров и натуральных киллеров (NK). Фиброз перифолликулярной стромы нарастает постепенно при длительном течении АИТ [2].

В начальный период АИТ у 75% пациентов функциональный статус щитовидной железы в пределах нормы, у 20% отмечают гипотироз, у 5% — гипертироз. Первые признаки заболевания обнаруживают, как правило, в подростковом возрасте, но клинически заметный, обнаруживаемый и без глубокого обследования синдром развивается в большинстве (90%) случаев после 45 лет. По мере прогрессирования заболевания у 50% пациентов развивается гипотироз [10]. Более чем у 95% больных выявляют аутоантитела (ААТ) к тиропероксидазе (ТПО), часто в повышенных количествах наблюдают ААТ к тироглобулину (ТГ), бывают увеличены и титры ААТ к рецепторам тиротропного гормона (РТТГ) [2].

АИТ уже сейчас является самым частым аутоиммунным заболеванием, при этом частота его неизменно растет, что объясняют лучшей диагностикой (методы определения аутоантител) и ухудшением экологической обстановки, а также массивными адъювантными воздействиями на иммунную систему человека. Распространенность АИТ среди населения разных стран колеблется от 0,1–1,2% у детей до 6–11% у женщин старше 60 лет. АИТ в 5–15 раз чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин (что типично для многих аутоиммунных патологий). Это можно объяснить генетическими факторами, связанными с Х-хромосомами, микрохимеризмом рожающих женщин, связью с гиперпролактинемическими периодами в их жизни, а также противоположными эффектами эстрогенов и андрогенов на процессы иммуносупрессии [13, 29].

Выделяют три группы этиологических факторов АИТ [8].

1. Факторы внешней среды: адъювантоподобные природные и ятрогенные воздействия, стрессоры, обуславливающие длительные выраженные стрессы, переходящие в дистресс, что приводит к перенапряжению системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники с последующей утратой адаптационного

потенциала стресса и росту риска аутоиммунных заболеваний, в частности, аутоиммунного тиреоидита.

2. Факторы внутренней среды: генетические особенности, развитие семейных форм заболевания аутоиммунным тиреоидитом. Предрасположенность к АИТ имеют лица с носительством антигенов гистосовместимости DR3 (атрофическая форма), DR5 (гипертрофическая форма). Имеют значение полиморфизм основных тиреоидных антигенов и рецепторов контрольных точек Т-лимфоцитов, а также рецепторов витамина D в популяции.

3. Другие системные аутоиммунные заболевания с неорганоспецифическими аутоантителами, при которых может сочетанно развиваться аутоиммунный тиреоидит: системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), синдром Шегрена, полиорганные аутоиммунные эндокринопатии и пр.

Согласно имеющимся данным заболевание обусловлено нарушением иммунологического контроля, а именно дефицитом Т-регуляторов, в связи с чем выживает лишенный толерантности к клеткам ЩЖ клон Т-лимфоцитов, который в свою очередь при взаимодействии с антигенами запускает иммунный процесс по типу гиперчувствительности замедленного типа. Происходит выделение медиаторов воспаления: лимфокинов, фактора некроза опухолей и других цитотоксических веществ. В-лимфоциты при воздействии Т-хелперов превращаются в плазматические клетки и начинают производить аутоантитела (ААТ) к тироглобулину (ТГ) и микросомальной фракции, то есть тиропероксидазе (ТПО). Гормонпродуцирующие клетки ЩЖ погибают под действием антител и Т-киллеров, снижается продукция тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3). В ответ на это повышается уровень ТТГ, происходит постоянная стимуляция ЩЖ, что приводит к ее увеличению — зобу (гипертрофическая форма АИТ). При этом в дебюте заболевания может наблюдаться гипертироз, который развивается вследствие поступления в кровь и избытка стимулирующих ААТ к рецептору ТТГ (рТТГ). Постепенно функция ЩЖ снижается с практически обязательным исходом в гипотироз. Атрофическую же форму АИТ связывают с блокирующими ААТ к ТТГ. Патоморфологически для атрофической формы АИТ характерен фиброз, атрофия эпителиальных клеток и лимфоидная инфильтрация. Гипертрофическая форма АИТ проявляется диффузной или очаговой инфильтрацией ЩЖ лимфоцитами и плазматическими клетками с образованием в ЩЖ лимфоидных фолликулов и ее фиброзом различной степени выраженности [8]. Для АИТ типичен избыток в ЩЖ онкоцитов или клеток Асканази–Хюртле [24], редких в нормальных условиях и обладающих диспластическими особенностями митохондрий. Неясно, возникает ли это вторично, как результат селективных преимуществ таких клеток в условиях иммунной агрессии и формирующегося гипотироза, или же данные клеточные элементы, имеющие аномалии митохондриального окисления и ко-экспрессирующие некоторые ферменты — объекты аутоиммунитета при АИТ, связаны с начальным звеном патогенеза этого недуга [41].

Популяции Т-лимфоцитов по наличию поверхностных CD (от cluster of differentiation) маркеров и выполняемым функциям разделяют на функционально различные субпопуляции. Выделяют три основные группы Т-лимфоцитов: помощники (хелперы), эффекторы (Т-цитотоксические лимфоциты или Т-киллеры), регуляторы (супрессоры и контрсупрессоры) [11]. Считается, что одним из наиболее важных звеньев патогенеза АИТ является активация аутореактивных CD4⁺ Т-клеток — Т-хелперов (Th), специфичных для аутоантигенов ЩЖ. Т-хелперы типа 1 (Th1) активируют макрофаги и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺-лимфоциты), которые непосредственно разрушают или вводят в апоптоз фолликулярные клетки ЩЖ.

Подмножества Т-хелперов Th1 и Th2 влияют на характер повреждений и исходы при АИТ. Признание того, что иммунные реакции человека могут направляться двумя различными подмножествами Т-хелперов (Th1 и Th2), стало важным открытием в иммунофизиологии. Иммунные реакции, приводящие к полярной дифференцировке Th1- или Th2-клеток, предполагают различные воспалительные паттерны и исходы заболеваний, цитокины первых способствуют клеточной гиперчувствительности, вторых — анафилаксии [28].

Многочисленные публикации подтверждают это, в том числе исследование, которое показало, что соотношение Th1/Th2 при АИТ было выше у пациентов с тяжелой формой гипотироза, чем у пациентов с легкой его формой ($p < 0,001$) [31].

Еще одним подмножеством Т-клеток, играющим важную роль в развитии и прогрессировании хронического воспаления и повреждения тканей при АИТ, служат Th17-клетки [33]. Более высокая доля Th17-клеток, а также более высокие уровни цитокинов, продуцируемых этими клетками, были обнаружены в периферической крови и ткани щитовидной железы у пациентов с АИТ по сравнению со здоровыми лицами [34].

Обнаружено, что Т-регуляторные (Treg) клетки тоже накапливаются в ткани ЩЖ больных АИТ. Они играют иммуносупрессивную роль в патогенезе АИТ, способствуя фиброзу и препятствуя острому воспалительному процессу [40].

В последние десятилетия все чаще уделяется внимание связям между аутоиммунным процессом в ЩЖ и гематологическими заболеваниями. Однако о влиянии некоторых заболеваний ЩЖ на гемопоэз известно давно [17]. При тенденции к гипертирозу нередко наблюдается эритроцитоз. При выраженном тиротоксикозе регулярно обнаруживаются анемия, лимфоцитоз, лимфаденопатия и увеличение селезенки, а также могут быть эозинофилия, гранулоцитопения и тромбоцитопения [21, 23]. Выраженный гипотироз оказывает не меньшее влияние на гемопоэз — в этом случае отмечаются гипопластическая анемия и некоторые другие ее виды, лейкопения, гиперсегментация нейтрофилов, тромбоцитопения, склонность к мелким геморрагиям кожи, слизистых оболочек и мозга. При гипотирозе наблюдаются нарушения в системе фибрина — снижение фибринолитической активности и уровня VII фактора свертываемости. В большинстве случаев эти изменения носят стертый характер и связаны как с вы-

раженностью процесса в ЩЖ, так и с потенциальными возможностями костного мозга [23, 25]. Выяснению связей между аутоиммунным процессом в ЩЖ и системой гемопоэза предшествовали скрининговые популяционные исследования, позволившие определить частоту АИТ и повышенного титра аутоантител к ЩЖ в различных возрастных группах населения многих регионов мира.

Состояние белой крови при заболеваниях ЩЖ пытались исследовать еще тогда, когда АИТ отнюдь не считался распространенной эндокринной и аутоиммунной болезнью и был относительно мало известен врачебному миру. Они предпринимались в ряде стран. Было доказано, что под контролем гормонов ЩЖ находится количество циркулирующих в крови базофилов и эозинофилов [4]. Польский ученый А. Хрычек [24] обнаружил у пациенток с гипертирозом лейкопению, нейтропению, снижение фагоцитарных свойств нейтрофилов и продукции ими лизоцима, но вместе с тем и повышенную адгезивную и редуцтазную активность этих гранулоцитов. Итальянскими учеными было обнаружено снижение окислительного метаболизма нейтрофилов при гипотирозе при нормальных миграционных свойствах нейтрофилов, однако они не смогли подтвердить прямого корректирующего действия тироксинотерапии на эти параметры [30]. В 2010 г. были подтверждены данные о том, что течение АИТ и базедовой болезни сопровождается нарушениями антигенного состава и секреторной функции нейтрофильных гранулоцитов, параметров фагоцитоза и разбалансировкой в системе цитокинов, причем характер вышеназванных изменений зависит от функционального состояния ЩЖ [3]. Было показано, что эти изменения более выражены при базедовой болезни, чем при изолированном АИТ, и сочетаются с усилением переваривающей способности клеток и гиперэкспрессией на их поверхности адгезивных молекул CD31, CD62L, ответственных за транс-эндотелиальную миграцию нейтрофилов [1].

Гипотироз часто сопровождается гиперпролактинемией. Вырабатываемый в гипоталамусе тиролиберин (ТРГ) служит также и пролактолиберином, одновременно стимулируя тиротрофы и соматомаммотрофы аденогипофиза на выработку как ТГ, так и пролактина (ПРЛ), соответственно. Именно поэтому при гипотирозе любого происхождения, даже у детей и подростков, под воздействием компенсаторно выделяемого гипоталамического ТРГ повышается уровень не только ТТГ, но и ПРЛ [18], экспрессируемого, что особенно важно, не только гипофизом, но и самими клетками иммунной системы, в частности, некоторыми Т-лимфоцитами [5, 16].

Согласно некоторым исследованиям [32], ПРЛ оказывает следующие воздействия на клетки иммунной системы:

- 1) отрицательное влияние на негативную селекцию аутореактивных В-лимфоцитов в ходе их созревания;
- 2) препятствие апоптозу;
- 3) усиление пролиферативного ответа на антигены и митогены;
- 4) увеличение продукции иммуноглобулинов, включая аутореактивные;

5) увеличение выработки в Th1-лимфоцитах ИЛ-2 и ФНО- γ ;

6) активацию Th2-лимфоцитов.

Можно предположить, что нарушение механизмов, уравновешивающих центральную и местную регуляцию, приводит к тому, что гипофизарный ПРЛ, выделяясь в больших количествах, действует как иммуностимулирующий пара-, ауто- и эндокринный биорегулятор, приводя к повышению титра различных аутоантител и к расширению спектра аутоаллергии [7]. Было обнаружено, что уровни ААТ при АИТ прямо коррелируют со степенью гиперпролактинемии, а при лечении левотироксином они, как и уровни ПРЛ, снижаются [18]. ПРЛ — доказанный стимулятор аутоиммунитета, способствующий через свои эндокринные и паракринные влияния развитию и/или обострению многих аутоиммунных болезней, например, ревматологических, а в случае АИТ он отвечает за порочный круг в патогенезе болезни, когда аутоиммунитет способствует гипотирозу, а тот, в свою очередь, через гиперпролактинемия подстегивает аутоиммунитет [12, 18, 35]. Следовательно, при гиперпролактинемии можно предположить наличие лимфоцитоза.

И ранее отмечалось, что при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ в периферической крови наблюдается тенденция к лимфоцитозу и гипергаммаглобулинемии [12, 18, 26, 35, 36, 39]. Но в основном эти данные оказывались убедительны только для базедовой болезни, а не для собственно АИТ Хасимото [19, 26, 30, 36, 39]. Однако последние исследования на большой выборке лиц свидетельствуют о наличии абсолютного и относительного лимфоцитоза именно при АИТ [3].

Лимфоцитоз (хотя бы относительный, а иногда — и абсолютный) — особенность лейкоцитарной формулы при ряде аутоиммунопатий — аутоиммунных лимфопрлиферативных синдромах, ряде форм красной волчанки, ревматоидного артрита, синдроме Шегрена, болезни Кавасаки и некоторых васкулитах с аутоантителами к нейтрофилам, аутоиммунных аденалите и гепатите, саркоидозе, генерализованной миастении и др. [14, 15, 20, 38]. Надо отметить, что иногда (например, при гранулематозе Вегенера, синдромах Фелти и Шегрена, некоторых формах аутоиммунного гепатита и др.) это зависит не столько от лимфоидной пролиферации, сколько от развития аутоиммунно-опосредованной гранулоцитопении. Применение тиростатиков, блокирующих ТПО, также сопряжено с гранулоцитопенией [37].

Лимфоцитарный тиреоидит в ряде случаев предшествует раку и лимфоме ЩЖ и оказывает влияние на их течение. Можно предположить следующий механизм развития лимфоидной неоплазии при тиреоидите: в условиях хронического воспаления воспроизводится общепатологическая закономерность — от гиперплазии, через дисплазию — к неоплазии. В подобных случаях инфильтрация клонально пролиферирующими и соматически мутирующими в ходе иммунного ответа лимфоцитами в онкологическом смысле служит эквивалентом диспластической стадии развития нарушения клеточного роста, а случайные события, индуцирующие онкогенные мутации в диспластическом клоне, могут делать его

неопластическим. Аналогично развиваются многошаговым путем через стадию дисплазии раковые опухоли из эпителиоцитов [6]. Учитывая выявленный нами при изучении более 7000 случаев АИТ показатель заболеваемости лимфомами среди больных АИТ (1,4 человека на 1 тыс. страдающих АИТ) [3] и несравненно более низкий показатель заболеваемости лимфомами в общей популяции (0,1 человек на 1 тыс. населения) [9], можно говорить о том, что пациенты с АИТ составляют группу риска по лимфомам [3, 27].

Несмотря на преобладание в популяции стертых, не распознаваемых медработниками форм АИТ, он требует применения эффективных методов ранней диагностики и патогенетически обоснованной своевременно начатой терапии для профилактики деструктивных и склеротических процессов в ЩЖ, предупреждения таких его последствий, как ускоренное метаболическое старение, ранний осложненный метаболический синдром и развитие лимфом.

УВЕДОМЛЕНИЕ / FUNDING

Работа поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, контракт 14.W03.31.0009.

The work was supported by the grant of the Government of Russian Federation for state support of scientific research carried out under the supervision of leading scientists, agreement 14.W03.31.0009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бешагина В.Н. Реактивность нейтрофильных гранулоцитов крови при аутоиммунных тиреопатиях. Автореферат диссертации кандидата медицинских наук. Томск; 2010.
2. Виноградова Ю.Е., Шинкаркина А.П., Поверенный А.М. Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови. Терапевтический архив. 2003; 75(12): 83–91.
3. Иванчук А.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Лимфоциты периферической крови и аутоиммунный тиреоидит. Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2019; 14(2): 585–605.
4. Мышкин К.И., Денисова Л.А. Базофильные лейкоциты. Саратов: Издательство Саратовского университета; 1979: 32–43.
5. Ница Н.А., Чурилов Л.П. Лейкоцитарная формула при эндокринопатиях. Медицина-XXI век. 2009; 14: 54–9.
6. Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И. Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний. Вестник РАМН. 2020; 3: 204–13.
7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эхо Чернобыля в России: проблемы йодопрофилактики и йодотерапии. Чернобыль: 25 лет спустя. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб.: Вит-принт; 2011: 320–2.
8. Твердова Л.В. Аутоиммунный тиреоидит. Лекция. Интернет-ресурс, <https://www.rzgm.ru/images/upload/lectures/facultytherapy/autoimmuneter.pdf> [дата доступа: 6.06.2020]

9. Трубникова Е.В., Котова Е.В., Белоус А.С. и др. Анализ заболеваемости злокачественными лимфомами в Курской области с 2007 г. по 2014 г. Кубанский научный медицинский вестник. 2016; 3(158): 130–3.
10. Хаитов Р.М. Иммунология. Структура и функции иммунной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
11. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М.: Медицина; 2000.
12. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патофизиология иммунной системы. СПб.: Фолиант; 2014.
13. Abalovich M., Nobuyuki A., Linda A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Metab.*, 2007; 92(8): 1–47.
14. Astorga G., Sepúlveda C., Conte G. Neutropenia y linfocitosis T granular en un paciente con síndrome de Sjögren. *Rev. Med. Chil.*, 1988; 116(4): 369–70.
15. Bauduer F., Archambaud F., Mazères F. et al. Hyperlymphocytose T associée à unthymome et une myasthenia. *Rev. Méd. Intern.*, 2002; 23(11): 951–2.
16. Blalock J.E. Proopiomelanocortin and the immune-neuroendocrine connection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 885: 161–72.
17. Charcot M. Myxedeme, cachexia pachydermique et cretin-oide. *Gaz. Hop. Paris*, 1881; 54, 73.
18. Churilov L.P., StroevYu.I., Serdyukl.Yu. et al. Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. *Pathophysiology*, 2013; 21: 135–45.
19. Covas M.I., Esquerda A., García-Rico A., Mahy N. Peripheral blood T-lymphocyte subsets in autoimmune thyroid disease. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1992; 2(3): 131–5.
20. Gru A.A., O'Malley D.P. Autoimmune and medication-induced lymphadenopathies. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2018; 35(1): 34–43.
21. Hall R., Scanlon M.F. Hyperthyroidism: Clinical features and complications. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 8: 29.
22. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch. Klin. Chir.*, 1912; 97: 219–48.
23. Herbert V. Thyroid disease: disorders that cause hypothyroidism. The blood. In: Ingbar S.H., Braverman L.E., eds. *Werner's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.*, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins: N.Y. a.e. 1986: 878–84, 1162–8.
24. Hrycek A. Functional characterization of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism. *Folia Biologica (Praha)*. 1995; 41(2): 79–87.
25. Hürthle K. Beiträge zur Kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. *Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 1894; 56: 1–4.
26. Kidd A., Okita N., Row V.V., Volpé R. Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases. *Metabolism*. 1980; 29(1): 80–99.
27. Kleinstern G., Maurer M.J., Liebow M. et al. History of autoimmune conditions and lymphoma prognosis. *Blood Cancer J.* 2018; 8(8): 73.
28. Li Q., Wang B., Mu K., Zhang J.A. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes — Cytokines circuits beyond the Th1/Th2 paradigm. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234(3): 2204–16.
29. Lincoln S.R., Ke R.W., Kutteh W.H. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J. of Repro d. Med.* 1999; 44: 455–7.
30. Marino F., Guasti L., Cosentino M. et al. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: Clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy. *Life Sciences*. 2006; 78(10): 1071–7.
31. Nanba T., Watanabe M., Inoue N., Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2009; 19(5): 495–501.
32. Orbach H., Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2007; 6: 537–42.
33. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *Immunol Res.* 2015; 2015:979167. DOI: 10.1155/2015/979167.
34. Stockinger B., Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19(3): 281–6. DOI:10.1016/j.coi.2007.04.005.
35. StroevYu.I. Clinical experience of dispensary observation for ten thousand patients with Hashimoto's autoimmune thyroiditis: Some features of aetiology, manifestations, treatment and comorbidity. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*: 2019; 14(4): 343–6. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2019.422>.
36. Tanaka T. Changes of peripheral mononuclear cell subpopulations in autoimmune thyroid diseases. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1985; 61(7): 711–23.
37. Trepanier L.A. Medical management of hyperthyroidism. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 2006; 21: 22–8.
38. Tsikrikoni A., Rigopoulou E.I., Zachou K. et al. Bone marrow findings in patients with autoimmune liver diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 23(2): 416–21. DOI: 10.1111/j.14401746.2008.05309.x.
39. Urbaniak S.J., Penhale W.J., Irvine W.J. Peripheral blood T and B lymphocytes in patients with thyrotoxicosis and Hashimoto's thyroiditis and in normal subjects. *Clin. Exp. Immunol.* 1974; 18(4): 449–59.
40. Vukovic R., Zeljkovic A., Bufan B. et al. Hashimoto Thyroiditis and Dyslipidemia in Childhood: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:868. DOI: 10.3389/fendo.2019.00868.
41. Zimmermann F.A., Neureiter D., Feichtinger R.G. et al. Deficiency of respiratory chain complex I in Hashimoto thyroiditis. *Mitochondrion*. 2016; 26: 1–6. DOI: 10.1016/j.mito.2015.11.002.

REFERENCES

1. Beshagina V.N. Reaktivnost' neytrofil'nykh granulotsitov krovi pri autoimmunnykh tireopatiyakh [Reactivity of blood neutrophil granulocytes in autoimmune thyropathies]. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk. Tomsk; 2010. (in Russian)
2. Vinogradova Yu.E., Shinkarkina A.P., Poverennyy A.M. Autoimmunnyy tireoidit pri zabolevaniyakh sistemy krovi [Autoimmune thyroiditis in diseases of the blood system]. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2003; 75(12): 83–91. (in Russian)
3. Ivanchak A.A., Stroev Yu.I., Churilov L.P. Limfotsity perifericheskoy krovi i autoimmunnyy tireoidit [Peripheral blood lymphocytes and



- autoimmune thyroiditis]. *Zdorov'ye — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya*. 2019; 14(2): 585–605. (in Russian)
4. Myshkin K.I., Denisova L.A. Bazofil'nye leykotsity [Basophilic white blood cells]. Saratov: Izdatel'stvo Saratovskogo universiteta; 1979: 32–43. (in Russian)
 5. Nitsa N.A., Churilov L.P. Leykotsitarnaya formula pri endokrinopatiyakh [Leukocyte formula in endocrinopathies]. *Meditsina-XXI vek*. 2009; 14: 54–9. (in Russian)
 6. Ryabkova V.A., Churilov L.P., Shoenfeld Y. Giperstimulyatsiya immunnogo sistema kak prichina autoimmunnykh zabolevaniy [Hyperstimulation of the immune system as a cause of autoimmune diseases]. *Vestnik RAMN*. 2020; 3: 204–13. (in Russian)
 7. Stroev Yu.I., Churilov L.P. Ekho Chernobylya v Rossii: problemy yodoprofilaktiki i yodoterapii [Echo of Chernobyl in Russia: problems of iodine prophylaxis and iodine therapy]. *Chernobyl': 25 years later. Proceedings of the All-Russia's conference with international contributors*. Saint Petersburg: Vit-print Publ.; 2011: 320–2. (in Russian)
 8. Tverdova L.V. Autoimmunny tireoidit. [Autoimmune thyroiditis]. *Lektsiya*. URL: <https://www.rzgm.ru/images/upload/lectures/facultyterapy/autoimmuner.pdf> [accessed: 6.06.2020] (in Russian)
 9. Trubnikova E.V., Kotova E.V., Belous A.S. i dr. Analiz zabolevayemosti zlokachestvennymi limfomami v Kurskoy oblasti s 2007 g. po 2014 g. [Analysis of the incidence of malignant lymphomas in the Kursk region from 2007 to 2014]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2016; 3(158): 130–3. (in Russian)
 10. Khaitov R.M. Immunologiya. Struktura i funktsii immunnogo sistema [Immunology. Structure and functions of the immune system]. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 2013. (in Russian)
 11. Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. Immunologiya [Immunology]. Moscow: Meditsina Publ.; 2000. (in Russian)
 12. Churilov L.P., Vasil'ev A.G. Patofiziologiya immunnogo sistema [Pathophysiology of the immune system]. Saint Petersburg: Foliant Publ.; 2014, 664 (in Russian)
 13. Abalovich M., Nobuyuki A., Linda A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Metab.*, 2007; 92(8): 1–47.
 14. Astorga G., Sepúlveda C., Conte G. Neutropenia y linfocitosis T granular en un paciente con síndrome de Sjögren. *Rev. Med. Chil.*, 1988; 116(4): 369–70.
 15. Bauduer F., Archambaud F., Mazères F. et al. Hyperlymphocytose T associée à un thymome et une myasthenia. *Rev. Méd. Intern.*, 2002; 23(11): 951–2.
 16. Blalock J.E. Proopiomelanocortin and the immune-neuroendocrine connection. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 885: 161–72.
 17. Charcot M. Myxedeme, cachexie pachydermiqueon etet cretin-oide. *Gaz. Hop. Paris*, 1881: 54, 73.
 18. Churilov L.P., Stroev Yu.I., Serdyuk I.Yu. et al. Autoimmune thyroiditis: Centennial jubilee of a social disease and its comorbidity. *Pathophysiology*, 2013; 21: 135–45.
 19. Covas M.I., Esquerda A., García-Rico A., Mahy N. Peripheral blood T-lymphocyte subsets in autoimmune thyroid disease. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 1992; 2(3): 131–5.
 20. Gru A.A., O'Malley D.P. Autoimmune and medication-induced lymphadenopathies. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2018; 35(1): 34–43.
 21. Hall R., Scanlon M. F. Hyperthyroidism: Clinical features and complications. *Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 8: 29.
 22. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (struma lymphomatosa). *Arch. Klin. Chir.*, 1912; 97: 219–48.
 23. Herbert V. Thyroid disease: disorders that cause hypothyroidism. *The blood*. In: Ingbar S. H., Braverman L. E., eds. *Werner's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.*, 5th edition. Lippincott Williams & Wilkins: N.Y. a.e. 1986: 878–84, 1162–8.
 24. Hrycek A. Functional characterization of peripheral blood neutrophils in patients with hyperthyroidism. *Folia Biologica (Praha)*. 1995; 41(2): 79–87.
 25. Hürthle K. Beiträge zur Kenntniss des Secretionsvorgangs in der Schilddrüse. *Archiv für die Gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere* 1894; 56: 1–4.
 26. Kidd A., Okita N., Row V.V., Volpé R. Immunologic aspects of Graves' and Hashimoto's diseases. *Metabolism*. 1980; 29(1): 80–99.
 27. Kleinstern G., Maurer M.J., Liebow M. et al. History of autoimmune conditions and lymphoma prognosis. *Blood Cancer J.* 2018; 8(8): 73.
 28. Li Q., Wang B., Mu K., Zhang J.A. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes — Cytokines circuits beyond the Th1/Th2 paradigm. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234(3): 2204–16.
 29. Lincoln S.R., Ke R.W., Kutteh W.H. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J. of Repro d. Med.* 1999; 44: 455–7.
 30. Marino F., Guasti L., Cosentino M. et al. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: Clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy. *Life Sciences*. 2006; 78(10): 1071–7.
 31. Nanba T., Watanabe M., Inoue N., Iwatani Y. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2009; 19(5): 495–501.
 32. Orbach H., Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2007; 6: 537–42.
 33. Pyzik A., Grywalska E., Matyjaszek-Matuszek B., Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *Immunol Res.* 2015; 2015: 979167. DOI: 10.1155/2015/979167.
 34. Stockinger B., Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19(3): 281–6. DOI:10.1016/j.coi.2007.04.005.
 35. Stroev Yu. I. Clinical experience of dispensary observation for ten thousand patients with Hashimoto's autoimmune thyroiditis: Some features of aetiology, manifestations, treatment and comorbidity. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*: 2019; 14(4): 343–6. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2019.422>.
 36. Tanaka T. Changes of peripheral mononuclear cell subpopulations in autoimmune thyroid diseases. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*. 1985; 61(7): 711–23.
 37. Trepanier L.A. Medical management of hyperthyroidism. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.* 2006; 21: 22–8.

38. Tsirikoni A., Rigopoulou E.I., Zachou K. et al. Bone marrow findings in patients with autoimmune liver diseases. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 23(2): 416–21. DOI: 10.1111/j.14401746.2008.05309.x.
39. Urbaniak S.J., Penhale W.J., Irvine W.J. Peripheral blood T and B lymphocytes in patients with thyrotoxicosis and Hashimoto's thyroiditis and in normal subjects. *Clin. Exp. Immunol.* 1974; 18(4): 449–59.
40. Vukovic R., Zeljkovic A., Bufan B. et al. Hashimoto Thyroiditis and Dyslipidemia in Childhood: A Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 868. DOI: 10.3389/fendo.2019.00868.
41. Zimmermann F.A., Neureiter D., Feichtinger R.G. et al. Deficiency of respiratory chain complex I in Hashimoto thyroiditis. *Mitochondrion*. 2016; 26: 1–6. DOI: 10.1016/j.mito.2015.11.002.

ВОЗДЕЙСТВИЕ РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ И РАЗВИТИЕ СКЛОННОСТИ К ЧРЕЗМЕРНОМУ УПОТРЕБЛЕНИЮ ВЫСОКОУГЛЕВОДНОЙ ПИЩИ У КРЫС

© Мария Евгеньевна Балакина¹, Елизавета Викторовна Дегтярева¹, Михаил Сергеевич Некрасов¹, Татьяна Викторовна Брус¹, Сарнг Саналович Пурвеев^{1, 2}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

Контактная информация: Сарнг Саналович Пурвеев — старший лаборант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: dr.purveev@gmail.com

Поступила: 08.04.2021

Одобрена: 10.06.2021

Принята к печати: 25.06.2021

Резюме: Перинатальный, особенно ранний постнатальный стресс может оказывать существенное влияние на физическое и психоэмоциональное состояние развивающегося организма и приводить к развитию зависимости. Стресс в раннем возрасте может вызывать тревогу, депрессию и снижение обучаемости во взрослом возрасте. Цель настоящего исследования — изучение влияния разных видов стресса в раннем возрасте на психоэмоциональное состояние, поведение, память и на развитие склонности к чрезмерному употреблению высокоуглеводной пищи у крыс. Исследование проводилось на потомстве крыс линии Wistar. Животные были поделены на 4 группы по 20–30 в каждой: 1-я — интактные крысята, 2-я — детеныши, отделяемые от матери на 180 минут, 3-я — отделяемые от матери на 30 минут, и 4-я группа — «неонатальный хэндлинг». Со 2-го по 12-й дни исследования крысята 2-й, 3-й и 4-й групп ежедневно подвергались воздействию соответствующего вида стресса. В возрасте 4 месяцев были проведены тесты «Открытое поле» и «Восьмирукавный радиальный лабиринт», «Вынужденное плавание» и «Тест двух бутылок». По результатам тестов «Открытое поле» и «Восьмирукавный радиальный лабиринт» наиболее гиперактивными, тревожными и наименее обучаемыми оказались крысы, отделяемые от матери на 180 минут. Крысы из группы «хэндлинг» имели более высокую исследовательскую активность, стрессоустойчивость и обучаемость, лучшую длительную память. По результатам теста «Вынужденное плавание» более «депрессивными» оказались крысы, отлучаемые на 30 минут. Выраженная углеводная зависимость наблюдалась у группы крыс с отлучением на 180 минут. В ходе тестов у отлучаемых на 30 минут крыс было замечено агрессивное поведение. Таким образом, стресс в раннем возрасте приводит к развитию долгосрочных последствий, таких как синдром гиперактивности, склонность к развитию депрессий, разного рода зависимостей. Это необходимо учитывать при разработке новых методов психотерапевтической и фармакологической коррекции.

Ключевые слова: поведение; стресс раннего периода жизни; переживание.

EFFECT OF EARLY POSTNATAL STRESS UPON PSYCHOEMOTIONAL STATE AND DEVELOPMENT OF EXCESSIVE CONSUMPTION OF HIGH-CARBOHYDRATE FOOD IN RATS

© Maria E. Balakina¹, Elizaveta V. Degtyareva¹, Mikhail S. Nekrasov¹, Tatyana V. Brus¹, Sarng S. Purveev^{1, 2}

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, str. Academician Pavlova, 12

Contact information: Sarng S. Purveev — senior laboratory assistant at the Department of Pathological Physiology with a course in immunopathology. E-mail: dr.purveev@gmail.com

Received: 08.04.2021

Revised: 10.06.2021

Accepted: 25.06.2021

Abstract: Perinatal, especially early postnatal stress can have a significant impact on the physical and psychoemotional state of the developing organism, and lead to the development of addiction. Stress at an early age can cause anxiety, depression, and reduced learning in adulthood. The aim of this study is to study the influence of different types of stress at an early age on the psychoemotional state, behavior, memory, and on the development of a tendency to excessive consumption of high-carbohydrate foods in rats. The study was conducted on the offspring of Wistar rats. The animals were divided into 4 groups of 20–30 in each: 1st — intact baby rats, 2nd — cubs separated from the mother for 180 minutes, 3rd — separated from the mother for 30 minutes, and 4th group «neonatal handling». From the second to the 12th day of the study, the rats of the 2nd, 3rd and 4th groups were exposed to the corresponding type of stress daily. At the age of 4 months, the tests «Open Field» and «Eight-arm radial maze», «Forced swimming» and «Two-bottle test» were performed. According to the results of the tests «Open Field» and «Eight-arm radial maze», the most hyperactive, anxious and least trainable rats were separated from their mother for 180 minutes. Rats from the «handling» group had higher research activity, stress resistance and learning ability, and better long-term memory. According to the results of the «Forced Swimming Test», the rats that were weaned for 30 minutes were more «depressed». Pronounced carbohydrate dependence was observed in a group of rats with weaning for 180 minutes. During the tests, aggressive behavior was observed in the rats weaned for 30 minutes. Thus, stress at an early age leads to the development of long-term consequences such as hyperactivity disorder, a tendency to develop depression and various addictions, this should be taken into account when developing new methods of psychotherapeutic and pharmacological correction.

Key words: behavior; perinatal stress; postnatal stress; overeating.

Под ранним постнатальным периодом понимают грудной период человека (от рождения до 1 года). Этот период очень важен для формирования индивидуума и здоровья на протяжении всей последующей жизни. Ранний постнатальный период — это критическое время для функционального развития головного мозга [40]. Термин «стресс» впервые использовал канадский физиолог Ганс Селье в 1936 году. Под стрессом Селье подразумевал «неспецифичный ответ организма на любое предъявленное ему требование» [30]. Человек сталкивается со стрессом ежедневно. Непродолжительный умеренный стресс, эустресс, является механизмом адаптации. Системы, активируемые стрессорными влияниями, направлены на сохранение гомеостаза. К сожалению, стресс не всегда имеет положительный исход. Явление разрушающего действия стресса, когда происходит срыв компенсаторных реакций, называется дистрессом. К дистрессу приводит продолжительное и сильное воздействие на организм. В своем развитии человек проходит определенные этапы, среди которых можно выделить критические периоды. В эти периоды влияние стресса особенно опасно [30, 39, 55].

Стресс в раннем возрасте ускоряет долгосрочные изменения функциональных свойств, лежащих в основе эмоционального восприятия, и, следовательно, может изменить реакцию на стресс в более позднем возрасте [7, 8, 21, 22, 28]. Исследование патофизиологических механизмов расстройств, связанных со стрессом раннего возраста, таких как депрессия, тревога, синдром гиперактивности, а также развития различного рода пристрастий и зависимостей и их взаимосвязь друг с другом, носит научно-практический характер.

Обнаружено, что перинатальный стресс, подобно депрессии, оказывает существенное влияние как на физическое, так и на эмоциональное состояние развивающегося организма и может привести к формированию зависимости. Стресс в раннем возрасте, например жестокое обращение, также может вызывать тревогу и депрессию уже во взрослом возрасте [40, 43, 45, 48, 51]. Исследователи изучали влияние жестокого обращения в раннем возрасте: сексуальное и физическое насилие, общий семейный и родительский стресс (бедность, частые переезды, госпитализации, массовая иммиграция), который приводит к повреждению структур в системе вознаграждения мозга, вследствие чего может развиться зависимость [6, 15, 23, 40, 50]. По данным исследований, ранний стресс затрудняет лечение от наркозависимости [53, 54]. Нейробиологические последствия раннего постнатального стресса также связаны с такими заболеваниями, как сахарный диабет 2-го типа, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания [37, 41, 42, 52]. Стресс в ранний постнатальный период может вызвать множество причин — от критических до незначительных. Психическое здоровье во взрослом возрасте во многом обусловлено факторами, воздействующими в раннем постнатальном периоде. Неполноценность семьи, дефицит внимания, ссоры в семье, стресс матери, недостаточное или избыточное питание, неблагополучие в семье, нарушенная экологическая обстановка и многое другое негативно влияет на развитие ребенка [3, 22, 25, 26]. Послеродовая депрессия матери — очень распространенное явление в современном мире. По данным Всемирной организации здравоохранения она встречается у каждой шестой молодой матери. Послеродовая депрессия может быть связана с нарушениями сна ребенка, неадекватным грудным вскармливанием [38].

У крыс ранним постнатальным периодом считается время от рождения до 21-го дня жизни. Моделирование раннего постнатального стресса (РПС) на животных широко используется: модели стресса позволяют оценить влияние РПС на последующую работу взрослого организма, на физическое и психическое развитие детей [22]. При анализе литературы по психофизиологическим последствиям стресса мы столкнулись с проблемой невозможности сравнения результатов исследований. Данная проблема возникла из-за использования исследователями разных моделей раннего постнатального стресса. Даже одна модель может иметь множество разновидностей, что усложняет выбор оптимальной модели стрессирования.

Существуют разнообразные модели с депривацией отношений мать–детеныш и без депривации. Модели с депривацией отношений мать–детеныш (с отлучением от матери) делятся на острый стресс (лишение матери на 24 часа и более) и хронический (нарушение гнездования с изменением материнской заботы; ежедневное отлучение от матери на 1–3 часа и более; низкая материнская забота; раннее отлучение от матери; жестокое обращение с детенышами). Лишение матери на 24 часа является опасным методом, так как детеныши могут погибнуть от гипотермии или голода [4, 14, 22, 32, 35, 36].

Более распространенным методом моделирования раннего постнатального стресса является ежедневное отлучение от матери на различные промежутки времени от 15 до 180 минут со второго постнатального дня, но также используются и другие временные рамки [5, 10, 20]. Отлучение от матери на 15–30 минут является физиологичным, так как в природе мать ухаживает за добычей на это время [19]. Самки с низкой материнской заботой могут ухаживать и на более длительное время. В связи с этим чаще всего используется модель отлучения от матери на 180 минут.

К моделям без депривации отношений мать–детеныш относятся: экспозиция запаха хищника (психологический стресс), низкая социальная активность (изоляция животных), фармакологические модели (наиболее изученные модели с введением глюкокортикостероидов и липополисахарида) [22, 31, 49].

В англоязычной литературе встречается модель «хэнд-линга», при которой снижается стресс-ответ, тревожность и эмоциональная реактивность животных [11].

Еще в XX веке Селье установил ряд однотипных изменений при стрессе у лабораторных животных: гипертрофию надпочечников, инволюцию тимуса и лимфатических узлов, возникновение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Важным патофизиологическим аспектом стресса является активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и симпатoadреналовой системы через рецепторы периферической нервной системы. Кортикотропные клетки передней доли гипофиза и меланотропные клетки средней доли гипофиза синтезируют прогормон — проопиомеланокортин, при расщеплении которого образуются адренкортикотропный гормон (АКТГ) и β -эндорфин.

АКТГ стимулирует выделение глюкокортикоидов (ГК), в частности кортизола и кортикостерона (основной глюкокортикоид у крыс). β -эндорфин, наряду с другими опиоидными пептидами опиоидергической стресс-лимитирующей системы, обеспечивает ограничение повреждающего действия стресс-реализующей системы. Наряду с ГК и катехоламинами (КА) при стрессорном влиянии выделяются соматотропный гормон (СТГ), усиливающий анаболические процессы в тканях, T_3 и T_4 , ускоряющие основной обмен. Важно отметить перmissive действие глюкокортикоидов на катехоламины, выделяющиеся моментально в ответ на стресс. Будучи липофильным гормоном, кортизол легко проникает в клетки-мишени и связывается с рецепторным белком, в комплексе с которым активирует транскрипцию отдельных участков ДНК. Многие эффекты кортизола уже давно известны: увеличивает ЧСС, кровяное давление, снижает потребление глюкозы клетками (контринсулярное действие), повышает уровень свободных жирных кислот и триглицеридов в плазме, оказывает мощный противовоспалительный эффект за счет активации синтеза липокортина-1 и многое другое. Тем не менее исследователи продолжают открывать новые влияния кортизола. Так, ученые из Центра химии ощущений Монелля (Monell Chemical Senses Center) обнаружили снижение экспрессии гена *Tas1R3* при чрезмерном действии ГК, что, предположительно, приводит к снижению чувствительности к сладкому вкусу при стрессе [33, 34, 46, 47]. При этом человек все больше потребляет сладкое, от чего у него возникает углеводная зависимость, которая является одной из предпосылок сахарного диабета 2-го типа (СД2). За последние 10 лет СД2 вышел на 7-ю позицию в рейтинге причин смерти в мире. Долгое время считалось, что СД2 болеют в основном взрослые, но в последнее время эту патологию начали все чаще выявлять в педиатрической практике. Интересно и то, что механизм развития углеводной зависимости нейрхимически идентичен механизму развития как алкогольной, так и наркотической зависимости, что требует детального изучения в будущем.

Углеводная зависимость также приводит к ожирению. Вопрос прогрессирования ожирения при стрессе, «заедания проблем» в современном мире стоит остро. По данным на 2019 год Всероссийского центра изучения общественного мнения, 8% россиян постоянно пребывают в стрессе. В 2019 году были опубликованы данные о потенциально перспективном методе лечения ожирения и психических расстройств, связанных со стрессом, путем блокирования белка FKBP51, который связывается с рецепторами кортизола в гипоталамусе и нарушает регуляцию по принципу отрицательной обратной связи [44].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние разных моделей стресса раннего возраста на психоэмоциональное поведение, память и развитие чрезмерного употребления высокоуглеводной пищи у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили в соответствии с международными европейскими биоэтическими стандартами (86/609-ЕЕС) и российскими этическими стандартами по содержанию и обращению с лабораторными животными. Для исследования были получены 10 беременных крыс линии Wistar, которые прошли двухнедельный карантин. Животные имели индивидуальные клетки и достаточное количество подстилки для гнездования, не были ограничены в еде и воде, что исключало возможность перинатального стрессирования. Непосредственно в эксперименте участвовали 104 детеныша.

Были использованы две модели раннего постнатального стресса: отлучение от матери и «хэндлинг». Со 2-го по 12-й дни постнатального периода ежедневно с интервалом в 24 часа крысята подвергались стрессированию. Эксперимент проводился в вечернее время в связи с повышением активности крыс. Животные были поделены на 4 группы: 1-я — интактные крысята ($n = 26$); 2-я — детеныши, отделяемые от матери на 180 минут ($n = 31$); 3-я — отделяемые от матери на 30 мин ($n = 21$) и 4-я группа «неонатальный хэндлинг» ($n = 26$).

Крысята из группы «хэндлинг» по 15 минут находились в руках по одному, не соприкасаясь друг с другом, после чего возвращались к матери [9]. При отлучении от матери крысята также были изолированы друг от друга. Зрительный контакт с матерью был исключен. В ходе первого этапа эксперимента смертность составила 11,5%.

В возрасте 28 дней по 10 самцов из каждой группы были отсажены от матери для проведения поведенческих тестов. В возрасте 4–5 месяцев были проведены тесты «Открытое поле», «Восьмирукавный радиальный лабиринт», «Вынужденное плавание» и «Тест двух бутылок» [17, 24, 27].

С помощью теста «Открытое поле» оценивают поведение грызунов в новых условиях. Тест позволяет определить отклонения в моторной сфере (тремор, шаткость походки), уровень эмоционально-поведенческой реактивности (наличие реакций замирания, актов груминга, дефекаций и уринаций) и ориентировочно-исследовательской активности (т.е. горизонтальная, вертикальная двигательная активность и обследование отверстий). С помощью данного теста можно выявить депрессивность и тревожность животного [1, 10]. Оценка результатов проводится по критериям объективно и отражается количественно. Установка «открытое поле» состояла из круглой арены диаметром 97 см с расчерченным на квадраты полом, в нем отверстия — «норки». Животное помещали в центр поля и наблюдали за ним в течение 4 минут, при оценке результатов учитывалось значение за каждую минуту и высчитывалось среднее арифметическое. Оценивались следующие показатели: горизонтальная (ГДА) и вертикальная (ВДА) двигательные активности, уринации (У), дефекации (Д), груминг (Г), замирания (З) и исследование отверстий (ИО). ГДА оценивалась по переходу животного из одного квадрата в другой всеми лапами. ВДА учитывалась при подъеме на две

задние лапы или опору на стенку. Уровень уринации и дефекации считается индексом «эмоциональности» животного. Груминг бывает короткий — это быстрые круговые движения лап вокруг носа, и длительный — умывание области глаз, заведение лап за уши и переход на умывание всей головы, лап, боков, туловища и хвоста. Замиранием мы считали обездвиживание животного на срок более 5 секунд. Обследование отверстий представляет собой обнюхивание краев отверстий или засовывание головы внутрь отверстий «по глаза» [24, 29].

В тесте «Восьмирукавный радиальный лабиринт» оценивались длительная пространственная память и способность к обучению [13, 27]. Каждый рукав лабиринта имел две дверки, отделяющие центр, рукав и сахар для пищевого подкрепления на конце. Тестирование проводилось 2 раза в день с перерывом в 60 минут 6 дней подряд с перерывом на 5-й день тестирования. Так оценивалась долговременная память.

Само тестирование состоит из нескольких этапов.

1-й этап — привыкание — крыса исследует весь лабиринт в течение 5 минут с доступом к сахару с последующим закрытием всех дверей на 30 секунд, так повторяется 3 раза.

2-й этап — тест, состоящий из 5-минутной тренировки с закрытием четырех центральных дверей и 5-минутного тестирования с закрытием четырех конечных дверей тех рукавов, которые были изучены крысой в период тренировки.

3-й этап — повторение 2-го этапа через 60 минут [13].

Оценка проводилась по формуле:

Средний балл памяти = $(\text{Количество корректных входов} - \text{Количество некорректных входов}) / (\text{Количество корректных входов} + \text{Количество некорректных входов})$,

где корректный вход — это однократный выбор каждого рукава без повторных заходов, а некорректный вход — повторное посещение рукава. Посещением рукава считался заход минимум на 1/3 рукава. Сравнивались средние значения по группам [13].

«Тест двух бутылок» отражает чувствительность рецепторов T1R1 + T1R3 животных к сладкому вкусу. По результатам теста можно спрогнозировать вероятность развития углеводной зависимости. В возрасте 6 недель крысам каждой группы в течение суток был предоставлен выбор: пить воду или 20% раствор сахарозы. Оценка результатов производилась по формуле: $N = V_1/V_2 \times 100\%$, где V_1 — раствор сахарозы; V_2 — объем выпитой за сутки жидкости; N — процентное отношение выпитого раствора сахарозы к общему объему потребленной жидкости.

С помощью теста «Вынужденное плавание» можно оценить депрессивность крыс. Установка представляет собой стеклянный цилиндр высотой 46 см и диаметром 21 см. Цилиндр заполнялся водой на 3/4 так, чтобы крыса не касалась хвостом дна. В ходе эксперимента оценивалось время иммобильности (пассивного плавания) за 10 минут, что отражало выраженность депрессивного состояния. При оценке результатов сравнивалось среднее время по группе [24, 27].

Статистический анализ полученных результатов проводился при уровне статистической значимости $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования получены следующие результаты: двигательная активность и исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле» (табл. 1) — в группе «Отлучение на 30 минут» увеличен показатель вертикальной двигательной активности (рис. 1). Полученные данные указывают на активную поисковую составляющую поведения животных. Обнаружено, что у отлученных на 180 минут крыс отмечается высокий показатель горизонтальной двигательной активности с почти двукратным уменьшением вертикальной активности, что может указывать на двигательно-гиперактивный тип поведения (рис. 2). Увеличение показателя двигательной актив-

Таблица 1

Двигательное и исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле»

Показатель теста	Группы животных			
	интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Вертикальная двигательная активность, штук	15,3 ± 3,4	19,1 ± 4,8	23,5 ± 3,1	13,7 ± 1,6
Горизонтальная двигательная активность, штук	17,6 ± 1,58	18,35 ± 2,34	19,23 ± 2,6	28,1 ± 4,54
Исследование отверстий, штук	1,9	3	1	0,7

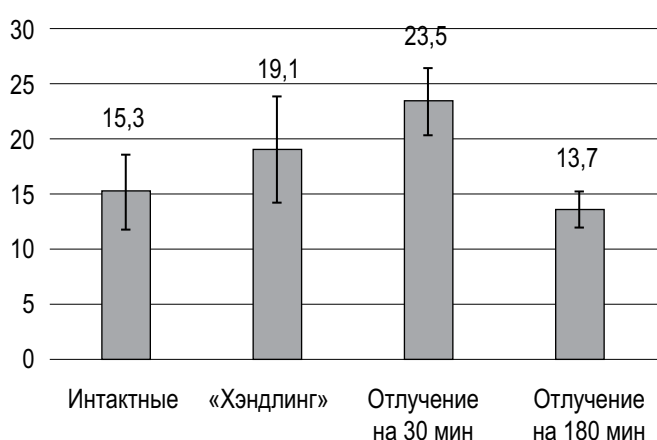


Рис. 1. Изменения вертикальной двигательной активности (количество вертикальных стоек, штук) у крыс с разными видами стресса раннего возраста при уровне статистической значимости ($p = 0,05$)

ности можно расценивать как признак повышения стрессированности животных и страха [13].

В таблице 2 представлены данные об эмоциональном поведении крыс в тесте «Открытое поле». Показатели груминга и замирания наибольшие у отлученных на 180 минут, что указывает на их тревожность и сходится с мнением авторов [18, 21]. У этой группы также наблюдалось двукратное увеличение количества замираний и снижение количества дефекаций. Полученные результаты могут указывать на сниженную эмоциональность животных. В сравнении с ними группа «хэндлинг» оказалась вовсе без проявлений тревожности, хотя в работе В.С. Геворкян (2017) были получены противоположные данные [10]. Стресс-реактивность у этой группы повышается, как и у В.С. Геворкян [10]. Группа «хэндлинг» показала самые высокие результаты дефекаций и уринаций, что является индексом эмоциональности животных [2].

Тест «Восьмирукавный радиальный лабиринт» считается эффективным и достоверным методом оценки пространственной



Рис. 2. Изменения горизонтальной двигательной активности (количество горизонтальных стоек, штук) у крыс с разными видами стресса раннего возраста при уровне статистической значимости ($p = 0,05$)

Таблица 2

Эмоциональное поведение крыс в тесте «Открытое поле»

Показатель теста	Группы животных			
	интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Уринации, штук	1	1,5	0,3	0,4
Дефекации, штук	2	5	0,5	0,4
Груминг, частота	2	4,5	6	9
Замиранья, частота	1	0	0,5	2,5

памяти лабораторных животных [16]. Согласно полученным результатам, на второй день тестирования у интактных и отлученных от матери на 180 минут крыс средний балл памяти уменьшился, что соответствует ранее полученным результатам [12]. В дальнейшем средний балл памяти уменьшался в группах отлучения, что может свидетельствовать о негативном влиянии РПС на формирование центров памяти (табл. 3). На прежнем уровне к 6-му дню исследования вернулся средний балл памяти интактных крыс, а в группе «хэндлинг» результаты улучшились, что говорит о положительном влиянии «хэндлинга» в ранний постнатальный период на память. В дальнейшем мы планируем осуществить поиск методов оптимизации данного теста с целью уменьшения затрат времени на проведение эксперимента и автоматизации.

Отлучаемые от матери на 180 минут крысята показали самый высокий результат: N=90%. Значительно меньший результат показали крысы, отлучаемые на 30 минут: N=75% (табл. 4). Такая разница может быть обусловлена физиологичностью отлучения от матери на 30 минут с целью поиска пищи в естественных условиях. Доля раствора сахарозы в группе «хэндлинга» составила 60% от выпитой жидкости, что близко к результату интактной группы: N=55%. В предшествующих работах замечено более длительное сохранение стресс-индуцированного уровня глюкокортикоидов после стресса [10]. В другом исследовании доказано влияние ГК на снижение чувствительности к сладкому вкусу, что приводит к углеводной зависимости [44]. Группа крыс, отлученных на 180 минут, более зависима от сладкого в связи с более длительным и сильным стрессом.

По результатам теста «Вынужденное плавание» дольше всего в состоянии иммобильности провели крысы, отлученные на 30 минут, что отражает их депрессивное состояние (табл. 5). Мы заметили также агрессивное поведение этой группы во время проведения тестов. В работе М.А. Смотровой и соавт. развивалась депрессия у отлученных на 180 минут животных [29]. Однако в нашем случае у отлученных на 180 минут крыс депрессия не наблюдалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стресс в раннем постнатальном периоде (отлучение крысят от матери со 2-го по 12-й дни постнатального периода ежедневно с интервалом 24 часа на 180 минут) может приводить к появлению гиперактивности, характеризующейся усиленной двигательной активностью, снижением исследовательской активности, эмоциональности и способности к обучению. У этих животных также повышается риск возникновения углеводной зависимости. Депрессия со вспышками агрессии может быть воспроизведена у крыс отлучением от матери на 30 минут в ранний постнатальный период. В экспериментальной группе «хэндлинг» наблюдалось улучшение обучаемости и повышение эмоциональности.

Таким образом, стресс в раннем возрасте приводит к развитию долгосрочных последствий, таких как синдром гиперактивности, склонность к развитию депрессий, разного рода зависимостей. Это необходимо учитывать при разработке новых методов психотерапевтической и фармакологической коррекции.

Таблица 3

Результаты теста «Восьмирукавный радиальный лабиринт»

Показатель теста	День тестирования	Группы животных			
		интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Средний балл памяти	1	0,085	-0,335	0,305	0,75
	2	-0,64	-0,165	0,4	-0,29
	3	-0,8	0	-0,07	-0,3
	4	-0,185	-0,3	0,1	-0,56
	6	-0,035	0,185	-0,115	-0,31

Таблица 4

Результаты «Теста двух бутылок»

Показатель теста	Группы животных			
	интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Выпитый раствор сахарозы от общего объема потребленной за сутки жидкости, %	55	60	75	90

Таблица 5

Результаты теста «Вынужденное плавание»

Показатель теста	Группы животных			
	интактные	«хэндлинг»	отлучение на 30 минут	отлучение на 180 минут
Время иммобильности, с	53	190	540	425



ЛИТЕРАТУРА

1. Белозерцева И.В., Драволлина О.А., Кривов В.О. и др. Экспериментальное моделирование послеоперационных когнитивных расстройств у крыс. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016; 13(5): 37–49.
2. Бонь Е.И., Максимович Н.Е. Методы оценки неврологических нарушений в эксперименте. Вестник ВГМУ. 2018; 4.
3. Брус Т.В., Пахомова М.А., Васильев А.Г. Коррекция печеночной дисфункции на модели обширного глубокого ожога. Педиатр. 2017; 8(2): 62–7.
4. Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Беляева И.В. и др. Влияние сочетанного действия пренатального метаболического синдрома и применения различных доз глюкокортикоидов при беременности на потомство (экспериментальное исследование). Детская медицина Северо-Запада. 2020; 8(1): 66–7.
5. Буткевич И.П. Особенности влияния стресса в перинатальный период развития на адаптивное поведение и пренатальное действие антидепрессантов у крыс подросткового возраста. Медицина: теория и практика. 2019; 4: 114–5.
6. Буткевич И.П., Шимараева Т.Н., Михайленко В.А. Пренатальные влияния бупропиона и стресса на поведенческие реакции у разнополых крысят в период онтогенеза с пониженным уровнем мозгового серотонина. Педиатр. 2014; 5(1): 90–96. DOI: 10.17816/PED5190–96.
7. Бычков Е.Р., Карпова И.В., Крюков А.С. и др. Обмен моноаминов в прилежащем ядре и стриатуме при активации положительных и отрицательных эмоциогенных зон латерального гипоталамуса у крыс. Наркология. 2020; 19(5): 38–43.
8. Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Ефимов Н.С. и др. Особенности вовлечения дофаминергической и серотонинергической систем мозга в положительные и отрицательные эмоциональные состояния у крыс. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2020; 18(2): 123–30.
9. Гарданова Ж.Р. Особенности влияния психоэмоционального стресса во время беременности на формирование пищевого поведения у ребенка. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(1): 24–8.
10. Геворкян В.С. Исследование воздействия одних и тех же стресс-факторов на поведение крыс разных видов и линий. Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. 2017; 15(1).
11. Гербек Ю.Э. Влияние неонатального хэндлинга на поведение и стресс-ответ у крыс, селекционируемых по реакции на человека. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016; 20(2): 145–54.
12. Голибродо В.А., Перепелкина О.В., Лильп И.Г., Полетаева И.И. Поведение мышей, селектированных на когнитивный признак, в тесте на гипонеофагию. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2014; 64(6): 639.
13. Горина Я.В. Восьмирукавный радиальный лабиринт как инструмент для оценки пространственного обучения и памяти у мышей. Сибирское медицинское образование. 2016; 5: 46–51.
14. Гостюхина А.А., Самошина Т.А., Светлик М.В. и др. Поведенческая активность крыс в «открытом поле» после световой или темновой деприваций и физического переутомления. Бюллетень сибирской медицины. 2016; 15(3): 16–23.
15. Захарова Л.А. Перинатальный стресс в программировании мозга и патогенезе психоневрологических заболеваний. Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2015; 1: 17.
16. Иноземцев А.Н. Анализ природы следа памяти в условиях реакции пассивного избегания. Вестник Московского университета. 2013; 1: 3–7.
17. Иптышев А.М., Горина Я.В., Лопатина О.Л. Сравнение тестов «Восьмирукавный радиальный лабиринт» и «Водный лабиринт Морриса» при оценке пространственной памяти у экспериментальных животных в ходе нейроповеденческого тестирования. Фундаментальная и клиническая медицина. 2017; 2(2): 62–9.
18. Исенгулова А.А. Особенности динамики соматического развития и формирования поведенческих актов у крысят линии Вистар при периодическом длительном удалении из гнезда в период молочного вскармливания. Журнал высшей нервной деятельности. 2009; 59(5): 610–5.
19. Калуев А.В. Анализ груминга в нейробиологических исследованиях: нейрогенетика, нейрофармакология и экспериментальные модели стресса. Нейронауки. 2006; 4: 14–8.
20. Калуев А.В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза. Нейронауки. 2006; 1: 46–56.
21. Кудряшова И.В., Степанчиков М.Ю., Гуляева Н.В. Неонатальный провоспалительный стресс и созревание межклеточной коммуникации в гиппокампе. Журнал высшей нервной деятельности. 2019; 69(6): 680–99.
22. Малиновская Н.А. Стресс раннего периода жизни: последствия для развития головного мозга. Журнал высшей нервной деятельности. 2016; 6(6): 643–68.
23. Меркулов В.М., Климова Н.В., Меркулова Т.И. Глюкокортикоидный рецептор: транслокация из цитоплазмы в ядра, хроматин и внутриядерные шаперонные циклы. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015; 19 (3): 255.
24. Методика и методология физиологического эксперимента. Материалы для спецкурса. Учеб.-метод. пособие для студентов кафедры физиологии человека и животных биологического факультета БГУ. 2007; 70.
25. Морозова Е.А., Мадякина А.А. Современные представления о происхождении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью — психиатрия или неврология? Русский журнал детской неврологии. 2011; 6(3): 3–8.
26. Пизова Н.В. Что такое синдром дефицита внимания и гиперактивности? Медицинский Совет. 2013; 1–1: 60–4.
27. Пюрвеев С.С., Балакина М.Е., Дегтярева Е.В. Методы оценки влияния перинатального стресса на когнитивные способности и тревожность. Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. 2020; 3(1): 379.
28. Пюрвеев С.С., Беляева И.В., Брус Т.В. и др. Влияние сочетанного действия больших доз глюкокортикоидов и пренатальной патологии беременности на потомство. Детская медицина Северо-Запада. 2020; 8(1): 301–2.
29. Самотруева М.А., Теплый Д.Л., Тюренков И.Н. Экспериментальные модели поведения. Естественные науки. 2009; 2 (27): 140–52.

30. Селье Г. Стресс без дистресса. Пер. с англ. под общ. ред. Е.М. Крепса. М.: Прогресс; 1979.
31. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Биохимический профиль крыс с неалкогольной жировой болезнью печени различной степени тяжести и его коррекция препаратом Ремаксол. *Педиатр.* 2017; 8(4): 78–85.
32. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Динамика показателей красной крови у крыс с неалкогольной жировой болезнью печени и возможности ее коррекции. *Клиническая патофизиология.* 2017; 23(3): 66–72.
33. Трашков А.П., Брус Т.В., Васильев А.Г. и др. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени у крыс и методы ее коррекции. *Российские биомедицинские исследования.* 2017; 2(4): 11–7.
34. Шевченко Ю.Л., Новиков В.С., Шанин В.Ю. и др. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Санкт-Петербург. 2000; 384 с.
35. Язуина Н.А., Комлева Ю.К., Салмина А.Б. и др. Современные экспериментальные модели депрессии. *Биомедицина.* 2013; 1.
36. Cook N., Ayers S., Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J Affect Disord.* 2018; 225: 18–31.
37. Danese A., J Lewis S. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma? *Neuropsychopharmacology.* 2017; 42(1): 99–114.
38. Garthus-Niegel S., Horsch A., Bickle Graz M. et al. The prospective relationship between postpartum PTSD and child sleep: A 2-year follow-up study. *J Affect Disord.* 2018; 241: 71–9. DOI: 10.1016/j.jad.2018.07.067. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30098473.
39. Geller P.A., Stasko E.C. Effect of Previous Posttraumatic Stress in the Perinatal Period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2017; 46(6): 912–22.
40. Guo J. et al. Depression among migrant and left-behind children in china in relation to the quality of parent-child and teacher-child relationships. *PLoS ONE.* 2015;10:e0145606. DOI: 10.1371/journal.pone.0145606.
41. Harrison E.L., Baune B.T. Modulation of early stress-induced neurobiological changes: a review of behavioural and pharmacological interventions in animal models. *Transl. Psychiatry.* 2014; 4: 1–18.
42. Häusel A.S., Balsevich G., Gassen N.C., Schmidt M.V. Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders. *Mol Metab.* 2019; 29: 170–81.
43. Holubová A., Lukášková I., Tomášová N. et al. Early Postnatal Stress Impairs Cognitive Functions of Male Rats Persisting Until Adulthood. *Front Behav Neurosci.* 2018; 12: 176.
44. Hahle A., Merz S., Meyners C., Hausch F. The Many Faces of FKBP51. *Biomolecules.* 2019; 9(1): 35.
45. Jawahar M.C., Murgatroyd C., Harrison E.L., Baune B.T. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin Epigenetics.* 2015; 7: 122.
46. Lee A.A., Owyang C. Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. *Nutrients.* 2017; 9(7): 653.
47. Rockwell Parker M., Dianna Feng, Brianna Chamuris, Robert F. Margolskee Expression and nuclear translocation of glucocorticoid receptors in type 2 taste receptor cells. *Neuroscience Letters.* 2014; 571: 72–7.
48. Posner J., Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet.* 2020; 395(1022): 450–62.
49. Sadeghimahalli F., Zardoos H., Golchoobian R. Early postnatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and reduced insulin sensitivity in adult rats. *Endocr Regul.* 2019; 53(4): 213–20.
50. Spratt E.G. et al. The effects of early neglect on cognitive, language, and behavioral functioning in childhood. *Psychology (Irvine)* 2012; 3: 175–82. DOI: 10.4236/psych.2012.32026.
51. Teissier A., Le Magueresse C., Olusakin J. et al. Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2020; 25(6): 1159–74.
52. Tselikman V., Dremencov E., Tselikman O. et al. Role of glucocorticoid- and monoamine-metabolizing enzymes in stress-related psychopathological processes. *Stress.* 2020; 23(1): 1–12. DOI: 10.1080/10253890.2019.1641080. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31322459.
53. Vannan A., Powell G.L., Scott S.N., Pagni B.A., Neisewander J.L. Animal models of the impact of social stress on cocaine use disorders. *Int. Rev. Neurobiol.* 2018; 140: 131–69. DOI: 10.1016/bs.irn.2018.07.005.
54. White A.M. et al. Predictors of relapse during treatment and treatment completion among marijuana-dependent adolescents in an intensive outpatient substance abuse program. *Subst. Abuse.* 2004; 25: 53–9. DOI: 10.1300/J465v25n01_08.
55. Yildiz P.D., Ayers S., Phillips L. The prevalence of posttraumatic stress disorder in pregnancy and after birth: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017; 208: 634–45.

REFERENCES

1. Belozertseva I.V., Dravolina O.A., Krivov V.O. i dr. Eksperimental'noye modelirovaniye posleoperatsionnykh kognitivnykh rasstroystv u krys. [Experimental modeling of postoperative cognitive disorders in rats]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2016; 13(5): 37–49. (in Russian)
2. Bon' Ye.I., Maksimovich N.Ye. Metody otsenki nevrologicheskikh narusheniy v eksperimente. [Experimental methods for evaluating neurological disorders]. *Vestnik VGMU.* 2018; 4. (in Russian)
3. Brus T.V., Pakhomova M.A., Vasil'yev A.G. Korrektsiya pechenochnoy disfunktsii na modeli obshirnogo glubokogo ozhoga [Correction of hepatic dysfunction in the extensive deep burn model]. *Pediatr.* 2017; 8(2): 62–7. (in Russian)
4. Brus T.V., Pyurveyev S.S., Belyayeva I.V. i dr. Vliyaniye sochetannogo deystviya prenatal'nogo metabolicheskogo sindroma i primeneniya razlichnykh doz glyukokortikoidov pri beremennosti na potomstvo (eksperimental'noye issledovaniye) [Influence of the combined action of prenatal metabolic syndrome and the use of various doses of glucocorticoids during pregnancy on offspring (experimental study)]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada.* 2020; 8(1): 66–7. (in Russian)
5. Butkevich I.P. Osobennosti vliyaniya stressa v perinatal'nyy period razvitiya na adaptivnoye povedeniye i prenatal'noye deystviye



- antidepressantov u kryz adolestsentnogo vozrasta [Features of the influence of stress during the perinatal period of development on adaptive behavior and prenatal action of antidepressants in adolescent rats]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2019; 4: 114–5. (in Russian)
6. Butkevich I.P., Shimaraeva T.N., Mihajlenko V.A. Prenatal'nye vliyaniya buspirona i stressa na povedencheskie reakcii u raznopolnykh krysyat v period ontogeneza s ponizhennym urovnem mozgovogo serotonina [Prenatal effects of buspirone and stress on behavioral responses in heterosexual rat pups during ontogenesis with a reduced level of brain serotonin]. *Pediatr.* 2014; 5(1): 90–96. DOI: 10.17816/PED5190–96 (in Russian)
 7. Bychkov Ye.R., Karpova I.V., Kryukov A.S. i dr. Obmen monoaminov v prilozhashchem yadre i striatume pri aktivatsii polozhitel'nykh i otritsatel'nykh emotsiogennykh zon lateral'nogo gipotalamusa u kryz. [Exchange of monoamines in the nucleus accumbens and striatum upon activation of positive and negative emotiogenic zones of the lateral hypothalamus in rats]. *Narkologiya*. 2020; 19(5): 38–43. (in Russian)
 8. Bychkov Ye.R., Lebedev A.A., Yefimov N.S. i dr. Osobennosti вовлечениya dofaminergicheskoy i serotoninergicheskoy sistem mozga v polozhitel'nyye i otritsatel'nyye emotsional'nyye sostoyaniya u kryz. [Features of the involvement of the dopaminergic and serotonergic systems of the brain in positive and negative emotional states in rats]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2020; 18(2): 123–30. (in Russian)
 9. Gardanova ZH.R. Osobennosti vliyaniya psikoemotsional'nogo stressa vo vremena beremennosti na formirovaniye pishchevogo povedeniya u rebenka [Features of the influence of psychoemotional stress during pregnancy on the formation of eating behavior in a child]. *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2016; 3(1): 24–8. (in Russian)
 10. Gevorkyan V.S. Issledovaniye vozdeystviya odnikh i tekh zhe stress-faktorov na povedeniye kryz raznykh vidov i liniy. [Study of the effect of the same stress factors on the behavior of rats of different species and strains]. *Elektronnoye nauchnoye izdaniye Al'manakh Prostranstvo i Vremya*. 2017; 15(1). (in Russian)
 11. Gerbek Yu.E. Vliyaniye neonatal'nogo khendlinga na povedeniye i stress-otvet u kryz, selektsioniruyemykh po reaktivnosti na cheloveka [Influence of neonatal handling on behavior and stress response in rats selected for response to humans]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2016; 20(2): 145–54. (in Russian)
 12. Golibrodov V.A., Perepelkina O.V., Lil'p I.G., Poletayeva I.I. Povedeniye myshey, selektirovannykh na kognitivnyy priznak, v teste na giponeofagiyu [Behavior of mice selected for a cognitive trait in the hyponeophagia test]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova*. 2014; 64(6): 639. (in Russian)
 13. Gorina Ya.V. Vos'mirukavnyy radial'nyy labirint kak instrument dlya otsenki prostranstvennogo obucheniya i pamyati u myshey. [Eight-arm radial maze as a tool for assessing spatial learning and memory in mice]. *Sibirskoye meditsinskoye obrazovaniye* 2016; 5: 46–51. (in Russian)
 14. Gostyukhina A.A., Chamoshchina T.A., Svetlik M.V. i dr. Povedencheskaya aktivnost' kryz v «otkrytom pole» posle svetovoy ili temnovoy deprivatsiy i fizicheskogo pereutomleniya [Behavioral activity of rats in the «open field» after light or dark deprivation and physical fatigue]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2016; 15(3): 16–23. (in Russian)
 15. Zakharova L.A. Perinatal'nyy stress v programmirovaniy mozga i patogeneze psikhonevrologicheskikh zabolevaniy [Perinatal stress in brain programming and the pathogenesis of neuropsychiatric diseases]. *Izvestiya rossiyskoy akademii nauk. Seriya biologicheskaya*. 2015; 1: 17. (in Russian)
 16. Inozemtsev A.N. Analiz prirody sleda pamyati v usloviyakh reaktivnosti passivnogo izbeganiya [Analysis of the nature of the memory trace under conditions of the passive avoidance reaction]. *Vestnik Moskovskogo universiteta*. 2013; 1: 3–7. (in Russian)
 17. Iptyshev A.M., Gorina Ya.V., Lopatina O.L. Sravneniye testov «Vos'mirukavnyy radial'nyy labirint» i «Vodnyy labirint Morrisa» pri otsenke prostranstvennoy pamyati u eksperimental'nykh zhiivotnykh v khode neyropovedencheskogo testirovaniya [Comparison of the «Eight-arm radial maze» and «Morris water maze» tests in the assessment of spatial memory in experimental animals during neurobehavioral testing]. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2017; 2(2): 62–9. (in Russian)
 18. Isengulova A.A. Osobennosti dinamiki somatecheskogo razvitiya i formirovaniya povedencheskikh aktov u krysyat linii vistar pri periodicheskom dlitel'nom udaleni iz gnezda v period molochnogo vskarmlivaniya [Features of the dynamics of somatic development and the formation of behavioral acts in Wistar rat pups with periodic long-term removal from the nest during milk feeding]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2009; 59(5): 610–5. (in Russian)
 19. Kaluyev A.V. Analiz gruminga v neyrobiologicheskikh issledovaniyakh: neyrogenetika, neyrofarmakologiya i eksperimental'nyye modeli stressa [Analysis of grooming in neurobiological research: neurogenetics, neuropharmacology and experimental stress models]. *Neyronauki*. 2006; 4: 14–8. (in Russian)
 20. Kaluyev A.V. Printsipy eksperimental'nogo modelirovaniya trevozhno-depressivnogo patogeneza [Principles of experimental modeling of anxiety-depressive pathogenesis]. *Neyronauki*. 2006; 1: 46–56. (in Russian)
 21. Kudryashova I.V., Stepanichev M.Yu., Gulyayeva N.V. Neonatal'nyy provospalitel'nyy stress i sozrevaniye mezhkletchnoy kommunikatsii v gippokampe. [Neonatal pro-inflammatory stress and the maturation of intercellular communication in the hippocampus]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2019; 69(6): 680–99. (in Russian)
 22. Malinovskaya N.A. Stress rannego perioda zhizni: posledstviya dlya razvitiya golovnogogo mozga [Early life stress: implications for brain development]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti*. 2016; 6(6): 643–68. (in Russian)
 23. Merkulov V.M., Klimova N.V., Merkulova T.I. Glyukokortikoidnyy retseptor: translokatsiya iz tsitoplazmy v yadra, khromatin i vnuriyadernyye shaperonnyye tsikly [Glucocorticoid receptor: translocation from the cytoplasm to the nucleus, chromatin and intranuclear chaperone cycles]. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i selektsii*. 2015; 19 (3): 255. (in Russian)

24. Metodika i metodologiya fiziologicheskogo eksperimenta [Technique and methodology of the physiological experiment]. Materialy dlya spetskursa. Ucheb.-metod. posobiye dlya studentov kafedry fiziologii cheloveka i zhitovnykh biologicheskogo fakul'teta BGU. 2007; 70. (in Russian)
25. Morozova Ye.A., Madyakina A.A. Sovremennyye predstavleniya o proiskhozhdenii sindroma defitsita vnimaniya s giperaktivnost'yu — psikiatriya ili nevrologiya? [Current views on the origin of attention deficit hyperactivity disorder — psychiatry or neurology?] *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii*. 2011; 6(3): 3–8. (in Russian)
26. Pizova N.V. Chto takoye sindrom defitsita vnimaniya i giperaktivnosti? [What is attention deficit hyperactivity disorder?] *Medit-sinskiy Sovet*. 2013; 1–1: 60–4. (in Russian)
27. Pyurveyev S.S., Balakina M.Ye., Degtyareva Ye.V. Metody otsenki vliyaniya perinatal'nogo stressa na kognitivnyye sposobnosti i trevozhnost' [Methods for assessing the impact of perinatal stress on cognitive abilities and anxiety]. *Fundamental'nyye osnovy innovatsionnogo razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2020; 3(1): 379. (in Russian)
28. Pyurveyev S.S., Belyayeva I.V., Brus T.V. i dr. Vliyaniye sochetanogo deystviya bol'shikh doz glyukokortikoidov i prenatal'noy patologii beremennosti na potomstvo [Influence of the combined action of high doses of glucocorticoids and prenatal pathology of pregnancy on the offspring]. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2020; 8(1): 301–2. (in Russian)
29. Samotruyeva M.A., Teplyy D.L., Tyurenkov I.N. Eksperimental'nyye modeli povedeniya [Experimental models of behavior]. *Yestestvennyye nauki*. 2009; 2 (27): 140–52. (in Russian)
30. Sel'ye G. Stress bez distressa [Stress without distress]. *Per. s angl. pod obshch. red. Ye.M. Krepsa*. Moskva: Progress Publ.; 1979. (in Russian)
31. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Biokhimicheskiy profil' krysa s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni razlichnoy stepeni tyazhesti i yego korrektsiya preparatom Remaxol [Biochemical profile of rats with non-alcoholic fatty liver disease of varying severity and its correction with Remaxol]. *Pediatr*. 2017; 8(4): 78–85. (in Russian)
32. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Dinamika pokazateley krasnoy krovi u krysa s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni i vozmozhnosti yeye korrektsii [Dynamics of indicators of red blood in rats with non-alcoholic fatty liver disease and the possibility of its correction]. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2017; 23(3): 66–72. (in Russian)
33. Trashkov A.P., Brus T.V., Vasil'yev A.G. i dr. Endotelial'naya disfunktsiya v patogeneze nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u krysa i metody yeye korrektsii [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in rats and methods of its correction]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya*. 2017; 2(4): 11–7. (in Russian)
34. Shevchenko YU.L., Novikov V.S., SHanin V.YU. i dr. Gipoksiya. Adaptatsiya, patogeneza, klinika [Hypoxia. Adaptation, pathogenesis, clinic]. *Sankt-Peterburg*. 2000; 384 s. (in Russian)
35. Yauzina N. A., Komleva Yu. K., Salmina A. B. i dr. Sovremennyye eksperimental'nyye modeli depressii [Modern experimental models of depression]. *Biomeditsina*. 2013; 1. (in Russian)
36. Cook N., Ayers S., Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018; 225: 18–31.
37. Danese A., J Lewis S. Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma? *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42(1): 99–114.
38. Garthus-Niegel S., Horsch A., Bickle Graz M. et al. The prospective relationship between postpartum PTSD and child sleep: A 2-year follow-up study. *J Affect Disord*. 2018; 241: 71–9. DOI: 10.1016/j.jad.2018.07.067. Epub 2018 Jul 24. PMID: 30098473.
39. Geller P.A., Stasko E.C. Effect of Previous Posttraumatic Stress in the Perinatal Period. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017; 46(6): 912–22.
40. Guo J. et al. Depression among migrant and left-behind children in china in relation to the quality of parent-child and teacher-child relationships. *PLoS ONE*. 2015;10:e0145606. DOI: 10.1371/journal.pone.0145606
41. Harrison E.L., Baune B.T. Modulation of early stress-induced neurobiological changes: a review of behavioural and pharmacological interventions in animal models. *Transl. Psychiatry*. 2014; 4: 1–18.
42. Häusl A.S., Balsevich G., Gassen N.C., Schmidt M.V. Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders. *Mol Metab*. 2019; 29: 170–81.
43. Holubová A., Lukášková I., Tomášová N. et al. Early Postnatal Stress Impairs Cognitive Functions of Male Rats Persisting Until Adulthood. *Front Behav Neurosci*. 2018; 12: 176.
44. Hahle A., Merz S., Meyners C., Hausch F. The Many Faces of FKBP51. *Biomolecules*. 2019; 9(1): 35.
45. Jawahar M.C., Murgatroyd C., Harrison E.L., Baune B.T. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin Epigenetics*. 2015; 7: 122.
46. Lee A.A., Owyang C. Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. *Nutrients*. 2017; 9(7): 653.
47. Rockwell Parker M., Dianna Feng, Brianna Chamuris, Robert F. Margolskee Expression and nuclear translocation of glucocorticoid receptors in type 2 taste receptor cells. *Neuroscience Letters*. 2014; 571: 72–7.
48. Posner J., Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2020; 395(1022): 450–62.
49. Sadeghimahalli F., Zardooz H., Golchoobian R. Early postnatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and reduced insulin sensitivity in adult rats. *Endocr Regul*. 2019; 53(4): 213–20.
50. Spratt E.G. et al. The effects of early neglect on cognitive, language, and behavioral functioning in childhood. *Psychology (Irvine)* 2012; 3: 175–82. DOI: 10.4236/psych.2012.32026.
51. Teissier A., Le Magueresse C., Olusakin J. et al. Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms. *Mol Psychiatry*. 2020; 25(6): 1159–74.
52. Tseilikman V., Dremencov E., Tseilikman O. et al. Role of glucocorticoid- and monoamine-metabolizing enzymes in stress-

- related psychopathological processes. *Stress*. 2020; 23(1): 1–12. DOI: 10.1080/10253890.2019.1641080. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31322459.
53. Vannan A., Powell G.L., Scott S.N., Pagni B.A., Neisewander J.L. Animal models of the impact of social stress on cocaine use disorders. *Int. Rev. Neurobiol.* 2018; 140: 131–69. DOI: 10.1016/bs.irm.2018.07.005.
54. White A.M. et al. Predictors of relapse during treatment and treatment completion among marijuana-dependent adolescents in an intensive outpatient substance abuse program. *Subst. Abuse*. 2004; 25: 53–9. DOI: 10.1300/J465v25n01_08.
55. Yildiz P.D., Ayers S., Phillips L. The prevalence of posttraumatic stress disorder in pregnancy and after birth: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2017; 208: 634–45.

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: КОММУНИКАТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

© Марина Владиленовна Андреевская, Александр Тимурович Марьянович

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Александр Тимурович Марьянович — д.б.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии.
E-mail: atm52@mail.ru

Поступила: 08.04.2021

Одобрена: 10.06.2021

Принята к печати: 25.06.2021

Резюме: Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является интерфейсом между периферическими тканями и мозгом. Морфологический субстрат ГЭБ составляют эндотелиоциты капилляров мозга, соединенные плотными контактами. Функционально в состав ГЭБ входят также: (а) вещества, секретлируемые отростками астроцитов, и (б) ферменты, находящиеся в тканях между кровью и нейронами мозга. Способность веществ проникать сквозь ГЭБ определяется их липофильностью, а для необходимых мозгу гидрофильных веществ (глюкозы, аминокислот) в ГЭБ есть системы активного транспорта. Регуляторные связи между периферией и мозгом могут осуществляться и без проникновения веществ сквозь ГЭБ: на его наружной стороне и на чувствительных окончаниях блуждающего нерва есть специфические рецепторы ко многим водорастворимым гуморальным агентам. ГЭБ избирательно переносит некоторые регуляторные пептиды из крови в мозг и/или из мозга в кровь. Физиологическая основа для создания пептидных лекарственных препаратов, предназначенных для проникновения сквозь ГЭБ, пока не доказана. Это справедливо и для гипотетического пути «нос–мозг»: интраназально вводимые пептиды связываются со специфическими рецепторами в подслизистом слое и вызывают центральные эффекты, не проникая в центральную нервную систему (ЦНС). Методы, применяемые в экспериментах для повышения проницаемости ГЭБ, для клинического применения не пригодны. Изучение механизма действия любого вещества на ЦНС, должно включать в себя выяснение того, проходит ли это вещество сквозь ГЭБ или воздействует на мозг, не проникая в него. Данный обзор является продолжением и окончанием работы Марьянович А.Т., Андреевская М.В. Гематоэнцефалический барьер: защитная функция // Rus Biomed Res. 2020. Т. 5, № 2. С. 42–48.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер; регуляторные пептиды; транспортные системы.

BLOOD-BRAIN BARRIER AS AN INTERFACE

© Marina V. Andreevskaya, Alexander T. Maryanovich

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevskiy pr., 47

Contact information: Alexander T. Maryanovich — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology.
E-mail: atm52@mail.ru

Received: 08.04.2021

Revised: 10.06.2021

Accepted: 25.06.2021

Abstract: The blood-brain barrier (BBB) is the interface between peripheral tissues and the brain. The morphological substrate of the BBB is made up of endothelial cells of the brain capillaries, connected by tight junctions. Functionally the BBB also includes: (a) substances secreted by the processes of astrocytes, and (b) enzymes located in the tissues between the blood and brain neurons. The ability of substances to penetrate the BBB is determined by their lipophilicity. There are active transport systems in the BBB for hydrophilic substances necessary for the brain, e. g. glucose and amino acids. Regulatory connections between the periphery and the brain can be carried out without penetration of substances through the BBB: on its outer side and vagal afferents, there are specific receptors for many hydrophilic



humoral agents. The BBB transport systems selectively carry regulatory peptides from the blood to the brain and/or from the brain to the blood. No physiological basis for designing peptide drugs to penetrate the BBB has been found yet. The same problem is with the hypothetical nose-brain pathway: intranasally administered peptides bind to specific receptors in the submucosa and cause central effects without penetrating the central nervous system (CNS). The methods used in experiments to increase the BBB permeability are not suitable for clinical use. Studying the mechanism of CNS-dependant effects of some substance should include finding out whether this substance passes through the BBB or affects the brain without penetrating it. This review continues and completes the paper by A.T. Maryanovich & M.V. Andreevskaya. The Blood-Brain Barrier: The Protective Function // Rus Biomed Res. 2020. Vol. 5, No. 2. P. 42–48.

Key words: blood-brain barrier; regulatory peptides; transport systems.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВАМИ СКВОЗЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Различные вещества и даже целые клетки при соответствующих обстоятельствах способны проникать сквозь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [67, 75, 149]. Например, для покрытия своих энергозатрат мозг нуждается в глюкозе, а постоянно происходящий в его тканях синтез белков требует поставки аминокислот.

ГЭБ препятствует движению гидрофильных веществ и в обратном направлении — из мозга в кровь, а такое движение необходимо, поскольку мозг должен постоянно освобождаться от продуктов собственного метаболизма и ксенобиотиков (если они каким-либо способом проникли в ЦНС).

Теоретически возможен обмен веществ сквозь ГЭБ путем: (1) трансцеллюлярного пиноцитоза; (2) простой диффузии по градиенту концентрации; (3) облегченной диффузии (по градиенту концентрации, с переносчиком); (4) активного транспорта (против градиента, с переносчиком).

В эндотелиальных клетках мозговых капилляров нет пиноцитозных вакуолей [2]. Белки и пептиды, поглощаемые клетками ГЭБ, переносятся в лизосомы и там расщепляются, и до другой стороны барьера не доходят [35]. Липофильность вещества определяет его способность путем простой диффузии проникать сквозь барьеры, в том числе и ГЭБ [128]. Из числа генов, экспрессированных на ГЭБ, примерно каждый седьмой кодирует структуру переносчиков [111]. В структуре ГЭБ действуют транспортные системы для облегченной диффузии или активного транспорта. Свойства этих систем: (1) селективность — система переносит только одно вещество (например, глюкозу), или группу родственных веществ (кислые аминокислоты); (2) насыщаемость — транспортная система способна перенести не более определенного количества вещества за единицу времени; и (3) энергозависимость — активный транспорт нуждается во внешнем источнике энергии, ингибиторы АТФазы подавляют его. Облегченная диффузия дополнительной энергии не требует.

Инфлюкс веществ необходим мозгу для получения энергии, материалов (для пластических процессов) и гуморальных сигналов от периферических органов. Эффлюкс удаляет из мозга продукты его жизнедеятельности и ксенобиотики

(в случаях, когда они проникают в мозг). Сосудистые сплетения желудочков мозга ежесуточно продуцируют по 0,5 л жидкости, но емкость ликворной системы втрое меньше [2]. Постоянный сброс избытка ликвора в верхний сагиттальный синус, заполненный венозной кровью, обеспечивает неизбирательный эффлюкс разнообразных веществ.

ОБМЕН НЕПЕПТИДНЫМИ МОЛЕКУЛАМИ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Липофильные вещества проходят сквозь ГЭБ в обоих направлениях простой диффузией — неизбирательно и насыщаемо. Примеры общеизвестны: стероиды, алкоголь, опиаты. Пептидные гормоны гидрофобны, и проходимость их не достигает 3% от введенных в кровь. Из непептидных водорастворимых веществ (не способных к простой диффузии через ГЭБ) важнейшие — глюкоза и аминокислоты.

Мозг не запасает глюкозу, а мощности присутствующего в ГЭБ переносчика GLUT1 недостаточно для обеспечения энергетических потребностей ЦНС (см. [27]). Энергия хранится в виде в фосфокреатина; концентрация креатина в ЦНС почти в 200 раз выше, чем в крови (см. [27]). В ГЭБ есть переносчик — creatine transporter (CRT) [105].

Среди систем активного транспорта аминокислот (инфлюкс и эффлюкс) различают Na^+ -зависимые [66] и Na^+ -независимые [146]. Среди Na^+ -зависимых систем известны: (1) для крупных нейтральных (Na^+ -LNAA system); (2) для мелких заменимых нейтральных (A system); (3) для нейтральных (ASC system); для богатых азотом (N system); (4) для кислых (EAAT family). Na^+ -независимые системы облегченного транспорта аминокислот: (1) крупных нейтральных (L1 system); (2) положительно заряженных (γ^+ system); (3) кислых (χ_{G} system); и (4) глутамина (n system). Эти системы [27, 104]: (а) обеспечивают доставку в мозг необходимых ему аминокислот; (б) ограничивают проникновение в мозг глутаминовой кислоты — потенциального нейротрансмиттера; (в) удаляют из мозга кислые и богатые азотом аминокислоты; и (г) поддерживают концентрации нейтральных аминокислот в мозге, примерно в десять раз ниже их концентрации в крови. Система TAUT (taurine transporter) переносит таурин (производное цистеина), и, возможно, участвует в осморегуляции тканей мозга. Активный инфлюкс аминокислот стимулируется инсулином [19].

Рост концентрации любого водорастворимого вещества в плазме крови не приводит к существенному увеличению инфлюкса его в мозг, но повышение мозговой концентрации того же вещества резко усиливает эффлюкс [2]. Существует несколько семейств эффлюксных переносчиков, расположенных в микроглии [43] и эндотелии капилляров. Суперсемейство ABC (ATP-binding cassette) включает в себя (см. [25]): (а) гликопротеин Р (P-glycoprotein — Pgp); (б) белки множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance proteins — MDR); (в) MDR-ассоциированные белки (multidrug resistance-associated proteins — MRP) и (г) белок резистентности рака груди (breast cancer resistance protein — BCRP).

Pgp — эффлюксный переносчик широкого спектра липофильных веществ [95], важный для защиты мозга от эндо- и ксенобиотиков [126]. Различные патологические состояния вызывают сверхэкспрессию Pgp [127, 138, 139], и он усиливает эффлюкс лекарственных веществ (антибиотиков, цитостатиков), в результате эффективность терапии доз снижается (см. [27]). При недостаточности Pgp в мозге накапливаются токсичные продукты его метаболизма [34]. **MDR** у человека представлены двумя формами: MDR-1 и MDR-3 (его называют также MDR-2). Возможно, с лекарственной устойчивостью действительно связан только первый [60]. Семейство **MRP**, называемое также семейством ABCC-переносчиков (ABCC family) состоит у человека из белков MRP1 ... MRP6 [150]. Они транспортируют нейтральные органические лекарственные вещества [33]. **BCRP** возможно участвует в защите мозга от ксенобиотиков (см. [27]).

Описаны и другие эффлюксные системы. **SLC** (solute carrier family) — семейство переносчиков, играющих важные роли в эффлюксе органических анионов, состоит из двух групп веществ: (а) полипептидных переносчиков органических анионов (organic anion-transporting polypeptides — OATP/SLCO); и (б) транспортеров органических анионов (organic anion transporters — OAT/SLC22A). **GAT2/BGT-1** (betaine/GABA transporter-1) удаляет γ -аминомасляную кислоту и тем участвует в регуляции уровня ГАМК в мозге [131]. **NET** (norepinephrine transporter) — переносчик норадреналина, возможно участвует в регуляции тонуса мозговых микрососудов. **SERT** (serotonin transporter), как полагают, на люминальной мембране снижает уровень серотонина, предупреждая тем самым внутрисосудистое свертывание крови [140].

ОБМЕН ПЕПТИДАМИ СКВОЗЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Скорость пассивного инфлюкса пептида прямо пропорциональна таким его свойствам как (см. [4]): (а) липофильность; (б) концентрация (в свободном виде) в артериальной крови; и (в) устойчивость к ферментативному расщеплению. Она обратно пропорциональна [2]: (а) полярности молекул; и (б) связанности их с белками плазмы.

Для многих регуляторных пептидов существуют и системы активного инфлюкса, например, **РЕРТ2** для ди- и трипепти-

дов [54]. Не следует путать белки-переносчики с рецепторами к пептидам. Например, Tug-MIF-1 и мет-энкефалин переносятся одной системой **PTS-1**, но рецепторы для них — разные [98]. Описаны системы активного инфлюкса: (а) грелина [107]; (б) урокортина I [77, 108]; (в) кортикотропин рилизинг-гормона CRH [78]; (г) лептина [13]; пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (pituitary adenylate cyclase-activating peptide — PACAP) (см. [14, 45]); (д) тиролиберина [133, 134]; (е) инсулина [15, 79]; и (ж) опиоидных пептидов (см. [56]). Роль пептидов, активным транспортом проникающих из крови сквозь ГЭБ, сомнительна: например, скорость проникновения грелина слишком мала для создания в мозге концентрации пептида, достаточной для связывания его со специфическими рецепторами GHS-R [55]. Гидрофильные молекулы из крови могут попадать в мозг внутриапональным транспортом по волокнам чувствительных нейронов (см. [4]).

Попытки экспериментально установить долю пептида, экстрагируемую мозгом из крови, давали довольно высокие значения: 2–3% для энкефалинов (пентапептидов) и 1% для тиролиберина (трипептида) [42]. Однако при таком подходе не учитывалось количество пептида, связываемое специфическими рецепторами, расположенными на внешней стороне ГЭБ (в циркумвентрикулярных органах). Инфлюкс простой диффузией более крупных пептидных молекул не превышает долей процента. Например, так проходит 0,18% пептида YY [103] и 0,4% атриального натрийуретического пептида [50].

Проверка с помощью высокоспецифичных антител показала, что в виде целых молекул проходят в мозг пептид дельта-сна (delta sleep-inducing peptide — DSIP) [76], интерлейкины IL-1 α , IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухолей- α (tumor necrosis factor- α — TNF- α) и лептин [16].

Общеизвестны механизмы выведения пептидных рилизинг-факторов и гормонов из гипоталамуса в гипофиз.

Транспортная эффлюксная система описана для мозгового грелина [18], а мозговой β -эндорфин выносится в кровь системой более общего назначения — Pgp (см. [56]). Так из ЦНС удаляются избытки регуляторных пептидов.

ПЕПТИДЫ СПОСОБНЫ ВЫЗЫВАТЬ ЦНС-ЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ, И НЕ ПРОНИКАЯ СКВОЗЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Пути воздействия пептидов на мозг без проникновения в него. Когда какое-либо гидрофильное вещество, искусственно введенное в кровь, вызывало ЦНС-зависимые эффекты, это принимали за доказательство проникновения вещества в паренхиму мозга. Водорастворимые вещества, циркулирующие с кровью, могут воздействовать на мозг, и не проникая в его паренхиму.

Это происходит, во-первых, через связывание со специфическими пептидными рецепторами, расположенными «по сю сторону барьера»: (а) на его поверхности, обращенной в сторону крови, и (б) на вагусных афферентах, которые передают информацию в мозг виде потенциалов действия. Этот

путь доказан для холецистокинина, гастрин, урокортинов I и II, пептида YY, лептина, секретина, глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1 (glucagon-like peptide 1 — GLP-1), гастрин релизинг-пептида (GRP), несфатина-1, грелина, тиролиберина и атриального натрийуретического пептида.

Второй путь передачи информации без проникновения самого гуморального агента в мозг — вызываемое им повышение проницаемости ГЭБ для других веществ [106]. Так, инсулин усиливает инфлюкс аминокислот [19], ангиотензин II изменяет проницаемость барьера для ¹²⁵I-альбумина [52]. Возможно и обратное, а именно повышение изолирующих свойств ГЭБ. Например, вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) и PACAP действуют именно так [129]. Аргинин-вазопрессин подавляет трансфер тирозина и валина в мозг [118].

Третий способ передачи информации без проникновения пептида в паренхиму мозга состоит в том, что под действием этого пептида на внешней границе барьера вырабатываются липофильные вещества, которые и проникают в мозг простой диффузией, например, так действуют кишечные пептидные гормоны — они активируют секрецию молекул NO [19].

Пептидная коммуникация «нос–мозг». Рецепторы к регуляторным пептидам есть в подслизистом слое оболочки носовой полости; информация о связывании пептида с ними при этом передается в мозг по волокнам обонятельных нервов. Распространенное представление об «особом пути из слизистой оболочки полости носа непосредственно в мозг, минуя ГЭБ» экспериментального подтверждения не получило.

Аргинин-вазопрессин вызывал у здоровых добровольцев, помещенных в экстремальные условия внешней среды, отчетливое повышение настроения и снижение чувства дискомфорта. При этом физиологические показатели у добровольцев, получавших пептид, не отличались от показателей лиц, получавших плацебо [1]. Кортиколиберин также снижает ощущение усталости и повышает общую активность, но без изменения его и кортизола концентраций в плазме [80]. Кальцитонин снижает боль при острых переломах позвоночника (см. [97]).

Периферические эффекты интраназально вводимых пептидов. В эпителии и подслизистых железах в полости носа здоровых людей обнаружены рецепторы к вазоинтестинальному полипептиду [9, 81].

В подслизистых железах полости носа присутствуют тахикининовые NK-1 рецепторы. Здесь же выделяется субстанция P, которая, возможно, через эти рецепторы регулирует эозиноцитоз желез [21]. Интраназальное введение субстанции P вызывает обструкцию воздухоносных путей [124].

Интраназальное введение пептидов семейства бомбезина стимулирует (через специфические рецепторы) секрецию желез слизистой оболочки [10, 20]. Антагонист рецепторов к кальцитонин-ген родственному пептиду CGRP₈₋₃₇ подавляет дилатацию сосудов слизистой оболочки полости носа, вызванную интраназальным введением молочной кислоты [120].

В *bulbus olfactorius* есть инсулиновые рецепторы. Возможно, интраназальное введение инсулина перспективно для поддержания эугликемии [130].

У мышей db/db с генетически заданным диабетом 2-го типа соединения глюкагоноподобного пептида-1 с полиэтиленгликолем (PEGylated GLP-1 analogues) смягчают гипергликемию, вызываемую приемом пищи. Сам глюкагоноподобный пептид-1 таким эффектом не обладает [148].

Повторим, прямых доказательств проникновения регуляторных пептидов со слизистой оболочки полости носа в паренхиму мозга нет, зато есть доказательства воздействия этих веществ на ЦНС путем связывания со специфическими рецепторами в подслизистом слое полости носа мозга.

СТРАТЕГИИ ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ СКВОЗЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Несмотря на накопление данных о сложных коммуникативных механизмах, заложенных в ГЭБ и не обязательно связанных с проникновением веществ из крови в паренхиму мозга, усилия исследователей по-прежнему направлены на решение «проблемы проходимости». Способам искусственно усилить проникновение водорастворимых субстанций в мозг придается излишне большое значение.

Привлекательность такого пути очевидна. Если бы на основе регуляторных пептидов удалось создать практически применимые лекарственные препараты, их отличали бы: (а) идентичность эндогенным регуляторам; (б) нетоксичность; (в) быстрая биodeградируемость и (г) отсутствие кумулятивного эффекта.

Главные трудности на пути создания лекарственных пептидных препаратов для воздействия ЦНС таковы: пептиды гидрофильны и метаболически нестабильны [143].

Второе из этих препятствий легко устранимо, но попытки преодолеть первое продолжались в течение десятилетий. Стратегии, с помощью которых разработчики лекарств пытаются провести регуляторные пептиды в ЦНС, делятся на две большие группы [59]: (а) основанные на временном нарушении целостности ГЭБ и (б) с повреждением барьера не связанные.

Стратегии, основанные на «взломе» барьера. Значительное повышение проницаемости ГЭБ могут вызвать гипоксия/ишемия, воспаление (например, при септической энцефалопатии), вирус иммунодефицита человека, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и многие другие заболевания (см. [11, 143]).

Стратегии, основанные на грубом вмешательстве в работу ГЭБ, имеют скорее историческое значение. Трудно представить себе ситуацию, в которой больному сегодня производились бы процедуры, перечисленные ниже. Главный их недостаток — неизбирательность пропуска веществ, возникающая в результате «взлома» ГЭБ, и как следствие — токсическое действие растворенных в плазме крови веществ на мозговые структуры, в норме защищенные барьером.

В эксперименте на животных можно добиться временно-го нарушения целостности ГЭБ и появления в нем межклеточных водных каналов, такими не физиологическими мерами [2, 12, 26, 31, 58, 62–65, 72, 91, 100, 116, 117, 141], как:

- 1) повышением артериального давления на 60–90 мм рт.ст. и более, приводящим к резкому расширению сосудов мозга;
- 2) нейтрализацией отрицательного заряда люминальной мембраны эндотелиоцитов мозговых сосудов;
- 3) повышением осмотического давления крови введением в сонную артерию 1 М маннитола, арабинозы, 2–10 М мочевины или гипертонического раствора NaCl, что вызывает сморщивание эндотелиоцитов и повреждение плотных контактов (иногда с добавлением в инфузат блокатора $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналов);
- 4) вдыханием газовой смеси, в которой содержание CO_2 доведено до 25–30%, что вызывает дилатацию артериол мозга и переполнение капилляров;
- 5) искусственной гипоканией;
- 6) внутрибрюшинным введением алюминия, что сокращает объем плазмы крови, не изменяя диаметра сосудов мозга, а потому повреждает ГЭБ и повышает проходимость 80% исследованных пептидов;
- 7) воздействием рентгеновых лучей или ионизирующего излучения;
- 8) воздействием фокусированного ультразвука;
- 9) воздействием нейротоксических агентов, временным разрушением глии в области ствола мозга 1,3-динитробензеном (1,3-Dinitrobenzene);
- 10) приступами судорог (не менее 30 мин), вызванных химическими, электрическими или тепловыми воздействиями;
- 11) длительной иммобилизацией лабораторного животного.

Например, после осмотического взлома барьера вазоактивный интестинальный полипептид, введенный интратрикаротидно, повышает потребление кислорода мозгом и электроэнцефалографическую активность, а без взлома барьера такая же инъекция пептида центральных эффектов не вызывает [99].

С целью увеличения парацеллюлярного транспорта пептидов разрабатывались модуляторы плотных контактов, которые могли воздействовать на (см. [44]): (а) белки плотных контактов (например, эндотоксин из *Clostridium perfringens*, модуляторы липидов и др.); (б) сигнальные пути, регулирующие плотные контакты; и (в) липидные сплавные микродомены (lipid raft microdomains) клеточной мембраны эндотелиоцитов, ассоциированные с плотными контактами.

Подавление экспрессии генов белков плотных контактов. Введение малых интерферирующих РНК (small interfering RNA — siRNA), нацеленных на клаудин-5 плотных контактов, подавляет экспрессию генов этого белка, что на время повышает проницаемость ГЭБ, но только для малых молекул, таких как тиролиберин (360 Да), но не для более крупных [38].

Стратегии, не связанные со «взломом» барьера. Если все перечисленные выше стратегии проведения в

мозг водорастворимых веществ были нацелены на плотные контакты между клетками эндотелия мозговых капилляров, то способы, перечисляемые ниже, более разнообразны (см. 24):

- 1) интратрикаротидное введение;
- 2) интраназальное введение;
- 3) включение веществ в липосомы и наночастицы;
- 4) повышение липофильности молекул;
- 5) повышение стабильности молекул;
- 6) использование «чужих» транспортных систем;
- 7) создание «химерических» соединений;
- 8) катионизация молекул;
- 9) подавление эффлюкса;
- 10) воздействие на мозг периферическим введением способных проникать сквозь ГЭБ агонистов и антагонистов мозговых рецепторов.

1. Интратрикаротидное введение пытались применять для обеспечения максимальной концентрации вещества в мозговых сосудах и, соответственно, их инфлюкса простой диффузией. Введенные таким способом опиоидные пептиды проникали сквозь ГЭБ в количествах от 0,5 до 2,4% [49]. Центральные эффекты наблюдали после интратрикаротидной инъекции энтеростатина (enterostatin) [92]. Тем не менее в абсолютном большинстве работ интратрикаротидные инъекции регуляторных пептидов вызывали только периферические эффекты и не вызывали центральных [87, 90, 119, 123].

2. Интраназальное введение пептидов. Фрагмент аденокортикотропина АСТН_{4–10}, хронически вводимый интраназально, повышал массу тела у здоровых испытуемых, а вводимый тем же путем инсулин снижал массу тела и улучшал память [61]. Возможно нанесение на слизистую оболочку полости носа не самого пептида, а содержащих его наночастиц [85, 136, 137].

Как показано выше, весьма вероятно, что центральные эффекты интраназально вводимых пептидов имеют в своей основе лиганд-рецепторное взаимодействие, а не транспорт веществ в мозг.

3. Включение пептидов в липосомы и наночастицы. Малые искусственные липосомы (20–50 нм) имеют время полужизни в крови около 6 ч [6]. Большая часть таких липосом расщепляется в лизосомах [7]. Тем не менее, регуляторные пептиды, инкапсулированные в липосомы и в таком виде введенные в системный кровоток, вызывают у лабораторных животных некоторые центральные эффекты: (а) вазоактивный интестинальный полипептид снижает системное кровяное давление [57] у спонтанно гипертонических животных, не действуя при этом на нормотонических животных [121]; и (б) кальцитонин, меченный радиоактивным изотопом йода, проникает в мозг в количестве 2% и вызывает антиноцицептивный эффект [39, 40]. Были созданы липосомы на основе сурфактанта — нисомы (niosomes). В них вазоактивный интестинальный полипептид проникает в мозг в виде целой молекулы [46]. Использование коллоидных наночастиц диаметром 1 мкм (см. [93]) и наночастиц из эмульгирующего воска [82] называли перспективным для проведения веществ сквозь ГЭБ.

Искусственный опиоидный пептид даларгин (dalargin), предварительно адсорбированный наночастицами, изготовленными из полибутилцианоакрилата (polybutylcyanoacrylate), при системном введении вызывал антиноцицептивный эффект [84].

4. Повышение липофильности пептидных молекул производится путем присоединения к их молекуле липофильных эфиров и амидов [31] или метилированием, которое уменьшает общий потенциал водородных связей [143]. Недостатком метода является то, что повышенная жирорастворимость не защищает пептид от ферментативного расщепления. Например, синтезируемый грибами липофильный циклический ундекапептид циклоспорин А (cyclosporin A) быстро поглощается из крови эндотелиоцитами мозговых капилляров [23], но и быстро разрушается, несмотря на то, что в его составе одна из аминокислот представлена D-формой [31].

Получены липидные конъюгаты пептидов, в том числе тиролиберина, более устойчивые к действию ферментов (см. [102, 132]). Создан аналог ангиотензина — маленькая гидрофобная молекула, способная проникать в мозг и, связываясь с рецепторами AT_4 , улучшать память у лиц, страдающих от болезни Альцгеймера [144].

5. Повышение стабильности пептидных молекул. Из существующих способов назовем четыре: (а) гликозилирование; (б) присоединение к полимеру; (в) L-D-замещения; (г) циклизация.

Гликозилирование (glycosylation) — формирование гликопептида добавлением углеводов к C-концу пептидной молекулы повышает ее стабильность и, соответственно, проходимость, например, энкефалинов [143]. Присоединение ковалентной связью повышает стабильность соединения и снижает его иммуногенность. В качестве многообещающего примера называют использование полиэтиленгликоля [143].

Для защиты от ферментативного расщепления применяют замещение природных L-аминокислот на D-формы [143]. Например, в исследованиях функций соматостатинергической системы широко применяются замещенные фрагменты ODT8-SS и desAA1,2,4,5,12,13 [D-Trp⁸] соматостатин [37, 51, 89]. Аналог мет-энкефалина Tyr-D-Ala-Gly-Phe-N(CH₃)Met-CONH₂ проявляет при центральном введении анальгезирующий эффект, в 30 тыс. раз более сильный, чем у эндогенного мет-энкефалина [53].

L-D-замещения часто снижают активность регуляторных пептидов. Так, ни одна из 30 искусственных форм бомбезиноподобных пептидов не оказывала на терморегуляцию кролика более сильного влияния, чем природный тетрадекапептид бомбезин или его C-концевой нонапептид BN₆₋₁₄. L-D-замещения усиливают действие периферических пептидов на мозговые механизмы регуляции функций [22]. Иногда такие замещения приводят к появлению у пептида свойств антагониста соответствующих рецепторов, например, замещенный фрагмент бомбезина [D-Phe⁶]BN₆₋₁₃-этиламид при центральном введении лягушке блокирует терморегуляционные эффекты природного

бомбезина [88]. [D-Phe⁶]BN₆₋₁₃-этиламид, введенный в мозг, полностью подавляет систему, восстанавливающую системное артериальное давление после тяжелой кровопотери [3].

Циклизация молекулы пептида повышает ее устойчивость к воздействию пептидаз. Так, искусственная циклизация молекулы брадикинина в сотни раз увеличивала время его эффекта [5], а циклизация соматостатина повышала ее активность [135]. Модифицируя молекулу, следует оставлять свободным ее конец, предназначенный для связывания с рецептором [143].

6. Использование «чужих» транспортных систем. Некоторые пептиды могут переноситься транспортерами аминокислот, например, искусственный опиоидный пептид Biphalin — системой инфлюкса нейтральных аминокислот [143].

7. Создание химерических соединений позволяет одновременно усилить оба главных механизма инфлюкса: (а) простую диффузию — присоединением липофильных веществ к молекуле пептида [31]; и (б) активный транспорт — присоединением к молекуле пептида некоего вещества-вектора, для переноса которого из крови в мозг в ГЭБ есть транспортная система [29, 151].

В качестве векторов рассматривались инсулин, инсулиноподобный фактор роста-2 и белок трансферрин (transferrin) [109]. Предполагалось таким приемом провести в мозг опиоидные пептиды [110]. Предлагали использовать в качестве «тройного коня» и моноклональные антитела к расположенным в ГЭБ рецепторам, например, инсулиновым или трансферриновым [30].

Аналог вазоактивного интестинального полипептида присоединяли к вектору, состоящему из авидина (ковалентный конъюгат) и OX26 (антитело к трансферриновым рецепторам). Это десятикратно повысило проходимость пептида сквозь ГЭБ [145], и при системном введении вещество вызывало повышение кровотока мозга [28]. Эфиры тиролиберинподобного пептида rGlu-Glu-Pro-NH₂ с длинноцепочечными первичными алкоголями при системном введении также вызывали увеличение мозгового кровотока [115]. Эта стратегия не обеспечивает проведения в ЦНС значительных количеств пептидов.

Присоединение эфира холестерина (cholesteryl ester) к C-концу молекулы пептида повышает ее липофильность и, кроме того, затрудняет распознавание C-конца пептидазами. К N-концу пептида присоединяют дополнительную аминокислоту L-Ala, а к ней — модифицированную никотиновую кислоту, именуемую здесь направителем (targetor). L-аланил выполняет роль втулки (spacer), увеличивающей пространственную гибкость химеры. Входящее в состав никотиновой кислоты бензольное кольцо придает всему химерическому соединению высокую устойчивость к действию ферментов, в том числе, и тех, что встроены в структуру ГЭБ (энзимный барьер).

После проникновения химерического пептида из крови сквозь барьер в мозг (простой диффузией) никотиновая кислота окисляется, получая положительный заряд (N⁺), кото-

рый не позволяет химере проделать обратный путь сквозь барьер в кровь — запирающий эффект. По мере продвижения химеры в глубь мозговой паренхимы, присутствующая там аланиламинопептидаза (alanyl aminopeptidase) отщепляет на правитель от пептида, после чего тот должен, связываясь со специфическими рецепторами, осуществить свое центральное действие. Этот подход был опробован авторами на двух слабых опиоидах — искусственных пентапептидах [31]: Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu и Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu. При периферическом введении крысам эти химеры ослабляли восприятие боли.

Созданы химерические аналоги киоторфина [41] и тиролиберина [147]. При периферическом введении один вызывал антиноцицептивный эффект, второй — сокращал продолжительность сна. Но не являются ли эти эффекты результатами простого нарушения целостности ГЭБ?

8. Катионизация пептида увеличивает его способность проходить сквозь клеточную мембрану эндоцитозом. Недостатком метода является то, что он повышает проницаемость не только мозговых, но и периферических сосудов, индуцирует формирование иммунных комплексов, что может привести к поражению внутренних органов. Метод предлагали как дополнение к химеризации пептида [143].

9. Подавление эффлюксных белков. Примерно половина кандидатов в лекарства является субстратами для Pgp [8]. Введение ингибиторов Pgp и MRP/ABCC дает возможность сместить баланс между проникновением гидрофильного вещества в мозг и его выведением из мозга в кровь в пользу первого. Триметилирование пептида может снизить его сродство к Pgp [143]. Такой способ применяют для задержки в мозге лекарственных веществ [32, 94, 125] (см. также [56]).

10. Воздействие на мозговые пептидергические системы периферическим введением способных проникать сквозь ГЭБ непептидных агонистов и антагонистов мозговых пептидных рецепторов. Такие вещества могут относиться к различным классам соединений: (а) непептидные агонисты пептидных рецепторов; (б) непептидные антагонисты пептидных рецепторов; (в) фрагменты антител к пептидным рецепторам; и (г) антисенсные олигонуклеотиды.

Непептидные агонисты и антагонисты пептидных рецепторов, способные проникать сквозь ГЭБ, изменяют там активность соответствующих пептидергических систем [69]:

- 1) искусственный блокатор ангиотензиновых AT₁-рецепторов D-3-mercapto-2-methylpropanoyl-L-proline, или кандесартан (candesartan) [36, 112] при введении per os снижает в мозге концентрацию ангиотензина II и экспрессию мРНК превращающего фермента ангиотензина [113];
- 2) PD123319 — антагонист AT₂-рецепторов, введенный подкожно, стимулирует экспрессию AT₁-рецепторов в паравентрикулярном ядре [96];
- 3) антагонист кортиколибериновых рецепторов CRH-1 [47, 70, 73] NBI 35965 — водорастворимый трициклический

антагонист, пригоден для перорального применения [101];

- 4) LY303870 — антагонист нейрокининовых рецепторов NK-1 проходит в мозг насыщаемым транспортом [17];
- 5) блокаторы δ-, κ- и μ-опиоидных рецепторов — налоксон (naloxone) [71, 83, 86] и налтрексон (naltrexone) [68, 122].

Моноклональные антитела к меланокортиновым рецепторам MC4R при центральном введении усиливают аппетит. Однопочечные фрагменты этих антител способны проходить сквозь ГЭБ, при периферическом введении они вызывают тот же эффект [114]. Созданы SNT207707 и SNT209858 — два непептидных антагониста рецепторов MC4R, способные проходить сквозь ГЭБ и также повышать аппетит [142].

Для подавления экспрессии генов, кодирующих дефектные белки, созданы комплиментарные (антисенсные — antisense) олигонуклеотиды. Их молекулы — большие, заряженные, и для них нет переносчиков; тем не менее, считается, что и они могут понемногу проникать сквозь ГЭБ [74]. Подавление синтеза нейропептида Y антителами или антисенсными олигонуклеотидами снижает потребление пищи [48].

Перспективы системного введения пептидных лекарственных препаратов центрального действия. Десятилетия упорных исследований не привели к созданию на основе регуляторных пептидов эффективных лекарственных веществ, способных вызывать центральные эффекты при периферическом введении. Желательно, чтобы вводимый пептид не вмешивался в периферические процессы регуляции; в противном случае обилие побочных эффектов может снизить ценность полезных (центральных) эффектов и даже перевесить ее.

Из многочисленных пептидов, способных при периферическом введении воздействовать на центральные механизмы регуляции аппетита, только для трех — орексигена грелина и анорексигенов лептина и несфатина-1 — не описаны периферические эффекты, следовательно, именно эти субстанции могут рассматриваться как наиболее перспективные при разработке лекарственных средств.

Перспективны также создание липофильных непептидных агонистов и антагонистов мозговых пептидных рецепторов. Интраназальное введение пептидов позволяет снизить дозы вводимых пептидов и игнорировать возможность периферического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахарев В.Д., Марьянович А.Т., Слюсар И.Б. и др. Влияние нейропептида аргинин-вазопрессина на переносимость человеком жаркой сухой среды. Физиол. человека. 1983. 9(5): 819–27.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. Пер. с англ. М.: Медицина; 1983.
3. Марьянович А.Т. Общая теория пептидной регуляции физиологических функций: Гематоэнцефалический барьер и эволюция связей между периферией и мозгом. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2014.



4. Марьянович А.Т., Поляков Е.Л. Нейропептиды и гематоэнцефалический барьер. Успехи физиол. наук. 1991; 22(2): 33–51.
5. Никифорович Г.В., Галактионов С.Г., Чипенс Г.И. Конформация пептидных биорегуляторов. М.: Медицина; 1983.
6. Розенберг О.А. Перспективы создания органотропных липосом. Журн. Всес. химич. общества. 1987; 32(5): 514–21.
7. Саатов Т.С., Исаев Э.И., Бурханов С.А. Транспорт аутологических липосом в организме. Журн. Всесоюз. химич. общества. 1987; 32(5): 522–7.
8. Abbott N.J., Khan E.U., Rollinson C.M. et al. Drug resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 38–47.
9. Agha-Mir-Salim S., Baumgarten C., Jahnke V. et al. Presence of vasoactive intestinal peptide receptors in nasal mucosa. *Skin Pharmacol.* 1991; 4(3): 213–9.
10. Ali M., Gawin A.Z., Baraniuk J.N. Effects of bombesin family peptides and antagonists on guinea pig nasal mucosal secretion. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 276(3): 1266–71.
11. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004; 16(1): 1–13.
12. Banks W.A., Kastin A.J. Peptides and the blood-brain barrier: lipophilicity as a predictor of permeability. *Brain Res Bull.* 1985; 15(3): 287–92.
13. Banks W.A., Kastin A.J., Huang W. et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides.* 1996; 17(2): 305–11.
14. Banks W.A., Uchida D., Arimura A. et al. Transport of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide across the blood-brain barrier and the prevention of ischemia-induced death of hippocampal neurons. *Ann N Y Acad Sci.* 1996; 805: 270–7.
15. Banks W.A., Jaspan J.B., Huang W., Kastin A.J. Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides.* 1997; 18(9): 1423–9.
16. Banks W.A. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition.* 2001; 17(5): 434–7. PMID: 11377145.
17. Banks W.A., McMillian C.L., Iyengar S. Saturable transport of the neurokinin-1 non-peptide antagonist LY303870 across the rat blood-brain barrier after intravenous administration. *Life Sci.* 2001; 69(14): 1683–9.
18. Banks W.A., Tschöp M., Robinson S.M., Heiman M.L. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302(2): 822–7.
19. Banks W.A. The blood-brain barrier: connecting the gut and the brain. *Regul Pept.* 2008; 149(1–3): 11–4.
20. Baraniuk J.N., Lundgren J.D., Goff J. et al. Gastrin-releasing peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest.* 1990; 85(4): 998–1005.
21. Baraniuk J.N., Ali M., Yuta A., Fang S.Y., Naranch K. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(2): 655–62.
22. Begley D.J., Zlokovic B.V. Neuropeptides and the blood-brain barrier. In: Suckling A.J., Rumsby M.G., Bradbury M.W.B., eds. *The Blood-Brain Barrier in Health and Disease.* Chichester: Horwood; 1986.
23. Begley D.J., Squires L.K., Zlokovic B.V. et al. Permeability of the blood-brain barrier to the immunosuppressive cyclic peptide cyclosporin A. *J Neurochem.* 1990; 55(4): 1222–30.
24. Begley D.J. The blood-brain barrier: principles for targeting peptides and drugs to the central nervous system. *J Pharm Pharmacol.* 1996; 48(2): 136–46.
25. Begley D.J. ABC transporters and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(12): 1295–312.
26. Belova I., Jonsson G. Blood-brain barrier permeability and immobilization stress. *Acta Physiol Scand.* 1982; 116(1): 21–9.
27. Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwińska K., Malecki A. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(5): 600–22.
28. Bickel U., Yoshikawa T., Landaw E.M. et al. Pharmacologic effects in vivo in brain by vector-mediated peptide drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90(7): 2618–22.
29. Bickel U., Yoshikawa T., Pardridge W.M. Delivery of peptides and proteins through the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 46(1–3): 247–79.
30. Boado R.J., Zhang Y., Wang Y., Pardridge W.M. Engineering and expression of a chimeric transferrin receptor monoclonal antibody for blood-brain barrier delivery in the mouse. *Biotechnol Bioeng.* 2009; 102(4): 1251–8.
31. Bodor N., Prokai L., Wu W.M., et al. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. *Science.* 1992; 257(5077): 1698–700.
32. Borges-Walmsley M.I., McKeegan K.S., Walmsley A.R. Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. *Biochem J.* 2003; 376(Pt 2): 313–38.
33. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(16): 1295–302.
34. Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug resistance (MDR1) gene: correlation with P glycoprotein expression and activity in vivo. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 207–10.
35. Broadwell R.D., Balin B.J., Salzman M., Kaplan R.S. Brain-blood barrier? Yes and no. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983; 80(23): 7352–6.
36. Broughton Pipkin F., Symonds E.M., Turner S.R. The effect of captopril (SQ14,225) upon mother and fetus in the chronically cannulated ewe and in the pregnant rabbit. *J Physiol.* 1982; 323: 415–22.
37. Brown M.R. Bombesin, somatostatin, and related peptides: actions on thermoregulation. *Fed Proc.* 1981; 40(13): 2765–8.0007
38. Campbell M., Kiang A.S., Kenna P.F. et al. RNAi-mediated reversible opening of the blood-brain barrier. *J Gene Med.* 2008; 10(8): 930–47.
39. Chen D., Li Q.T., Lee K.H. Antinociceptive activity of liposome-entrapped calcitonin by systemic administration in mice. *Brain Res.* 1993; 603(1): 139–42.
40. Chen D., Lee K.H. Biodistribution of calcitonin encapsulated in liposomes in mice with particular reference to the central nervous system. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1158(3): 244–50.

41. Chen P., Bodor N., Wu W.M., Prokai L. Strategies to target kyotorphin analogues to the brain. *J Med Chem.* 1998; 41(20): 3773–81.
42. Cornford E.M., Braun L.D., Crane P.D., Oldendorf W.H. Blood-brain barrier restriction of peptides and the low uptake of enkephalins. *Endocrinology.* 1978; 103(4): 1297–303.
43. Dallas S., Zhu X., Baruchel S. et al. Functional expression of the multidrug resistance protein 1 in microglia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 307(1): 282–90.
44. Deli M.A. Potential use of tight junction modulators to reversibly open membranous barriers and improve drug delivery. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1788(4): 892–910.
45. Dogrukol-Ak D., Tore F., Tuncel N. Passage of VIP/PACAP/secretin family across the blood-brain barrier: therapeutic effects. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(12): 1325–40.
46. Dufes C., Gaillard F., Uchegbu I.F. et al. Glucose-targeted niosomes deliver vasoactive intestinal peptide (VIP) to the brain. *Int J Pharm.* 2004; 285(1–2): 77–85.
47. Dyck B., Grigoriadis D.E., Gross R.S. et al. Potent, orally active corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonists containing a tricyclic pyrrolopyridine or pyrazolopyridine core. *J Med Chem.* 2005; 48(12): 4100–10.
48. Elias C.F., Aschkenasi C., Lee C. et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron.* 1999; 23(4): 775–86.
49. Ermisch A., Rühle H.J., Landgraf R., Hess J. Blood-brain barrier and peptides. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5(3): 350–7.
50. Ermisch A., Rühle H.J., Kretschmar R., Baethmann A. On the blood-brain barrier to peptides: specific binding of atrial natriuretic peptide in vivo and in vitro. *Brain Res.* 1991; 554(1–2): 209–16.
51. Fisher D.A., Brown M.R. Somatostatin analog: plasma catecholamine suppression mediated by the central nervous system. *Endocrinology.* 1980; 107(3): 714–8.
52. Fleegal-DeMotta M.A., Doghu S., Banks W.A. Angiotensin II modulates BBB permeability via activation of the AT(1) receptor in brain endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29(3): 640–7.
53. Frederickson R.C., Smithwick E.L. Evidence for tonic activity of enkephalins in brain and development of systemically active analogues with clinical potential. In: William E. Jr., Bunney W.E., Usdin E., Kline N., eds. *Endorphins in Mental Health Research.* London: Macmillan Publ.; 1979.
54. Frey I.M., Rubio-Aliaga I., Klempt M. et al. Phenotype analysis of mice deficient in the peptide transporter PEPT2 in response to alterations in dietary protein intake. *Pflugers Arch.* 2006; 452(3): 300–6.
55. Fry M., Ferguson A.V. Ghrelin: central nervous system sites of action in regulation of energy balance. *Int J Pept.* 2010; 2010: 616757.
56. Ganapathy V., Miyauchi S. Transport systems for opioid peptides in mammalian tissues. *AAPS J.* 2005; 7(4): E852–6.
57. Gao X.P., Noda Y., Rubinstein I., Paul S. Vasoactive intestinal peptide encapsulated in liposomes: effects on systemic arterial blood pressure. *Life Sci.* 1994; 54(15): PL247–52.
58. Guérin C.J., Nolan C.C., Mavroudis G. et al. The dynamics of blood-brain barrier breakdown in an experimental model of glial cell degeneration. *Neuroscience.* 2001; 103(4): 873–83.
59. Habgood M.D., Begley D.J., Abbott N.J. Determinants of passive drug entry into the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol.* 2000; 20(2): 231–53.
60. Hagenbuch B., Gao B., Meier P.J. Transport of xenobiotics across the blood-brain barrier. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 231–4.
61. Hallschmid M., Benedict C., Schultes B. et al. Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders. *Regul Pept.* 2008; 149(1–3): 79–83.
62. Hannan C.J., Kettler T.M., Artru A.A., Aronstam R. Blood-brain barrier permeability during hypocapnia in halothane-anesthetized monkeys. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 529: 172–4.
63. Hardebo J.E. Barrier mechanisms for intertransmitter monoamines and their precursors at the blood-brain interphase. Lund (Sweden); 1978.
64. Hardebo J.E., Owman C., Wiklund L. Influence of neurotransmitter monoamines neurotoxic analogues on morphologic blood-brain barrier function. In: Cervós-Navarro J, Fritschka E. *Cerebral Microcirculation and Metabolism.* New York: Raven Press; 1981.
65. Hardebo J.E., Kährström J. Endothelial negative surface charge areas and blood-brain barrier function. *Acta Physiol Scand.* 1985; 125(3): 495–9.
66. Hawkins R.A., O’Kane R.L., Simpson I.A., Viña J.R. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. *J Nutr.* 2006; 136(1 Suppl): 218S–26S.
67. Hickey W.F. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia* 2001; 36(2): 118–24.
68. Hiramoto R.N., Hsueh C.M., Rogers C.F. et al. Conditioning of the allogeneic cytotoxic lymphocyte response. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44(2): 275–80.(9)
69. Holmes A., Heilig M., Rupniak N.M. et al. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2003; 24(11): 580–8.
70. Holsboer F., Ising M. Central CRH system in depression and anxiety-evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2–3): 350–7.
71. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept.* 2009; 155(1–3): 11–7.
72. Ilbay G., Sahin D., Ates N. Changes in blood-brain barrier permeability during hot water-induced seizures in rats. *Neurol Sci.* 2003; 24(4): 232–5.
73. Ising M., Holsboer F. CR0857H-sub-1 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007; 15(6): 519–28.
74. Jaeger L.B., Banks W.A. Antisense therapeutics and the treatment of CNS disease. *Front Biosci.* 2004; 9: 1720–7.
75. Johansson B.B. Blood-brain barrier, entry of cells and pyrogens. In: Bartfai T., Ottoson D., eds. *Neuro-Immunology of Fever.* Oxford: Pergamon Press; 1992.
76. Kastin A.J., Nissen C., Coy D.H. Permeability of blood-brain barrier to DSIP peptides. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981; 15(6): 955–9.
77. Kastin A.J., Akerstrom V., Pan W. Activation of urocortin transport into brain by leptin. *Peptides.* 2000; 21(12): 1811–7.0231
78. Kastin A.J., Akerstrom V. Differential interactions of urocortin/corticotropin-releasing hormone peptides with the blood-brain barrier. *Neuroendocrinology.* 2002; 75(6): 367–74.



79. Kastin A.J., Pan W. Brain influx of endogenous peptides affecting food intake. In: Sharma H.S., Westman J., eds. *Blood — Spinal Cord and Brain Barriers in the Health and Disease*. Amsterdam: Elsevier; 2004.
80. Kern W., Schiefer B., Schwarzenburg J. et al. Evidence for central nervous effects of corticotropin-releasing hormone on gastric acid secretion in humans. *Neuroendocrinology*. 1997; 65(4): 291–8.
81. Kim D.H., Park I.H., Cho J.S. et al. Alterations of vasoactive intestinal polypeptide receptors in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011; 25(1): e44–7.
82. Koziara J.M., Lockman P.R., Allen D.D., Mumper R.J. In situ blood-brain barrier transport of nanoparticles. *Pharm Res*. 2003; 20(11): 1772–8.
83. Kraft M.D. Emerging pharmacologic options for treating postoperative ileus. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(20 Suppl 13): S13–20.
84. Kreuter J., Rameg P., Petrov V. et al. Direct evidence that polysorbate-80-coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior b0566in- dition of drug to the nanoparticles. *Pharm Res*. 2003; 20(3): 409–16.
85. Kubek M.J., Domb A.J., Veronesi M.C. Attenuation of kindled sei- zures by intranasal delivery of neuropeptide-loaded nanoparticles. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(2): 359–71.
86. Kurz A., Sessler D.I. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*. 2003; 63(7): 649–71.
87. Le Mével J.C., Lancien F., Mimassi N., Conlon J.M. Ventilatory and cardiovascular actions of centrally administered trout tachy- kinins in the unanesthetized trout. *J Exp Biol*. 2007; 210 (Pt 18): 3301–10.
88. Leger J.P., Mathieson W.B. Effects of bombesin on behavioral ther- moregulation in the bullfrog. *Brain Behav Evol*. 1997; 50(5): 304–12.
89. Lenz H.J., Forquignon I., Drüge G., Greten H. Effects of neuropep- tides on gastric acid and duodenal bicarbonate secretions in freely moving rats. *Regul Pept*. 1989; 24(3): 293–300.
90. Li Y., Wu X., Yao H., Owyang C. Secretin activates vagal primary afferent neurons in the rat: evidence from electrophysiological and immunohistochemical studies. *0007Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 289(4): G745–52.
91. Li Y.Q., Chen P., Haimovitz-Friedman A. et al. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation. *Cancer Res*. 2003; 63(18): 5950–6.
92. Lin L., Bray G., York D.A. Enterostatin suppresses food intake in rats after near-celiac and intracarotid arterial injection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278(5): R1346–51.
93. Lockman P.R., Mumper R.J., Khan M.A., Allen D.D. Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28(1): 1–13.
94. Löscher W., Potschka H. Role of multidrug transporters in pharma- coresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301(1): 7–14.
95. Löscher W., Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transport- ers: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx*. 2005; 2(1): 86–98.
96. Macova M., Pavel J., Saavedra J.M. A peripherally administered, cen- trally acting angiotensin II AT₂ antagonist selectively increases brain AT₁ receptors and decreases brain tyrosine hydroxylase transcription, pituitary vasopressin and ACTH. *Brain Res*. 2009; 1250: 130–40.
97. Maksymowych W.P. Managing acute osteoporotic vertebral frac- tures with calcitonin. *Can Fam Physician*. 1998; 44: 2160–6.
98. Maresh G.A., Kastin A.J., Brown T.T. et al. Peptide transport sys- tem-1 (PTS-1) for Tyr-MIF-1 and Met-enkephalin differs from the receptors for either. *Brain Res*. 1999; 839(2): 336–40.
99. McCulloch J., Edvinsson L. Cerebral circulatory and metabolic effects of vasoactive intestinal polypeptide. *Am J Physiol*. 1980; 238(4): H449–56.
100. Mesiwala A.H., Farrell L., Wenzel H.J. et al. High-intensity focused ultrasound selectively disrupts the blood-brain barrier in vivo. *Ultra- sound Med Biol*. 2002; 28(3): 389–400.
101. Million M., Grigoriadis D.E., Sullivan S. et al. A novel water-solu- ble selective CRF₁ receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress- induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res*. 2003; 985(1): 32–42.
102. Muranishi S. Absorption enhancers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 1990; 7(1): 1–33.
103. Nonaka N., Shioda S., Niehoff M.L., Banks W.A. Characterization of blood-brain barrier permeability to PYY3–36 in the mouse. *J Phar- macol Exp Ther*. 2003; 306(3): 948–53.
104. O’Kane R.L., Hawkins R.A. Na⁺-dependent transport of large neutral amino acids occurs at the abluminal membrane of the blood-brain barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285(6): E1167–73.
105. Ohtsuki S. New aspects of the blood-brain barrier transporters;its physiological roles in the central nervous system. *Biol Pharm Bull*. 2004; 27(10): 1489–96.
106. Pan W., Kastin A.J. Polypeptide delivery across the blood-brain bar- rier. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004; 3(2): 131–6.
107. Pan W., Tu H., Kastin A.J. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides*. 2006; 27(4): 911–6.
108. Pan W., Kastin A.J. Urocortin and the brain. *Prog Neurobiol*. 2008; 84(2): 148–56.
109. Pardridge W.M. Receptor-mediated peptide transport through the blood-brain barrier. *Endocr Rev*. 1986; 7(3): 314–30.
110. Pardridge W.M. Opioid peptide drug development: transport of opi- oid chimeric peptides through the blood-brain barrier. *NIDA Res Monogr*. 1992; 120: 153–68.
111. Pardridge W.M. Blood-brain barrier genomics and the use of endo- genous transporters to cause drug penetration into the brain. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2003; 6(5): 683–91.
112. Pavel J., Benicky J., Murakami Y. et al. Peripherally administered angiotensin II AT₁ receptor antagonists are anti-stress compounds in vivo. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1148: 360–6.
113. Pelisch N., Hosomi N., Ueno M. et al. Systemic candesartan redu- ces brain angiotensin II via downregulation of brain renin-angioten- sin system. *Hypertens Res*. 2010; 33(2): 161–4.
114. Peter J.C., Lecourt A.C., Weckering M. et al. A pharmacologically active monoclonal antibody against the human melanocortin-4 re- ceptor: Effectiveness after peripheral and central administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010; 333(2): 478–90.
115. Prokai-Tatrai K., Nguyen V., Zharikova A.D. et al. Prodrugs to en- hance central nervous system effects of the TRH-like peptide pGlu- Glu-Pro-NH₂. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003; 13(6): 1011–4.

116. Rapoport S.I., Hori M., Klatzo I. Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol.* 1972; 223(2): 323–31.
117. Rapoport S.I. Advances in osmotic opening of the blood-brain barrier to enhance CNS chemotherapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10(10): 1809–18.
118. Reichel A., Begley D.J., Ermisch A. Arginine vasopressin reduces the blood-brain transfer of L-tyrosine and L-valine: further evidence of the effect of the peptide on the L-system transporter at the blood-brain barrier. *Brain Res.* 1996; 713(1–2): 232–9.
119. Reynolds J.C., Ouyang A., Cohen S1820. Evidence for an opiate-mediated pyloric sphincter reflex. *Am J Physiol.* 1984; 246(2 Pt 1): G130–6.
120. Rinder J., Szallasi A., Lundberg J.M. Capsaicin-, resiniferatoxin-, and lactic acid-evoked vascular effects in the pig nasal mucosa in vivo with reference to characterization of the vanilloid receptor. *Pharmacol Toxicol.* 1996; 78(5): 327–35.
121. Rubinstein I., Ikezaki H., Onyükel H. Intratracheal and subcutaneous liposomal VIP normalizes arterial pressure in spontaneously hypertensive hamsters. *Int J Pharm.* 2006; 316(1–2): 144–7.
122. Russell J., Bass P., Goldberg L.I. et al. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol.* 1982; 78(3): 255–61.
123. Sakai Y., Daniel E.E., Jury J., Fox J.E. Neurotensin inhibition of canine intestinal motility in vivo via alpha-adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 1984; 62(4): 403–11.
124. Saria A., Yan Z., Wolf G. et al. Control of vascular permeability and vascular smooth muscle in the respiratory tract by multiple neuropeptides. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1989; 457: 25–8.
125. Schinkel A.H., Smit J.J., van Tellingen O. et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell.* 1994; 77(4): 491–502.
126. Schinkel A.H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999; 36(2–3): 179–94.
127. Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 α in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport.* 2003; 14(16): 2041–6.
128. Soloway A.H. Correlation of drug penetration of brain and chemical structure. *Science.* 1958; 128 (3338): 1572–4.
129. Staines D.R., Bренu E.W., Marshall-Gradisnik S. Postulated role of vasoactive neuropeptide-related immunopathology of the blood brain barrier and Virchow-Robin spaces in the aetiology of neurological-related conditions. *Mediators Inflamm.* 2008; 2008: 792428.
130. Stockhorst U., de Fries D., Steingrueber H.J., Scherbaum W.A. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiol Behav.* 2004; 83(1): 47–54.
131. Takanaga H., Ohtsuki S., Hosoya Ki, Terasaki T. GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21(10): 1232–9.
132. Toth I. A novel chemical approach to drug delivery: lipidic amino acid conjugates. *J Drug Target.* 1994; 2(3): 217–39.
133. Urayama A., Yamada S., Kimura R. et al. Neuroprotective effect and brain receptor binding of taltirelin, a novel thyrotropin-releasing hormone (TRH) analogue, in transient forebrain ischemia of C57BL/6J mice. *Life Sci.* 2002; 72(4–5): 601–7.
134. Urayama A., Yamada S., Ohmori Y. et al. Blood-brain permeability of [3 H]-[3-methyl-His 2]thyrotropin-releasing hormone (MeTRH) in mice: effects of TRH and its analogues. *Drug Metab Pharmacokin.* 2003; 18(5): 310–8.
135. Veber D.F., Saperstein R., Nutt R.F. et al. A super active cyclic hexapeptide analog of somatostatin. *Life Sci.* 1984; 34(14): 1371–8.
136. Veronesi M.C., Kubek D.J., Kubek M.J. Intranasal delivery of a thyrotropin-releasing hormone analog attenuates seizures in the amygdala-kindled rat. *Epilepsia.* 2007; 48(12): 2280–6.
137. Veronesi M.C., Aldouby Y., Domb A.J., Kubek M.J. Thyrotropin-releasing hormone d,l polylactide nanoparticles (TRH-NPs) protect against glutamate toxicity in vitro and kindling development in vivo. *Brain Res.* 2009; 1303: 151–60.
138. Volk H., Potschka H., Löscher W. Immunohistochemical localization of P-glycoprotein in rat brain and detection of its increased expression by seizures are sensitive to fixation and staining variables. *J Histochem Cytochem.* 2005; 53(4): 517–31.
139. Volk H.A., Burkhardt K., Potschka H. et al. Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience.* 2004; 123(3): 751–9.
140. Wakayama K., Ohtsuki S., Takanaga H. et al. Localization of norepinephrine and serotonin transporter in mouse brain capillary endothelial cells. *Neurosci Res.* 2002; 44(2): 173–80.
141. Weindl A. The blood-brain barrier and its role in the control of circulatory hormone effects on the brain. In: Ganten D., Pfaff D., eds. *Central Cardiovascular Control: Basic and Clinical Aspects.* Berlin: Springer-Verlag; 1983.
142. Weyerermann P., Dallmann R., Magyar J. et al. Orally available selective melanocortin-4 receptor antagonists stimulate food intake and reduce cancer-induced cachexia in mice. *PLoS One.* 2009; 4(3): e4774.
143. Witt K.A., Davis T.P. CNS drug delivery: opioid peptides and the blood-brain barrier. *AAPS J.* 2006; 8(1): E76–88.
144. Wright J.W., Harding J.W. The brain RAS and Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 2010; 223(2): 326–33.
145. Wu D., Pardridge W.M. Central nervous system pharmacologic effect in conscious rats after intravenous injection of a biotinylated vasoactive intestinal peptide analog coupled to a blood-brain barrier drug delivery system. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 279(1): 77–83.
146. Xiang J., Ennis S.R., Abdelkarim G.E. et al. Glutamine transport at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Neurochem Int.* 2003; 43(4–5): 279–88.
147. Yoon S.H., Wu J., Wu W.M. et al. Brain-targeted chemical delivery of [Leu 2 , Pip 3]-TRH: synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem.* 2000; 8(5): 1059–63.
148. Youn Y.S., Jeon J.E., Chae S.Y. et al. PEGylation improves the hypoglycaemic efficacy of intranasally administered glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic db/db mice. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(4): 343–6.
149. Zelivyanskaya M.L., Nelson J.A., Poluektova L. et al. Tracking superparamagnetic iron oxide labeled monocytes in brain by high-field magnetic resonance imaging. *J Neurosci Res.* 2003; 73(3): 284–95.



150. Zhang Y., Han H., Elmquist W.F., Miller D.W. Expression of various multidrug resistance-associated protein (MRP) homologues in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res.* 2000; 876(1–2): 148–53.
151. Zlokovic B.V. Cerebrovascular permeability to peptides: manipulations of transport systems at the blood-brain barrier. *Pharm Res.* 1995; 12(10): 1395–406.

REFERENCES

- Bakharev V.D., Maryanovich A.T., Slyusar I.B. i soavt. Vliyaniye neuropeptida arginin-vazopressina na perenosimost' chelovekom zharkoy sukhoy sredy. [Effect of the neuropeptide arginine-vasopressin on human tolerance to hot dry environments]. *Fiziol. cheloveka.* 1983. 9(5): 819–27. (in Russian)
- Bredberi M. Kontseptsiya gematoentsefalicheskogo bar'yera. [The concept of the blood-brain barrier]. *Per. s angl. Moskva: Meditsina Publ.;* 1983. (in Russian)
- Maryanovich A.T. Obshchaya teoriya peptidnoy regulyatsii fiziologicheskikh funktsiy. Gematoentsefalicheskiy bar'yer i evolyutsiya svyazey mezhdru periferiyey i mozgom. [General theory of peptide regulation of physiological functions. The blood-brain barrier and the evolution of connections between the periphery and the brain]. Sankt-Peterburg: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2014. (in Russian)
- Maryanovich A.T., Polyakov Ye.L. Neuropeptidy i gematoentsefalicheskiy bar'yer. [Neuropeptides and the blood-brain barrier]. *Uspekhi fiziol. nauk.* 1991; 22(2): 33–51. (in Russian)
- Nikiforovich G.V., Galaktionov S.G., Chipens G.I. Konformatsiya peptidnykh bioregulyatorov. [Conformation of peptide bioregulators]. Moskva: Meditsina Publ.; 1983. (in Russian)
- Rozenberg O.A. Perspektivy sozdaniya organotropnykh liposom. [Prospects for the creation of organotropic liposomes]. *Zhurn. Vses. khimich. obshchestva.* 1987; 32(5): 514–21. (in Russian)
- Saatov T.S., Isayev E.I., Burkhanov S.A. Transport autologichnykh liposom v organizme. [Transport of autologous liposomes in the body]. *Zhurn. Vsesoyuz. khimich. obshchestva.* 1987; 32(5): 522–7. (in Russian)
- Abbott N.J., Khan E.U., Rollinson C.M. et al. Drug resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 38–47.
- Agha-Mir-Salim S., Baumgarten C., Jahnke V. et al. Presence of vasoactive intestinal peptide receptors in nasal mucosa. *Skin Pharmacol.* 1991; 4(3): 213–9.
- Ali M., Gawin A.Z., Baraniuk J.N. Effects of bombesin family peptides and antagonists on guinea pig nasal mucosal secretion. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 276(3): 1266–71.
- Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004; 16(1): 1–13.
- Banks W.A., Kastin A.J. Peptides and the blood-brain barrier: lipophilicity as a predictor of permeability. *Brain Res Bull.* 1985; 15(3): 287–92.
- Banks W.A., Kastin A.J., Huang W. et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides.* 1996; 17(2): 305–11.
- Banks W.A., Uchida D., Arimura A. et al. Transport of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide across the blood-brain barrier and the prevention of ischemia-induced death of hippocampal neurons. *Ann N Y Acad Sci.* 1996; 805: 270–7.
- Banks W.A., Jaspan J.B., Huang W., Kastin A.J. Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides.* 1997; 18(9): 1423–9.
- Banks W.A. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition.* 2001; 17(5): 434–7. PMID: 11377145.
- Banks W.A., McMillian C.L., Iyengar S. Saturable transport of the neurokinin-1 non-peptide antagonist LY303870 across the rat blood-brain barrier after intravenous administration. *Life Sci.* 2001; 69(14): 1683–9.
- Banks W.A., Tschöp M., Robinson S.M., Heiman M.L. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302(2): 822–7.
- Banks W.A. The blood-brain barrier: connecting the gut and the brain. *Regul Pept.* 2008; 149(1–3): 11–4.
- Baraniuk J.N., Lundgren J.D., Goff J. et al. Gastrin-releasing peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest.* 1990; 85(4): 998–1005.
- Baraniuk J.N., Ali M., Yuta A., Fang S.Y., Naranch K. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(2): 655–62.
- Begley D.J., Zlokovic B.V. Neuropeptides and the blood-brain barrier. In: Suckling A.J., Rumsby M.G., Bradbury M.W.B., eds. *The Blood-Brain Barrier in Health and Disease.* Chichester: Horwood; 1986.
- Begley D.J., Squires L.K., Zlokovic B.V. et al. Permeability of the blood-brain barrier to the immunosuppressive cyclic peptide cyclosporin A. *J Neurochem.* 1990; 55(4): 1222–30.
- Begley D.J. The blood-brain barrier: principles for targeting peptides and drugs to the central nervous system. *J Pharm Pharmacol.* 1996; 48(2): 136–46.
- Begley D.J. ABC transporters and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(12): 1295–312.
- Belova I., Jonsson G. Blood-brain barrier permeability and immobilization stress. *Acta Physiol Scand.* 1982; 116(1): 21–9.
- Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwińska K., Malecki A. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(5): 600–22.
- Bickel U., Yoshikawa T., Landaw E.M. et al. Pharmacologic effects in vivo in brain by vector-mediated peptide drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90(7): 2618–22.
- Bickel U., Yoshikawa T., Pardridge W.M. Delivery of peptides and proteins through the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 46(1–3): 247–79.
- Boado R.J., Zhang Y., Wang Y., Pardridge W.M. Engineering and expression of a chimeric transferrin receptor monoclonal antibody for blood-brain barrier delivery in the mouse. *Biotechnol Bioeng.* 2009; 102(4): 1251–8.
- Bodor N., Prokai L., Wu W.M., et al. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. *Science.* 1992; 257(5077): 1698–700.

32. Borges-Walmsley M.I., McKeegan K.S., Walmsley A.R. Structure and function of efflux pumps that confer *r(9)*esistance to drugs. *Biochem J.* 2003; 376(Pt 2): 313–38.
33. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(16): 1295–302.
34. Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug resistance (MDR1) gene: correlation with P glycoprotein expression and activity in vivo. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 207–10.
35. Broadwell R.D., Balin B.J., Salzman M., Kaplan R.S. Brain-blood barrier? Yes and no. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983; 80(23): 7352–6.
36. Broughton Pipkin F., Symonds E.M., Turner S.R. The effect of captopril (SQ14,225) upon mother and fetus in the chronically cannulated ewe and in the pregnant rabbit. *J Physiol.* 1982; 323: 415–22.
37. Brown M.R. Bombesin, somatostatin, and related peptides: actions on thermoregulation. *Fed Proc.* 1981; 40(13): 2765–8.0007
38. Campbell M., Kiang A.S., Kenna P.F. et al. RNAi-mediated reversible opening of the blood-brain barrier. *J Gene Med.* 2008; 10(8): 930–47.
39. Chen D., Li Q.T., Lee K.H. Antinociceptive activity of liposome-entrapped calcitonin by systemic administration in mice. *Brain Res.* 1993; 603(1): 139–42.
40. Chen D., Lee K.H. Biodistribution of calcitonin encapsulated in liposomes in mice with particular reference to the central nervous system. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1158(3): 244–50.
41. Chen P., Bodor N., Wu W.M., Prokai L. Strategies to target kyotorphin analogues to the brain. *J Med Chem.* 1998; 41(20): 3773–81.
42. Cornford E.M., Braun L.D., Crane P.D., Oldendorf W.H. Blood-brain barrier restriction of peptides and the low uptake of enkephalins. *Endocrinology.* 1978; 103(4): 1297–303.
43. Dallas S., Zhu X., Baruchel S. et al. Functional expression of the multidrug resistance protein 1 in microglia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 307(1): 282–90.
44. Deli M.A. Potential use of tight junction modulators to reversibly open membranous barriers and improve drug delivery. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1788(4): 892–910.
45. Dogrukol-Ak D., Tore F., Tuncel N. Passage of VIP/PACAP/secretin family across the blood-brain barrier: therapeutic effects. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(12): 1325–40.
46. Dufes C., Gaillard F., Uchegbu I.F. et al. Glucose-targeted niosomes deliver vasoactive intestinal peptide (VIP) to the brain. *Int J Pharm.* 2004; 285(1–2): 77–85.
47. Dyck B., Grigoriadis D.E., Gross R.S. et al. Potent, orally active corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonists containing a tricyclic pyrrolopyridine or pyrazolopyridine core. *J Med Chem.* 2005; 48(12): 4100–10.
48. Elias C.F., Aschkenasi C., Lee C. et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron.* 1999; 23(4): 775–86.
49. Ermisch A., Rühle H.J., Landgraf R., Hess J. Blood-brain barrier and peptides. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5(3): 350–7.
50. Ermisch A., Rühle H.J., Kretzschmar R., Baethmann A. On the blood-brain barrier to peptides: specific binding of atrial natriuretic peptide in vivo and in vitro. *Brain Res.* 1991; 554(1–2): 209–16.
51. Fisher D.A., Brown M.R. Somatostatin analog: plasma catecholamine suppression mediated by the central nervous system. *Endocrinology.* 1980; 107(3): 714–8.
52. Fleegal-DeMotta M.A., Doghu S., Banks W.A. Angiotensin II modulates BBB permeability via activation of the AT(1) receptor in brain endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29(3): 640–7.
53. Frederickson RCA., Smithwick E.L. Evidence for tonic activity of enkephalins in brain and development of systemically active analogues with clinical potential. In: William E Jr., Bunney WE, Usdin E, Kline N, eds. *Endorphins in Mental Health Research.* London: Macmillan Publ.; 1979.
54. Frey I.M., Rubio-Aliaga I., Klempt M. et al. Phenotype analysis of mice deficient in the peptide transporter PEPT2 in response to alterations in d [144]. ietary protein intake. *Pflugers Arch.* 2006; 452(3): 300–6.
55. Fry M., Ferguson A.V. Ghrelin: central nervous system sites of action in regulation of energy balance. *Int J Pept.* 2010; 2010: 616757.
56. Ganapathy V., Miyauchi S. Transport systems for opioid peptides in mammalian tissues. *AAPS J.* 2005; 7(4): E852–6.
57. Gao X.P., Noda Y., Rubinstein I., Paul S. Vasoactive intestinal peptide encapsulated in liposomes: effects on systemic arterial blood pressure. *Life Sci.* 1994; 54(15): PL247–52.
58. Guérin C.J., Nolan C.C., Mavroudis G. et al. The dynamics of blood-brain barrier breakdown in an experimental model of glial cell degeneration. *Neuroscience.* 2001; 103(4): 873–83.
59. Habgood M.D., Begley D.J., Abbott N.J. Determinants of passive drug entry into the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol.* 2000; 20(2): 231–53.
60. Hagenbuch B., Gao B., Meier P.J. Transport of xenobiotics across the blood-brain barrier. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 231–4.
61. Hallschmid M., Benedict C., Schultes B. et al. Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders. *Regul Pept.* 2008; 149(1–3): 79–83.
62. Hannan C.J., Kettler T.M., Artru A.A., Aronstam R. Blood-brain barrier permeability during hypocapnia in halothane-anesthetized monkeys. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 529: 172–4.
63. Hardebo J.E. Barrier mechanisms for intertransmitter monoamines and their precursors at the blood-brain interphase. Lund (Sweden); 1978.
64. Hardebo J.E., Owman C., Wiklund L. Influence of neurotransmitter monoamines neurotoxic analogues on morphologic blood-brain barrier function. In: Cervós-Navarro J, Fritschka E. *Cerebral Microcirculation and Metabolism.* New York: Raven Press; 1981.
65. Hardebo J.E., Kährström J. Endothelial negative surface charge areas and blood-brain barrier function. *Acta Physiol Scand.* 1985; 125(3): 495–9.
66. Hawkins R.A., O’Kane R.L., Simpson I.A., Viña J.R. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. *J Nutr.* 2006; 136(1 Suppl): 218S–26S.
67. Hickey W.F. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia* 2001; 36(2): 118–24.
68. Hiramoto R.N., Hsueh C.M., Rogers C.F. et al. Conditioning of the allogeneic cytotoxic lymphocyte response. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44(2): 275–80.(9)



69. Holmes A., Heilig M., Rupniak N.M. et al. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2003; 24(11): 580–8.
70. Holsboer F., Ising M. Central CRH system in depression and anxiety-evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2–3): 350–7.
71. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept.* 2009; 155(1–3): 11–7.
72. Ilbay G., Sahin D., Ates N. Changes in blood-brain barrier permeability during hot water-induced seizures in rats. *Neurol Sci.* 2003; 24(4): 232–5.
73. Ising M., Holsboer F. CR0857H-sub-1 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007; 15(6): 519–28.
74. Jaeger L.B., Banks W.A. Antisense therapeutics and the treatment of CNS disease. *Front Biosci.* 2004; 9: 1720–7.
75. Johansson B.B. Blood-brain barrier, entry of cells and pyrogens. In: Bartfai T., Ottoson D., eds. *Neuro-Immunology of Fever.* Oxford: Pergamon Press; 1992.
76. Kastin A.J., Nissen C., Coy D.H. Permeability of blood-brain barrier to DSIP peptides. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981; 15(6): 955–9.
77. Kastin A.J., Akerstrom V., Pan W. Activation of urocortin transport into brain by leptin. *Peptides.* 2000; 21(12): 1811–7.0231
78. Kastin A.J., Akerstrom V. Differential interactions of ur0007ocortin/corticotropin-releasing hormone peptides with the blood-brain barrier. *Neuroendocrinology.* 2002; 75(6): 367–74.
79. Kastin A.J., Pan W. Brain influx of endogenous peptides affecting food intake. In: Sharma H.S., Westman J., eds. *Blood — Spinal Cord and Brain Barriers in the Health and Disease.* Amsterdam: Elsevier; 2004.
80. Kern W., Schiefer B., Schwarzenburg J. et al. Evidence for central nervous effects of corticotropin-releasing hormone on gastric acid secretion in humans. *Neuroendocrinology.* 1997; 65(4): 291–8.
81. Kim D.H., Park I.H., Cho J.S. et al. Alterations of vasoactive intestinal polypeptide receptors in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011; 25(1): e44–7.
82. Koziara J.M., Lockman P.R., Allen D.D., Mumper R.J. In situ blood-brain barrier transport of nanoparticles. *Pharm Res.* 2003; 20(11): 1772–8.
83. Kraft M.D. Emerging pharmacologic options for treating postoperative ileus. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(20 Suppl 13): S13–20.
84. Kreuter J., Ramge P., Petrov V. et al. Direct evidence that polysorbate-80-coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior binding of drug to the nanoparticles. *Pharm Res.* 2003; 20(3): 409–16.
85. Kubek M.J., Domb A.J., Veronesi M.C. Attenuation of kindled seizures by intranasal delivery of neuropeptide-loaded nanoparticles. *Neurotherapeutics.* 2009; 6(2): 359–71.
86. Kurz A., Sessler D.I. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs.* 2003; 63(7): 649–71.
87. Le Mével J.C., Lancien F., Mimassi N., Conlon J.M. Ventilatory and cardiovascular actions of centrally administered trout tachykinins in the unanesthetized trout. *J Exp Biol.* 2007; 210 (Pt 18): 3301–10.
88. Leger J.P., Mathieson W.B. Effects of bombesin on behavioral thermoregulation in the bullfrog. *Brain Behav Evol.* 1997; 50(5): 304–12.
89. Lenz H.J., Forquignon I., Drüge G., Greten H. Effects of neuropeptides on gastric acid and duodenal bicarbonate secretions in freely moving rats. *Regul Pept.* 1989; 24(3): 293–300.
90. Li Y., Wu X., Yao H., Owyang C. Secretin activates vagal primary afferent neurons in the rat: evidence from electrophysiological and immunohistochemical studies. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289(4): G745–52.
91. Li Y.Q., Chen P., Haimovitz-Friedman A. et al. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation. *Cancer Res.* 2003; 63(18): 5950–6.
92. Lin L., Bray G., York D.A. Enterostatin suppresses food intake in rats after near-celiac and intracarotid arterial injection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 278(5): R1346–51.
93. Lockman P.R., Mumper R.J., Khan M.A., Allen D.D. Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28(1): 1–13.
94. Löscher W., Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301(1): 7–14
95. Löscher W., Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx.* 2005; 2(1): 86–98.
96. Macova M., Pavel J., Saavedra J.M. A peripherally administered, centrally acting angiotensin II AT₂ antagonist selectively increases brain AT₁ receptors and decreases brain tyrosine hydroxylase transcription, pituitary vasopressin and ACTH. *Brain Res.* 2009; 1250: 130–40.
97. Maksymowych W.P. Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin. *Can Fam Physician.* 1998; 44: 2160–6.
98. Maresh G.A., Kastin A.J., Brown T.T. et al. Peptide transport system-1 (PTS-1) for Tyr-MIF-1 and Met-enkephalin differs from the receptors for either. *Brain Res.* 1999; 839(2): 336–40.
99. McCulloch J., Edvinsson L. Cerebral circulatory and metabolic effects of vasoactive intestinal polypeptide. *Am J Physiol.* 1980; 238(4): H449–56.
100. Mesiwala A.H., Farrell L., Wenzel H.J. et al. High-intensity focused ultrasound selectively disrupts the blood-brain barrier in vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2002; 28(3): 389–400.
101. Million M., Grigoriadis D.E., Sullivan S. et al. A novel water-soluble selective CRF₁ receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res.* 2003; 985(1): 32–42.
102. Muranishi S. Absorption enhancers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1990; 7(1): 1–33.
103. Nonaka N., Shioda S., Niehoff M.L., Banks W.A. Characterization of blood-brain barrier permeability to PYY3–36 in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306(3): 948–53.
104. O’Kane R.L., Hawkins R.A. Na⁺-dependent transport of large neutral amino acids occurs at the abluminal membrane of the blood-brain barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285(6): E1167–73.
105. Ohtsuki S. New aspects of the blood-brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. *Biol Pharm Bull.* 2004; 27(10): 1489–96.

106. Pan W., Kastin A.J. Polypeptide delivery across the blood-brain barrier. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004; 3(2): 131–6.
107. Pan W., Tu H., Kastin A.J. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides.* 2006; 27(4): 911–6.
108. Pan W., Kastin A.J. Urocortin and the brain. *Prog Neurobiol.* 2008; 84(2): 148–56.
109. Pardridge W.M. Receptor-mediated peptide transport through the blood-brain barrier. *Endocr Rev.* 1986; 7(3): 314–30.
110. Pardridge W.M. Opioid peptide drug development: transport of opioid chimeric peptides through the blood-brain barrier. *NIDA Res Monogr.* 1992; 120: 153–68.
111. Pardridge W.M. Blood-brain barrier genomics and the use of endogenous transporters to cause drug penetration into the brain. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2003; 6(5): 683–91.
112. Pavel J., Benicky J., Murakami Y. et al. Peripherally administered angiotensin II AT₁ receptor antagonists are anti-stress compounds in vivo. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1148: 360–6.
113. Pelisch N., Hosomi N., Ueno M. et al. Systemic candesartan reduces brain angiotensin II via downregulation of brain renin-angiotensin system. *Hypertens Res.* 2010; 33(2): 161–4.
114. Peter J.C., Lecourt A.C., Weckering M. et al. A pharmacologically active monoclonal antibody against the human melanocortin-4 receptor: Effectiveness after peripheral and central administration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 333(2): 478–90.
115. Prokai-Tatrai K., Nguyen V., Zharikova A.D. et al. Prodrugs to enhance central nervous system effects of the TRH-like peptide pGlu-Glu-Pro-NH₂. *Bioorg Med Chem Lett.* 2003; 13(6): 1011–4.
116. Rapoport S.I., Hori M., Klatzo I. Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol.* 1972; 223(2): 323–31.
117. Rapoport S.I. Advances in osmotic opening of the blood-brain barrier to enhance CNS chemotherapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10(10): 1809–18.
118. Reichel A., Begley D.J., Ermisch A. Arginine vasopressin reduces the blood-brain transfer of L-tyrosine and L-valine: further evidence of the effect of the peptide on the L-system transporter at the blood-brain barrier. *Brain Res.* 1996; 713(1–2): 232–9.
119. Reynolds J.C., Ouyang A., Cohen S1820. Evidence for an opiate-mediated pyloric sphincter reflex. *Am J Physiol.* 1984; 246(2 Pt 1): G130–6.
120. Rinder J., Szallasi A., Lundberg J.M. Capsaicin-, resiniferatoxin-, and lactic acid-evoked vascular effects in the pig nasal mucosa in vivo with reference to characterization of the vanilloid receptor. *Pharmacol Toxicol.* 1996; 78(5): 327–35.
121. Rubinstein I., Ikezaki H., Onyüksel H. Intratracheal and subcutaneous liposomal VIP normalizes arterial pressure in spontaneously hypertensive hamsters. *Int J Pharm.* 2006; 316(1–2): 144–7.
122. Russell J., Bass P., Goldberg L.I. et al. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol.* 1982; 78(3): 255–61.
123. Sakai Y., Daniel E.E., Jury J., Fox J.E. Neurotensin inhibition of canine intestinal motility in vivo via alpha-adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 1984; 62(4): 403–11.
124. Saria A., Yan Z., Wolf G. et al. Control of vascular permeability and vascular smooth muscle in the respiratory tract by multiple neuropeptides. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1989; 457: 25–8.
125. Schinkel A.H., Smit J.J., van Tellingen O. et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell.* 1994; 77(4): 491–502.
126. Schinkel A.H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999; 36(2–3): 179–94.
127. Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 α in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport.* 2003; 14(16): 2041–6.
128. Soloway A.H. Correlation of drug penetration of brain and chemical structure. *Science.* 1958; 128 (3338): 1572–4.
129. Staines D.R., Brenu E.W., Marshall-Gradisnik S. Postulated role of vasoactive neuropeptide-related immunopathology of the blood brain barrier and Virchow-Robin spaces in the aetiology of neurological-related conditions. *Mediators Inflamm.* 2008; 2008: 792428.
130. Stockhorst U., de Fries D., Steingrueber H.J., Scherbaum W.A. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiol Behav.* 2004; 83(1): 47–54.
131. Takanaga H., Ohtsuki S., Hosoya Ki, Terasaki T. GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21(10): 1232–9.
132. Toth I. A novel chemical approach to drug delivery: lipidic amino acid conjugates. *J Drug Target.* 1994; 2(3): 217–39.
133. Urayama A., Yamada S., Kimura R. et al. Neuroprotective effect and brain receptor binding of taltirelin, a novel thyrotropin-releasing hormone (TRH) analogue, in transient forebrain ischemia of C57BL/6J mice. *Life Sci.* 2002; 72(4–5): 601–7.
134. Urayama A., Yamada S., Ohmori Y. et al. Blood-brain permeability of [³H]-[3-methyl-His²]thyrotropin-releasing hormone (MeTRH) in mice: effects of TRH and its analogues. *Drug Metab Pharmacokin.* 2003; 18(5): 310–8.
135. Veber D.F., Saperstein R., Nutt R.F. et al. A super active cyclic hexapeptide analog of somatostatin. *Life Sci.* 1984; 34(14): 1371–8.
136. Veronesi M.C., Kubek D.J., Kubek M.J. Intranasal delivery of a thyrotropin-releasing hormone analog attenuates seizures in the amygdala-kindled rat. *Epilepsia.* 2007; 48(12): 2280–6.
137. Veronesi M.C., Aldouby Y., Domb A.J., Kubek M.J. Thyrotropin-releasing hormone d,l polylactide nanoparticles (TRH-NPs) protect against glutamate toxicity in vitro and kindling development in vivo. *Brain Res.* 2009; 1303: 151–60.
138. Volk H., Potschka H., Löscher W. Immunohistochemical localization of P-glycoprotein in rat brain and detection of its increased expression by seizures are sensitive to fixation and staining variables. *J Histochem Cytochem.* 2005; 53(4): 517–31.
139. Volk H.A., Burkhardt K., Potschka H. et al. Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience.* 2004; 123(3): 751–9.
140. Wakayama K., Ohtsuki S., Takanaga H. et al. Localization of norepinephrine and serotonin transporter in mouse brain capillary endothelial cells. *Neurosci Res.* 2002; 44(2): 173–80.



141. Weindl A. The blood-brain barrier and its role in the control of circulatory hormone effects on the brain. In: Ganten D., Pfaff D., eds. *Central Cardiovascular Control: Basic and Clinical Aspects*. Berlin: Springer-Verlag; 1983.
142. Weyermann P., Dallmann R., Magyar J. et al. Orally available selective melanocortin-4 receptor antagonists stimulate food intake and reduce cancer-induced cachexia in mice. *PLoS One*. 2009; 4(3): e4774.
143. Witt K.A., Davis T.P. CNS drug delivery: opioid peptides and the blood-brain barrier. *AAPS J*. 2006; 8(1): E76–88.
144. Wright J.W., Harding J.W. The brain RAS and Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2010; 223(2): 326–33.
145. Wu D., Pardridge W.M. Central nervous system pharmacologic effect in conscious rats after intravenous injection of a biotinylated vasoactive intestinal peptide analog coupled to a blood-brain barrier drug delivery system. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 279(1): 77–83.
146. Xiang J., Ennis S.R., Abdelkarim G.E. et al. Glutamine transport at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Neurochem Int*. 2003; 43(4–5): 279–88.
147. Yoon S.H., Wu J., Wu W.M. et al. Brain-targeted chemical delivery of [Leu², Pip³]-TRH: synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem*. 2000; 8(5): 1059–63.
148. Youn Y.S., Jeon J.E., Chae S.Y. et al. PEGylation improves the hypoglycaemic efficacy of intranasally administered glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic db/db mice. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(4): 343–6.
149. Zelivyanskaya M.L., Nelson J.A., Poluektova L. et al. Tracking superparamagnetic iron oxide labeled monocytes in brain by high-field magnetic resonance imaging. *J Neurosci Res*. 2003; 73(3): 284–95.
150. Zhang Y., Han H., Elmquist W.F., Miller D.W. Expression of various multidrug resistance-associated protein (MRP) homologues in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res*. 2000; 876(1–2): 148–53.
151. Zlokovic B.V. Cerebrovascular permeability to peptides: manipulations of transport systems at the blood-brain barrier. *Pharm Res*. 1995; 12(10): 1395–406.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 23.06.16

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «**Russian Biomedical Research**» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), свидетельство: ПИ № ФС77-74228 от 02 ноября 2018 г. (ранее ПИ № ТУ78-01869 от 17 мая 2016 г.), именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы, и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

Подача статей в журнал «Russian Biomedical Research» осуществляется только через онлайн форму с сайта СПбГПМУ: <http://gpma.ru/science/pediatr/> с пометкой «для Russian Biomedical Research».

Требования к отправке статей

Перед заполнением анкеты авторам рекомендуется подготовить все необходимые для ввода данные, а также выбрать автора (в случае коллектива авторов статьи), **ОТВЕТСТВЕННОГО ЗА ПЕРЕПИСКУ**. Для успешного заполнения анкеты необходимо иметь всю указанную информацию и на русском, и на английском языках!!!

Все названия на английском языке, включая названия статьи, названия учреждений, их подразделений должны приводиться с заглавных букв (например: Sex Differences In Aging, Life Span And Spontaneous Tumorigenesis; Bulletin of Experimental Biology and Medicine; Saint Petersburg State Pediatric Medical University) и непременно в соответствии с официальными наименованиями без самодеятельности.

Анкетные данные всех авторов — ФИО (полностью), ученая степень, звание, должность, место работы (кафедра, отделение), название учреждения, адрес учреждения, e-mail, телефон, ФИО автора, ответственного за переписку, и т.д. — заполняются в соответствующих полях формы заявки.

Резюме, ключевые слова и название статьи — также заполняются онлайн.

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar).

Файл статьи называется Фамилией первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc.

Статья должна соответствовать правилам оформления статей к публикации (см. ниже).

К каждой статье прилагается файл Экспертного Заключение (ЭЗ). Для авторов СПбГПМУ ЭЗ может только подписываться авторами статьи, печать необязательна. Для авторов других учреждений — ЭЗ оформляется обязательно полностью, с печатями (круглая печать учреждения) и подписями руководителей и комиссий данного учреждения. Заполненный, подписанный и «опечатанный» ЭЗ для отправки онлайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: srcrcenter@mail.ru

Отправленные анкетные данные авторов, статья, ЭЗ поступают на E-mail автору-отправителю (для подтверждения и проверки отправки) и на E-mail редакции scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research», с которым осуществляется вся дальнейшая работа по подготовке статьи в печать. Все вопросы по отправке статей можно адресовать на электронный адрес scrcenter@mail.ru техническому редактору журнала «Russian Biomedical Research» Марии Александровне Пахомовой.

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

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

Правила оформления статей к публикации

Статья предоставляется в электронной форме (файл MS Word версии не старше 2003, т.е. с расширением doc, заархивированный в формат .zip, .rar), шрифт — 14, интервал — полуторный.

Файл статьи называется по Фамилии первого автора, например, Иванов.doc или Petrov.doc. Никаких других слов в названии не должно быть!

Ориентировочны размер статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 страниц текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинписного» текста или 35–40 тысяч знаков с пробелами. Примерное число литературных ссылок для экспериментальной статьи — 20, для обзоров и проблемных статей — 50.

Файл статьи должен содержать НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ:

- Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
- Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях, или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
- Резюме (Summary) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных инфор-

мационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «Russian Biomedical Research» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы.

Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах **200–250 слов (1500–2000 знаков)**.

- Ключевые слова (Key words) от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.
- Текст статьи может быть написан либо на русском, либо на английском языке, также возможно публикация статьи с полным переводом. На русском и английском языках необходимо представить все рисунки и таблицы (заголовки и все надписи должны иметь перевод).

Структура основного текста статьи: введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Таблицы и рисунки приводятся непосредственно в теле статьи, каждый из которых имеет номер и название с обязательными ссылками на них в тексте статьи — в контексте предложения (например: «...как показано на рисунке 1...») или в конце предложения в круглых скобках (например: «...выявлена положительная корреляционная связь умеренной степени ($r=0,41$) между уровнем ТТГ матери и новорожденного (рис. 2)»; просьба учитывать, что

в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.

- Список литературы обязательно в алфавитном порядке: сначала все отечественные, затем иностранные авторы с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

Текст статьи должен быть подготовлен в строгом соответствии с настоящими правилами и тщательно выверен автором. В случае обнаружения значительного количества опечаток, небрежностей, пунктуационных и орфографических ошибок, нерасшифрованных сокращений, отсутствия основных компонентов и других технических дефектов оформления статей редакция возвращает статью автору для доработки. Небольшие погрешности редакция может исправить сама без согласования с автором. Кроме того, редакция оставляет за собой право осуществления литературного редактирования статей.

Сокращений, кроме общеупотребляемых, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть непременно расшифрованы полностью при первом их упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о РОН (резидуально-органической недостаточности), обуславливающей развитие ГКС (гиперкинетического синдрома), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома».

Все цитирования производятся следующим образом:

ФИО автора, год издания и прочая информация не упоминаются в тексте. Вместо этого указывается ссылка на источник литературы в виде номера в квадратных скобках (пример: «Ряд исследователей отмечает различные нарушения речевых функций при эпилепсии в детском возрасте [17, 21, 22].»), который включен в расставленный в алфавитном порядке список источников в конце статьи.

Все ссылки должны иметь соответствующий источник в списке, а каждый источник в списке — ссылку в тексте.

В виде исключения в тексте могут приводиться ФИО конкретных авторов в формате И. О. Фамилия, год и даже название источника, но при этом все равно обязательна ссылка (в квадратных скобках в конце предложения) на источник, включенный в список литературы.

(Например: «В 1892 году великий Эраст Гамильтонский описал в своем бессмертном труде «Об открытии третьего уха у человека» третье (непарное) ухо [34].»)

Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в пристатейном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

В описании указываются все авторы публикации.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются в квадратных скобках.

Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Список литературы комплектуется в следующем порядке:

Нормативные акты

Приказы, нормативные акты, методические письма и прочие законные акты, патенты, полезные модели не вносятся в список литературы, оформляются в виде сносок. Сноска — примечание, помещаемое внизу страницы (постраничная сноска). Знак сноски ставят цифрой после фрагмента основного текста, где есть упоминание об этих источниках. Рекомендуется сквозная нумерация сносок по тексту.

Интернет-ресурс

1. Интернет-ресурс, где есть название источника, автор — вносится в список литературы (в порядке алфавита) с указанием даты обращения (см. ниже пример оформления).

2. Если есть только ссылка на сайт — вносится в список литературы в конце, с указанием даты обращения.

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (Accessed 11.09.2013).

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания. Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует ред.

Айламазян Э.К., Новиков Б.Н., Зайнулина М.С., Палинка Г.К., Рябцева И.Т., Тарасова М.А. Акушерство: учебник. 6-е изд. СПб.; 2007.

Преображенский Б.С., Темкин Я.С., Лихачев А.Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В.Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3 rd ed. NY: Mosby; 1998.

Domeika M. Diagnosis of genital chlamydial infection in humans as well as in cattle. Uppsala; 1994.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала:

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенко А.П., Совчи М.Г., Иванова П.С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worring A.F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106(2,pt 1): 174–80.

Simpson J. et al. Association between adverse perinatal outcomes and serially obtained second and third trimester MS AFP measurements. Am. J. Obstet. Gynecol. 1995; 173: 1742.

Deb S., Campbell B.K., Pincott-Allen C. et al. Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three-dimensional ultrasound. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2012; 39 (5): 574–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларинг. Беларуси: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Прочее

World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, 2005 global estimates. Geneva: World Health Organization; 2011.

Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскаяязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), второй — (References) в романском алфавите (для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), [перевод названия книги или статьи на английский язык], название источника (транслитерация), выходные данные в цифровом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Пример:

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика:

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».

Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References. Переводим на английский язык название книги, статьи, постановления и т.д., переносим его в готовящийся список. **Внимание!** Необходим авторский корректный перевод названия. Автоматический перевод, предполагающий возможное искажение сути названия статьи, недопустим.

Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга: Avtor (y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english]. mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги: Avtor (y) nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english]. In: Avtor (y) nazvanie knigi (znak tochka) mesto izdaniya (dvoetochie) nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya. (dvoetochie) str. ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechi [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechi: sb. tr. T. 23. M.; 1989:107–11. (in Russian).

Статья из журнала: Avtor (y) nazvanie stat'i [The title of the article in english] (znak tochka) nazvanie zhurnala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est' v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem znak (dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritm nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya) [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutriutrobnoy gibeli ploda [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktcii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha [Time of reaction and

acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

Пример списка литературы, включающего транслированный вариант:

ЛИТЕРАТУРА

1. Кофиади И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств. Автореф. дис... канд. биол. наук. М.; 2008. Доступен по: <http://www.dnatechnology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1df a26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

и т.д.

REFERENCES

1. Kofiadi I.A. Geneticheskaya stoychivost' k zarazheniyu VICH i razvitiyu SPID v populyatsiyakh Rossii i sopredel'nykh gosudarstv [Genetic resistance to HIV infection and development of AIDS in populations of Russia and neighboring countries]. PhD-thesis. M.; 2008. Available from: <http://www.dna-technology.ru/files/images/d/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (accessed 18.09.2014) (in Russian).
2. Flynn E., Eyre S., Packham J. Childhood Arthritis Prospective Study (CAPS), UKRAG Consortium, BSPAR Study Group, Barton A., Worthington J., Thomson W. Association of the CCR5 gene with juvenile idiopathic arthritis. Genes Immun. 2010; 11 (7): 584–89.

Etc.

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

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

- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;
- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Russian Medical Visualization» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу от автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
e-mail: scrcenter@mail.ru. Сайт журнала: http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research.





СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- выполнить современный международный протокол проведения сердечно-легочной реанимации у детей и взрослых;
- использовать автоматический наружный дефибриллятор (АНД) и современные средства, обеспечивающие безопасное проведение искусственного дыхания (лицевую маску);
- работать в команде при выполнении базового реанимационного комплекса.



Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

Аккредитационно-симуляционный центр
Педиатрического университета,
Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдаётся документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafprk@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,
Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG





НЕЙРОИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ (С КУРСОМ ВИЧ)

Инфекционные заболевания нервной системы у детей часто встречаются и отличаются остротой развития, тяжестью течения, высокой летальностью и частотой резидуальных последствий, нередко приводящих к инвалидизации и социальной дезадаптации переболевших. К наиболее актуальным проблемам нейроинфекций (НИ) относятся бактериальные гнойные менингиты (БГМ), серозные менингиты, клещевые инфекции (КИ), демиелинизирующие заболевания нервной системы и ряд других заболеваний. Своеобразие рассматриваемой проблематики заключается в сочетании ряда факторов: развитие ребенка и его нервной системы и, гематоэнцефалического барьера, в частности возрастной чувствительности к возбудителю и возрастными особенностями иммунитета, особой чувствительностью ребенка разных возрастов противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим препаратам.

Оригинальность данной программы заключается в том, что рассматриваются неврологические аспекты ВИЧ-инфекции и приводятся данные собственных многолетних наблюдений, проведенных на базе Федерального центра по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям МЗ РФ.

Актуальность БГМ обусловлена не только повсеместным распространением в мире, тяжестью течения, частотой возникновения осложнений и высоким уровнем летальности, но и подавляющим количеством больных среди детей раннего возраста (более 50%). В настоящее время у детей первых 3 лет жизни преобладают менингиты менингококковой (48%), гемофильной (35,7%) и реже пневмококковой (9,2%) этиологии. Анализ летальности от БГМ показал, что в 86% — это дети 1-го года жизни, летальный исход у которых, как правило, наступил в 1 сутки госпитализации.

Другой важнейшей проблемой нейроинфекций сегодня являются клещевые инфекции (вирусный энцефалит, клещевой боррелиоз), для которых характерен полиморфизм клинических симптомов, а также латентные, бессимптомные формы болезни в начальные сроки заболевания и склонность к хронизации процесса по причине поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики.

Нередко острые или хронические инфекционные заболевания становятся причиной развития симптоматической эпилепсии. Судорожный синдром, или острые симптоматические судороги, являются одним из наиболее грозных осложнений острой фазы различных нейроинфекций. Они могут быть следствием отека головного мозга, диффузных ишемически-гипоксических метаболических нарушений в мозговой ткани, поражения паренхимы мозговой ткани в результате прямого цитопатогенного действия инфекционных агентов или опосредованного через аутоиммунные или цереброваскулярные механизмы. В то же время симптоматические судороги могут указывать и на развитие тяжелых осложнений в ходе течения инфекций — формирование субдурального скопления, абсцесса или инфаркта мозга, внутримозговых геморрагий. Знание клинико-эпидемиологических особенностей развития и течения нейроинфекций у детей позволяет выделить основные группы «риска» для принятия своевременных адекватных терапевтических и профилактических мероприятий, обеспечить дифференцированный подход к реабилитации и диспансеризации больных. Необходимость включения дополнительной образовательной программы по нейроинфекциям у детей в программу последипломного усовершенствования врачей неврологов, инфекционистов и педиатров диктуется и другой причиной. Данный раздел медицинской науки находится на стыке нескольких специальностей: педиатрии, инфекционных болезней и неврологии, обучение которым происходит на нескольких кафедрах высших медицинских учреждений, в результате чего молодые врачи не получают единых знаний об инфекционных поражениях нервной системы. Постановка диагноза при нейроинфекциях основана на умении и логике последовательного мышления по синдромальному, топическому и нозологическому диагнозу. В этой связи в программу и включены вопросы семиотики поражений центральной и периферической нервной системы, клинико-неврологические синдромы, современные способы диагностики, терапии и реабилитации переболевших нейроинфекциями.

Авторы:

д.м.н., профессор Пальчик А. Б., д.м.н., доцент Фомина М. Ю., к.м.н. Скрипченко Е.Ю.

В результате успешного выполнения дополнительной профессиональной программы повышения квалификации выдается документ установленного образца – Удостоверение о повышении квалификации.

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

Телефон: +7 (812) 416-52-25

Электронная почта: grmafpr@mail.ru

Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2,

Административный корпус, 3-й этаж, кабинет 303

WWW.GPMU.ORG

