

# RUSSIAN BIOMEDICAL RESEARCH

2020, VOLUME 5, 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](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: [it2007@inbox.ru](mailto:it2007@inbox.ru)  
Статьи просьба направлять по адресу:  
[scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@mail.ru)

#### Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.  
Tel/Fax: +7 (812) 295–31–55.  
E-mail: [it2007@inbox.ru](mailto:it2007@inbox.ru).

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 6,5.  
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 327.  
Подписано в печать 29.06.2020.

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

Зам. гл. 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. Королук 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. Микиртчичан G.L. Mikirtichan, 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.

2020, ТОМ 5, № 2

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

РОССИЙСКИЕ БИОМЕДИЦИНСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

# СОДЕРЖАНИЕ CONTENT

---

## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

---

*Д. Ю. Кормилец, А. Ю. Терехов, А. Т. Марьянович*  
Белок-антифриз в эпидидимисе человека ..... 3

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

---

*Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов*  
Диагностика заболеваний системы дыхания и ее патофизиологические основы.  
III. Cor pulmonale — легочное сердце ..... 4

*Е. В. Ермилова, Е. В. Зиновьев, Е. Н. Ямпольская*  
Оценка состояния иммунной системы после эндопротезирования молочных желез в эстетической хирургии..... 17

## ОБЗОРЫ

---

*И. Д. Димов, А. Д. Кашин, М. А. Здорикова, А. В. Зайцева, Г. Н. Денисова, Н. Р. Карелина*  
Механизмы транспорта липидов через энтероцит кишечной ворсинки ..... 24

*Ю. В. Дадали, В. А. Дадали, Д. Ю. Кормилец, А. Т. Марьянович*  
Как пептиды-антибиотики взаимодействуют с микроорганизмами..... 31

*Д. И. Василевский, С. Г. Баландов, К. А. Анисимова, Л. И. Давлетбаева*  
Механизмы развития алиментарного ожирения..... 39

*А. Т. Марьянович, М. В. Андреевская*  
Гематоэнцефалический барьер: защитная функция..... 42

*С. В. Соколов, Д. В. Заболотский*  
Когнитивные дисфункции у ортопедических больных..... 49

## ИНФОРМАЦИЯ

---

Правила для авторов ..... 52

## LETTERS TO THE EDITORS

---

*D. Yu. Kormilets, A. Yu. Terekhov, A. T. Maryanovich*  
Antifreeze Protein in the Human Epididymis ..... 3

## ORIGINAL PAPERS

---

*Y. I. Stroev, L. P. Churilov*  
Diagnosis of the diseases of respiratory system and its pathophysiological basis:  
III. Cor pulmonale — pulmonary heart disease ..... 4

*E. V. Ermilova, E. V. Zinovev, E. N. Yampolskata*  
Assessment of the state of the immune system after endoprosthesis of mammary glands in aesthetic surgery ..... 17

## REVIEWS

---

*I. D. Dimov, A. D. Kashin, M. A. Zdorikova, A. V. Zaitseva, G. N. Denisova, N. R. Karelina*  
Mechanisms of lipid transcytosis through small intestine enterocytes ..... 24

*Y. V. Dadali, V. A. Dadali, D. Yu. Kormilets, A. T. Maryanovich*  
How antibiotic peptides interact with microorganisms ..... 31

*D. I. Vasilevsky, S. G. Balandov, K. A. Anisimova, L. I. Davletbaeva*  
Mechanisms of alimentary obesity development..... 39

*A. T. Maryanovich, M. V. Andreevskaya*  
Blood-brain barrier barrier: the protective function ..... 42

*S. V. Sokolov, D. V. Zabolotsky*  
Cognitive dysfunctions in orthopedic patients ..... 49

## INFORMATION

---

Rules for authors ..... 52

## ANTIFREEZE PROTEIN IN THE HUMAN EPIDIDYMIS

© Dmitry Yu. Kormilets<sup>1</sup>, Alexander Yu. Terekhov<sup>2</sup>, Alexander T. Maryanovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, St. Petersburg, Academician Lebedev str., 6

<sup>2</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, Kirochnaya, 41. 195067, St. Petersburg, Piskarevsky, 47

**Contact Information:** Alexander T. Maryanovich — Candidate of Medical Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head Department of Normal Physiology. E-mail: atm52@mail.ru

---

Dear Editor,

Lu et al. (*J Cell Biochem.* 2018; 119: 4760) have recently reported that Colipase-like protein 2 (Clpsl2), a colipase homolog, expressed in the mammalian (including human) epididymis, plays an important role in the performance of this organ. At the same time, authors note quite reasonably that the molecular mechanisms behind the function of epididymis are still poorly understood.

Meanwhile, we would like to draw attention to the fact that in the human epididymis there is another protein dubbed *Epididymis secretory protein Li 100* (ESP Li 100) and known elsewhere as *Sialic acid synthase* (SAS) or *N-acetylneuraminase* (NANAS). The highest structural similarity of these two proteins is evidenced by the fact that both of them share an extensive (132 amino acids) totally identical region (G<sub>9</sub> — L<sub>140</sub> in humans):

VISSGMQSMQMDTMKQVYQIVKPLNPNFCFLQCTSAAYPLQPEDVNLRLVISEYQKLFDPIDPIGYSGHETGIAISVAAVALGAKVLERHITLDKWTW  
KGSDDHSASLEPGELAEVRSVRLVERALGSPTKQLL.

Importantly, sialic acid synthase is known as one of the *antifreeze* proteins (Choi et al. *J Biomol NMR.* 2015; 61: 137) described in organisms at all rungs of the evolutionary tree. At least in prokaryotes, it ensures survival in an extremely unfriendly aquatic environment. It is a highly conserved protein. We have recently found out that in the F<sub>40</sub> — E<sub>120</sub> region the human epididymis secretory protein shows almost 50 % homology with the prokaryotic sialic acid synthase, namely in the halophilic archaeon *Natrialba magadii* and cold-tolerant *Chryseobacterium*.

It appears that in the human epididymis, i.e. the organ that was moved from what thermophysiologists call the *body core* and hence unprotected until the emergence of first clothing, there may be an antifreeze protein. The potential significance of this fact is hard to overrate.

---

## БЕЛОК-АНТИФРИЗ В ЭПИДИДИМИСЕ ЧЕЛОВЕКА

© Дмитрий Юрьевич Кормилец<sup>1</sup>, Александр Юрьевич Терехов<sup>2</sup>, Александр Тимурович Марьянович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И.Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

**Контактная информация:** Александр Тимурович Марьянович — к.м.н., д.б.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии. E-mail: atm52@mail.ru

---

Уважаемый редактор,

Lu et al. (*J Cell Biochem.* 2018; 119: 4760) недавно сообщили, что колипазоподобный белок 2 (Clpsl2), гомолог колипазы, экспрессируемый в эпидидимисе млекопитающих (включая человека), играет важную роль в работе этого органа. В то же время авторы вполне обоснованно отмечают, что молекулярные механизмы, лежащие в основе функции придатка яичка, до сих пор мало изучены.

Мы хотели бы обратить внимание на тот факт, что в эпидидимисе человека есть еще один белок, называемый *секреторным белком эпидидимиса Li 100* (ESP Li 100), известный также как *синтаза сиаловой кислоты* или *N-ацетилнейраминатсинтаза* (NANAS). Высочайшее структурное сходство этих двух белков (Clpsl2 и ESP Li 100/NANAS) подтверждается тем фактом, что оба они имеют обширную (132 аминокислоты) полностью идентичную область G<sub>9</sub> — L<sub>140</sub> (у человека), а именно:

GRPMVISSGMQSMQMDTMKQVYQIVKPLNPNFCFLQCTSAAYPLQPEDVNLRLVISEYQKLFDPIDPIGYSGHETGIAISVAAVALGAKVLERHITL  
DKTWKGSDDHSASLEPGELAEVRSVRLVERALGSPTKQLL.

Синтаза сиаловой кислоты известна в качестве белка-антифриза и описана в организмах, находящихся на всех уровнях эволюционного развития. Прокариотам она обеспечивает выживание в крайне неблагоприятной водной среде. Это высоко консервативный белок. Например, мы выяснили, что в этом белке человека на участке F<sub>40</sub> — E<sub>120</sub> совпадает с белками галофильной археи *Natrialba magadii* ATCC 43099 и холодоустойчивой бактерии из рода *Chryseobacterium* по 38 аминокислот, или по 46.9 %.

Выходит, что в придатке яичка мужчины, органе, вынесенном за пределы того, что термофизиологи определяют как «ядро тела», и не защищенном (до создания первой одежды) от воздействия холодного воздуха, есть белок-антифриз. Значение этого факта очевидно.

---

## ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ И ЕЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ. III. COR PULMONALE — ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ

© Юрий Иванович Строев, Леонид Павлович Чурилов

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

**Контактная информация:** Леонид Павлович Чурилов — заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология). E-mail: elpach@mail.ru

---

**Резюме:** Эта публикация продолжает серию работ, посвященных сердечно-легочным заболеваниям и их патофизиологии. В статье сравниваются достижения и традиции российской терапевтической школы с принципами внутренней медицины, сложившимися в практике зарубежного медицинского образования. Статья посвящена этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям, формам, диагностике и основным принципам лечения и профилактики синдрома легочного сердца. Особое внимание уделено легочному сердцу как осложнению COVID-19. В статье анализируются механизмы и феноменология симптомов, важных для дифференциальной диагностики *cor pulmonale*, а также оригинальные авторские наблюдения и история медицинских исследований в этой области (8 рисунков, библиография — 58 источников).

**Ключевые слова:** Бронхолегочные заболевания; Коронавирусная инфекция; Сердечная недостаточность; Рефлекс Эйлера-Лильебранда; Синдром Хаммена-Рича; Легочное сердце; Легочная гипертензия, Острый респираторный дистресс-синдром; Тромбоземболия легочной артерии.

---

## DIAGNOSIS OF THE DISEASES OF RESPIRATORY SYSTEM AND ITS PATHOPHYSIOLOGICAL BASIS: III. COR PULMONALE — PULMONARY HEART DISEASE

© Yuri I. Stroev, Leonid P. Churilov

St. Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, St. Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7–9

**Contact information:** Leonid P. Churilov — M. D., Ph. D., Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, Deputy-Head of the Laboratory of Mosaic of Autoimmunity. E-mail: elpach@mail.ru

---

**Summary:** This publication continues a series of papers devoted to cardiopulmonary diseases and their pathophysiologic basis. The article compares the achievements and traditions of Russian therapeutic school with the principles of Internal Medicine that have evolved in the practice of foreign medical education. The article is devoted to etiology, pathogenesis, clinical manifestations, forms, diagnosis and basic principles of treatment and prevention of the *cor pulmonale* (pulmonary heart) syndrome. Special attention is paid to pulmonary heart as a complication of COVID-19. The article analyzes the mechanisms and phenomenology of the symptoms important for its differential diagnosis along with original author's observations and history of medical studies in this field (8 figs, bibliography — 58 refs).

**Keywords:** Acute respiratory distress syndrome, *Cor pulmonale*; COVID-19; Hamman — Rich syndrome; Heart failure; Hypoxic pulmonary vasoconstriction; Respiratory diseases; Pulmonary heart; Pulmonary hypertension; Lung thromboembolism.

In the previous articles [1–7] we have analyzed methodology of interviewing and visual as well as touching examination in diagnosis of cardiovascular and bronchopulmonary diseases. The continuation of the topic is devoted to diagnosis of pulmonary heart syndrome, integrating both cardiological and pulmonological aspects of physical diagnostics and its pathophysiological bases.

## COR PULMONALE: DEFINITION AND HISTORY

In broad sense of the term, pulmonary heart disease (PH, in Latin: *Cor pulmonale*) is a syndrome (pathological process) characteristic of hypertrophy and (or) dilation of the right ventricle of the heart due to pulmonary arterial hypertension caused by primary lesions of bronchopulmonary apparatus, pulmonary vessels, or by disorders of thorax and phrenic muscle. The term PH itself



Fig. 1. Post stamp of USA with a portrait of Dr. P.D. White [10]

was introduced by the classic of American Cardiology Paul Dudley White (1886–1973) in 1935 [8] (fig. 1).

But even much earlier the pathologists already have reported the connection of asthma and other chronic lung diseases with right side heart hypertrophy, dilatation and heart failure, beginning from works by Thomas Willis (1621–1675) and especially the founder of

Cardiology, French royal physician Jean-Baptiste de Sénac (1693–1770), who precisely explored cardiac hypertrophy, [9] (fig. 2).



Fig. 2. J.-B. de Sénac by unknown painter

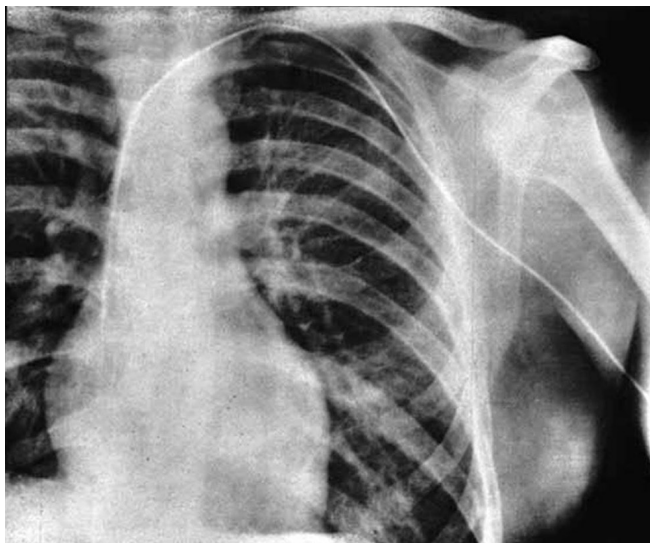
The first systematic review of heart status in lung diseases belonged to a Scottish pathologist W.T. Gairdner (1853), who correctly suspected that the mechanical overload of right ventricle in lung pathology may be responsible for pathogenesis of this condition [10]. New level of comprehension in Clinical Pathophysiology of the heart was achieved in second half of 20th century due to technique of catheterization of heart chambers and pulmonary artery. It was introduced into clinical practice by three physicians, Nobel Prize winners. A French-American clinical pathophysiological André Frédéric Cournand (1895–1988) and an American clinical pathophysiological Dickinson Woodruff Richards, Jr. (1895–1973) elaborated this technique between 1941 and early 1950ies. But, one must remember the fact that it was a young German surgeon (to that moment just graduated from medical school) Werner Theodor Otto Forssmann (1904–1979) [fig. 3] who originally suggested and performed the first catheterization of the human heart and pulmonary artery in vivo in 1929 at the clinic of Eberswalde, near Berlin.

Dr. Forssmann was assisted by a nurse Gerda Ditzen (who heroically offered herself for the experiment, but was deceived



Fig. 3. Right to left: A.F. Cournand; D.W. Richards, Jr.; W.T.O. Forssmann talking to S. Fissberg at Nobel Committee. W.T.O. Forssmann and G. Ditzen looking on historical X-ray picture many years after their heroic self-experiment [24]

by kind doctor, which did prepare her arm for manipulation, but instead performed catheterization on himself). He has personally imbued a catheter into his own ulnar vein under local anesthesia for 60 cm and they both went downstairs to X-ray ward, where continued manipulation under roentgenoscopic control. Because a fresh graduate just started to specialize in Urology, the catheter he used was a urological one. Having conducted it through the right atrium and ventricle, Dr. Forssmann then entered the pulmonary artery and his friend, an X-ray specialist made a control rhoentgenogram [fig. 4], certifying that the goal was achieved. Although the chief physician of Eberswalde's Auguste Viktoria-Heim clinic initially was annoyed with brave initiative of the young surgeon, but nevertheless he permitted Dr. Forssmann to repeat the experiment few days later on a hopelessly ill female patient in order to deliver medicines directly into her heart.



**Fig. 4.** Forssmann's original chest X-ray picture with a catheter installed [12]

The second Forssmann's experiment also was successful, and even gave a provisional improvement in the patient's status [11]. Unfortunately, later on an outstanding coryphaeus of German thoracic surgery Ernst Ferdinand Sauerbruch (1875–1951) who supervised Forssmann's thoracic specialization, did not appreciate the importance of Dr. Forssmann's innovations and kicked young colleague out of his clinic for violation of its charter and experimentations without chief's approval. The small paper published by Dr. Forssmann in 1929 remained a single written result of his breakthrough in Thoracic Medicine, but later played very important role in his life [12]. He stopped any scientific career and swapped for urological practice, married and begot 6 children, joined in 1932 Nazi party and during World War II fought as a battle surgeon. In the end of the war being in the ranks of defeated German troops he was captured by Americans and sent to prisoners-of-war (POW) camp. And by lucky occasion, among the Americans who contacted to him in POW were his American colleagues A.F. Cournand and D.W. Richards

(former artillery officer), who have read his old pioneering publication of 1929! Dr. Forssmann was liberated and returned to his practice and later — to his studies and in 1956 shared with his followers the Nobel prize.

The technique by these authors revolutionized the field of PH studies, because it gave the option to characterize objectively the presence and degree of the pulmonary hypertension, a key link in pathogenesis of PH (see below). It is used for the measurement of blood pressure within the pulmonary artery. The systolic pressure there is normally 8 to 28 mm Hg, whereas the diastolic one is 2 to 12 mm Hg; anyway the blood pressure within the pulmonary artery normally does not exceed 30/15 mm Hg.

### CLASSIFICATION OF PULMONARY HEART DISEASE

*Cor pulmonale* was classified by the WHO experts, and their consensus approved by WHO in 1961 [13]; it has been revised since then, but on the same basis.

The aetiological classification includes following 3 groups of PH cases:

- PH as a result of an ailment primarily affecting the passage of air through bronchi and alveoli;
- PH as a result of ailments primarily affecting pulmonary blood vessels;
- PH as a result of ailments primarily affecting the excursions of the thoracic cavity walls.

Next goes the clinical-pathogenetic classification of PH. According it, PH can proceed along acute, sub-acute or chronic course.

### ACUTE AND SUB-ACUTE COR PULMONALE

The *acute* PH may be caused:

- By thromboembolism, (or much more seldom — fat, gaseous, neoplastic or exclusively — by parasitic embolism) of the pulmonary artery and its branches;
- By spontaneous (particularly valve-type) pneumothorax;
- By bronchial asthmatic status;
- By acute respiratory distress syndrome (ARDS) — for which PH is quite typical, including that of shock lung and that provoked by severe COVID-19 infection.

The *sub-acute* PH can result from the following reasons:

- Massive or repetitive microembolism of the small branches of pulmonary artery;
- Pulmonary vasculitides and primary pulmonary arterial hypertension in lesions of pulmonary blood vessels;
- Mediastinal tumors, lymphogenous pulmonary carcinomatosis (miliar metastases of malignant tumors of different locations and origin, e.g., gastric, prostatic, renal, etc);
- Bronchial asthma (severe cases);
- Alveolar hypoventilation caused by botulism, poliomyelitis, generalized myasthenia (*myasthenia gravis*).

## COR PULMONALE IN HAMMAN — RICH SYNDROME: STRIKING SIMILARITIES TO COVID-19

The *Hamman — Rich*<sup>1</sup> syndrome (HRS — idiopathic acute interstitial pneumonia resulting in ARDS and in sub-acute phase giving idiopathic diffuse pneumofibrosis) regularly is complicating by PH [14].

Hans Selye once has noted, that clinicians always try to find difference between the diseases, but for pathologist the most interesting thing is why various diseases are so similar. In regards to HRS, we shall mention here one correlation which seems to us quite important. Comparing early and advanced clinical manifestations, lung pathomorphology and outcomes, as well as typical sub-acute complications of HRS [14–16] with all that facets of severe COVID-19 [17–19], we noticed strikingly close resemblance of these two entities.

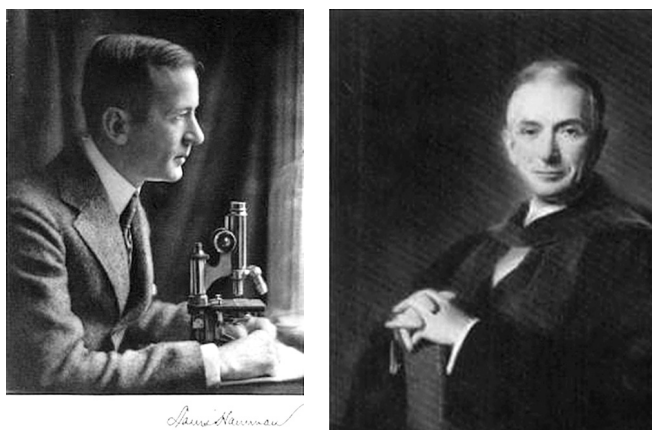


Fig. 5. Left — L.V. Hamman (photo with autograph), right — A.R. Rich

Indeed, in our opinion the *severe COVID-19 with its fever and dry non-productive cough and coming later interstitial pneumonia with diffuse alveolar damage and ARDS, as well as with its outcome to diffuse pneumofibrosis — looks very much like acquired phenocopy of HRS*, although HRS apparently never was considered to be a contagious disease, rather listed into group of genetically based ones.

One may guess, either the sporadic cases of HRS were related to unrecognized type of coronavirus having small contagiousness; or, which looks much more probable, both entities, having different (infectious and non-infectious, presumably, genetic) aetiologies, address to similar or identical weak point of immune system, making its autoinflammatory and autoaggressive potential the crucial link of pathogenesis in both cases. Anyway, it seems to us quite possible that old well known disease of HRS [20] in closer analysis may contain a key for comprehension of the new

<sup>1</sup> Hamman, Louis Virgil (1877–1946) — an American internist; Rich, Arnold Rice (1893–1968) — an American pathologist (fig. 5). The syndrome they described first in 1933 and detailed in 1935 [14]. Here and everywhere below biographical data are verified according: Enersen O.-D. (Ed.) *Whonamedit? A Dictionary of Medical Eponyms*. URL: <http://www.whonamedit.com/> (accessed 28.04.2020).

COVID-19. There was even an observation that pneumofibrosis in survivors of HRS can exacerbate into ARDS due to viral and even coronavirus infection, although last was reported only in one of 43 cases of such exacerbations [21–22]. To study precisely and compare the genetic and immunological features of those having severe COVID-19 and those suffered from HRS may offer a fruitful approach for prognostic purposes and mechanistically based interventions.

## CHRONIC COR PULMONALE

Chronic course of PH may elicit in the following chronic diseases:

- Chronic obstructive pulmonary disease (COPD);
- Bronchial asthma;
- Pneumoconioses;
- Tuberculosis;
- Pulmonary polycystosis;
- Berilliosis;
- Sarcoidosis of the lungs;
- Idiopathic hemosiderosis;
- Chronic “idiopathic” diffuse interstitial fibrosis;
- Systemic autoimmune diseases with non-organ specific autoantibodies (systemic sclerosis etc). This and previous lines are akin because certain manifestations of autoimmunity (like, for example, autoantibodies against citrullinated peptides) are common for both of them. In view of that currently some cases of “idiopathic” pneumofibrosis can be re-classified as autoimmune ones [23];
- Various limitations of thoracic wall excursions in kyphoscoliosis, post-thoracoplastics states, and pleural fibrosis;
- Different ailments of the thorax and diaphragm paresis;
- Pickwickian syndrome (obesity hypoventilation syndrome) (see: [2]);
- Finally, it may develop in post-operation period after pneumonectomy.

Periodization of PH includes compensation period (stage); decompensation period and finally — insufficiency stage or pulmonary-cardiac failure.

## PATHOGENESIS OF COR PULMONALE

The key pathogenic link of PH is pulmonary arterial hypertension due to increased resistance to passage of blood through the lesser circulation cycle. The reasons for increased resistance to passage of blood are as follows:

- Functional vasoconstriction due to hypoxemia and hypoxia;
- Altered rheological properties of blood (increased viscosity caused by polycythemia or/and polyglobulia, regional intrapulmonary or systemic disseminated intravascular coagulation in shock);
- Increase of per-minute heart output combined with extensive pulmonary failure;

- Anatomic changes in pulmonary blood vessels (thrombosis, embolism, obliteration, atrophy, sclerosis, etc);
- Hypoventilation of pulmonary alveoli causes alveolar hypoxia, which automatically provokes vasoconstriction at the zone of poorly ventilated alveoli. This phenomenon historically was known as *von Euler — Lillestrand “reflex”*<sup>2</sup> [25].

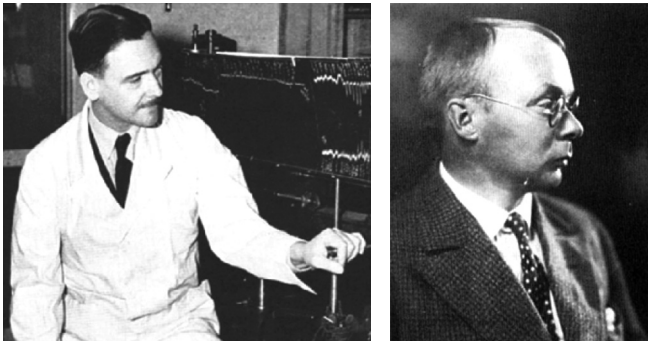


Fig. 6. Left: U.S. von Euler; right — G. Liljestrand

In fact the phenomenon discovered by these Swedish scholars later appeared to be of non-neural origin, because neither ganglion blockers nor lung denervation were unable to prevent it. Nevertheless, this is extremely important mechanism redistributing the blood supply in favor of well-ventilated lung portions in order to maintain ventilation/perfusion (V/P) matching. Very useful for optimization of regional V/P ratio, it should not disturb topical variance of this parameter. It can be detrimental if violates the topical regional border and involves both lungs in global hypoxia, for example, in high altitude disease and in PH. In such cases it provokes generalized vasoconstriction in lesser circulation, thus causing pulmonary hypertension. That is a bright example of the general pathology principle earlier coined by L.P. Churilov [26] and stating that the balance of local and systemic defensive mechanisms is health prerequisite, but their conflict due to trespassing of the borders limiting their spheres of action is always highly pathogenic.

The very mechanism of the hypoxic pulmonary vasoconstriction is still disputable, and there are several theories for it based on quite remarkable research achievements of last period. There are hypoxia-sensitive voltage-gated potassium channels in pulmonary artery smooth muscle cells, which cause in response to low local pO<sub>2</sub> their depolarization, activation of calcium influx and vascular spasm [27]. Also, transient receptor potential canonical 6 (TRPC6) and vanilloid 4 (TRPV4) channels are involved in this direct reaction probably driven by local autacoids [28]. Also, there is an assumption that some electrical signal generated in capillary endothelial cells of lesser circulation is transmitted *via* intercellular gaps upstream to arteriole smooth muscle cells, thus rep-

resenting non-neural “electric wire” and resulting in local spasm of arterioles. The antagonists of gap junction connexin-40 protein can stop this process and attenuate hypoxic vasoconstriction phenomenon [29]. The changes driven by hypoventilation and hypoxial pulmonary vasoconstriction are most conspicuous and diffuse during COPD:

- hypoxia *per se* causes some electrolyte abnormalities with increased extracellular potassium content, which may involve above mentioned channels causing vasoconstriction. Due to increased intracellular sodium with cell swelling in hypoxia swollen capillary endotheliocytes may hamper blood passage;
- disturbed ventilation biomechanics with increased tidal volume can increase intrathoracic transpulmonary pressure during exhale (positive end expiratory pressure — PEEP), thus causing involvement of expiratory muscles and in turn increasing of originally elevated minute heart output volume (mostly in case of obstructive bronchopulmonary diseases, e.g., in COPD, bronchial asthma, etc; “The end result of the above mechanisms is increased pulmonary arterial pressure and resistance” [30], which means increased afterload for right cardiac ventricle. The latter leads to its hyperfunction and hypertrophy driven by growth factors.

Hypertrophy and/or dilation of the right ventricle is caused by the following pathogenic factors: Pulmonary arterial hypertension (pressure load or afterload) and increased heart minute output (volume load or preload).

Because right ventricle is a thin-wall chamber, it sustains pressure load much worse than volume one. Progressive systolic pressure increase causes its dilatation, end-diastolic pressure elevation and finally its pump (overload) failure. Of equal meaning is the fact that right and left ventricles are originated by different progenitor cell clones, the former one — by those displaying lower potency for hypertrophy [31]. But, interaction of the lungs and heart in pathogenesis of PH seems to be more complicated in comparison with this classic key scheme. It has been recently reviewed elsewhere [32–33]. As it is shown by [33] and depicted in fig. 7 below, increase in end-diastolic pressure within right ventricle causes shift of interventricular septum to the left. Hence, the volume and output of left ventricle diminishes, which results in decrease of right ventricle perfusion via right coronary artery, making its working capacity low. It means a vicious circle (positive feedback) in the pathogenesis of PH.

Because of that, right ventricle failure in PH (if one will apply F.Z. Meerson’s classification [34]), cannot be interpreted as purely and exclusively hemodynamic (overload-derived) one. It has typical evolution toward mixed type, because of secondary joined energodynamic component. In advanced cases on autopsy one may notice the features of hypoxic necrobiosis in tissue of right ventricle, most pronounced in severe cases accompanied by lung infections and water-electrolyte disorders.

Several factors and comorbid illnesses increasing the cardiac load or decreasing the efficiency of pump function — may contribute to decompensation of *cor pulmonale*. These are:

- Stress, emotional and physical strain;

<sup>2</sup> von Euler Ulf Svante, 1905–1983 — Swedish physiologist and pharmacologist, Nobel prize winner of 1970; Liljestrand, Göran, 1886–1968 — Swedish physiologist and pharmacologist. They described phenomenon in 1946.

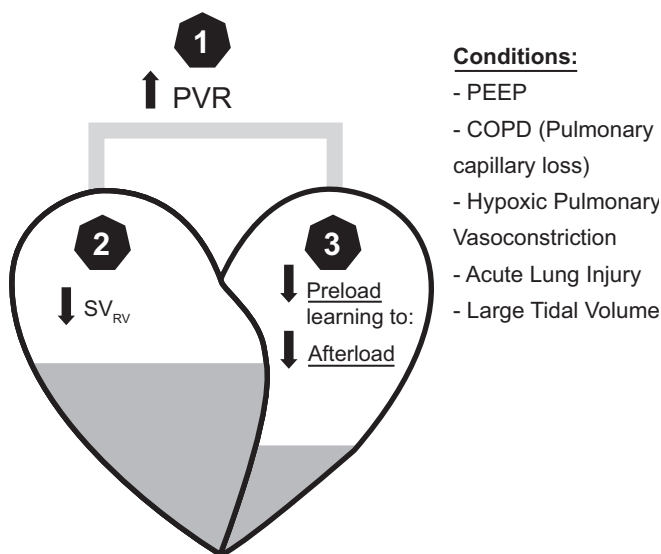


Fig. 7. Direct ventricular interaction during increased pulmonary vascular resistance (1 — PVR). Decrease in stroke volume (SV) of right ventricle (RV) via increased RV end-diastolic volume causes leftward septal shift and hence SV of left ventricle decreases, making coronary perfusion worse. Adapted from [33]. Other abbreviations in the text

- Adrenomimetics;
- Bioactive substances disturbing lung ventilation and bronchial conduction;
- Autoimmune (and infectious) myocarditides and cardiomyopathies.

## PATHOMORPHOLOGY OF COR PULMONALE

The pathomorphological changes typical for PH vary depending on its course and aetiology. Chronic and subacute PH cases display in compensated stage the following changes:

- Concentric hypertrophy of the right ventricle with its tonogenic (compensatory) dilatation; but in non-compensated stage — vice versa eccentric hypertrophy or myogenic (passive) dilation of the right ventricle cavity with thinning of the ventricle wall can be observed;
- The most pronounced dilatation of the right ventricle causes relative insufficiency of tricuspid valve, which in its turn may result in hypertrophy and dilatation of the right atrium;
- Dilatation of pulmonary artery and its branches is often combined with relative insufficiency of pulmonary artery valves;
- Pathohistological study reveals small-droplet and large-droplet fatty degeneration of some cardiomyocytes with swelling and fragmentation of cardiac muscle fibers, particularly noticeable in subendocardial areas, also diffuse cardiosclerosis is observed;
- On autopsy pathomorphological changes in other organs, caused by right-ventricle-type heart failure are typical, e.g. chronic congestive hyperemia or «muscat» liver, cyanotic induration of kidney and spleen, ascites and anasarca, etc;

In acute *cor pulmonale* the picture is characteristic for:

- Myogenic (passive or congestive) dilatation of the right ventricle (without signs of myocardium hypertrophy);
- Pathohistological studies reveal multiple small foci of myomalacia, with sites of clot-like decay of cardiac muscle cells, contractures of myocardial fibers, and disorders of microcirculation (foci of stasis and some hematomas).

According to the differences of pathogenesis, the patterns of PH currently are clinically divided into 2 types — with predominance of bronchopulmonary either vascular primary processes [30–31].

## CLINICAL MANIFESTATIONS OF COR PULMONALE IN ACUTE AND CHRONIC CASES

Clinical features of acute *cor pulmonale* very often are manifested in the typical picture of pulmonary artery thromboembolism (acute breathlessness, cyanosis, chest pain, acute phase response symptoms). Pulmonary thromboembolism is virtually its main acute reason, giving annually, for example, about 50 000 of lethal cases in USA [30]. The manifestations and management of this dangerous syndrome were recently described elsewhere [35–36].

Another new contributor into acute *cor pulmonale* problem currently is COVID-19 pandemic. That's why we shall concern below the latest data on PH in COVID-19. Acute PH may complicate severe cases of COVID-19, especially in ARDS and in those patients having hidden or overt cardiomyopathies [37–39].

There are several links of COVID-19 pathogenesis which may lead to acute PH.

Of course, first of all it is ARDS, which was noticed as PH provoking syndrome long before COVID-19 pandemic and requires prone positioning of pulmonary vasculature and right heart as well as protective ventilatory regime to avoid PH [40]. Besides ARDS which is a factor greatly increasing right ventricle afterload, there are ACE2 receptors (entrance gates of virus) in myocardium, which makes acute viral myocarditis frequent tile in mosaic of severe COVID with estimated prevalence 20–30 % of all heavy cases [39, 41], thus including decrease of myocardium pump efficiency as an additional mechanism in the pathogenesis of acute PH. Also, pulmonary thromboembolism is not rare in severe COVID-19 [42], which in turn is a prerequisite of acute PH. The connection of pulmonary thromboembolism and COVID-19 is not occasional. Pulmonary thromboembolism is a severe and common complication of autoimmune antiphospholipid syndrome, especially its fulminant type. COVID-19 has several features putting it close to autoimmune pathology and namely some similarities with antiphospholipid syndrome: Hyperferritinemia and possible immune cross-reactivity between viral and lung phospholipoprotein surfactant peptides, which was first pointed out by Y. Shoenfeld and D. Kanduc Interestingly, Pneumocystis Carinii known as a germ provoking interstitial pneumoniae with PH complications also shares some peptides with lung surfactant [43–44]. Hence, lung and pulmonary vasculature catastrophic damage in COVID-19 from the point of view of PH genesis may be interpreted as a regional variety of catastrophic antiphospholipid syndrome.

One of the most clinically important aspects of PH problem in context of COVID-19 pandemic is high probability of acute PH as a complication of ventilatory support in severe ARDS. As early as in 2016 A. Mekontso Dessap et al. [45] reported high incidence of acute PH (22%) in a cohort consisted of 752 moderate to severe ARDS patients on protective ventilation with high mortality rate in ARDS-PH cases (57%). The main criteria of acute PH on echocardiography were septal dyskinesia with a dilated RV and end-diastolic RV/left ventricle (LV) area ratio  $>0.6$  ( $>1$  for severe dilatation). Presumably, the reason was excessive PEEM of ventilatory support, lack of proper prone positioning and late application of protective ventilation. One may suggest that acute PH can worsen the outcomes of ventilatory support in COVID-19 patients also, in lack of appropriate precautions.

Chronic *cor pulmonale* during stage of compensation is characterized by the prevail of the clinical symptoms of its main provoking primary disease, most frequently — COPD [30] of bronchial type or some other disorder causing PH. It is manifested in pulmonary arterial hypertension symptoms:

- Accentuated and split 2<sup>nd</sup> heart sound over pulmonary artery;
- Split 1<sup>st</sup> heart sound due to belated tricuspid component caused by pulmonary hypertension;
- Right heart hypertrophy signs which mostly are to be revealed by X-ray and have some electrocardiographic and ultrasonic manifestations as well.

Palpation, percussion and auscultation data are of small value, they just can reveal physical signs of main primary disease in cases of pronounced emphysema, pleurisy or hydrothorax, pleural adhesions and mediastinal dislocation.

If PH gets out of compensation state, the symptoms of overt cardiopulmonary insufficiency appear according the right heart failure pattern:

- Cardiac ache (pulmonary stenocardia or *angina hypercyanotica*) is different from that characteristic of typical *angina pectoris*. In case of pulmonary stenocardia the aches are not associated with physical or emotional strain, can not be killed with nitroglycerin, on the other hand, the patients can get relief from oxygen therapy. The pathogenesis of *angina hypercyanotica* is related to left main coronary artery extrinsic compression from a dilated pulmonary artery in patients with pulmonary arterial hypertension, which recently has been proven by computed tomography [46]
- Diffuse cyanosis of central origin, due to lack of proper blood oxygenation in lesser circulation is often combined with acrocyanosis related to congestion and passive hyperemia in peripheral areas (it gives purplish-blue coloring of nose, ears and lips), and may be accompanied by orthopnea — breath shortness occurring while lying flat;
- Dyspnea in this stage varies depending on the period of cardio-pulmonary failure, and can present in case of light physical strain or even during rest;
- Swelling of cervical veins, oedemata of limbs, and in most severe cases even ascites — all are common in PH.

- Hepatojugular reflux (or abdominojugular test), was first described by a scholar who was not medical doctor at all, although contributed greatly into building of scientific Medicine. That was French scientist Louis Pasteur (1822–1895). He suggested it in 1885 as a sign of tricuspid regurgitation. It is the distention of the jugular vein induced by applying manual pressure over the liver area if patient is placed in a semi-recumbent position with an elevation of the head of the bed to 30–45° angle. It is still very useful although sometimes neglected physical sign of chronic PH, but it can present in cases of other congestive heart failure also [47];
- Cardiac beat accelerated and resistant under fingers in the precordial or epigastric areas, witnessing for hypertrophy of the right ventricle;
- Significant dilatation of the right ventricle is associated with an expansion of heart width and even shifts upwards the upper border of the relative cardiac dullness on percussion. The expansion of the heart borders to the right from the sternum is caused by the dilatation of the right atrium [48];
- Systolic murmur getting louder during inspiration is frequently auscultated close to the base of xyphoid process. This phenomenon is associated with the regurgitation of tricuspid valve [49];
- a delicate diastolic murmur (Graham Steell<sup>3</sup> murmur) is frequently auscultated in the 2nd intercostal space to the left from the sternal margin. This phenomenon is produced by the relative insufficiency of the pulmonary artery valve [50];



Fig. 8. Graham Steell in young age [50]

- At the apex as well as over Botkin — Erb's<sup>4</sup> point there is a split 1<sup>st</sup> sound, auscultated;
- Over the pulmonary artery — the 2<sup>nd</sup> sound is accentuated;
- The rhythm disturbances are mostly represented in PH by sinus tachycardia, fibrillation is possible in latest stages only, though seldom. The coryphaeus of domes-

<sup>3</sup> Steell, Graham, 1851–1942 — an English internist (fig. 8 above), first reported this phenomenon in 1888, there is a witness that earlier it was noticed and used by his teacher, a Scottish physician George Balfour (1823–1893) [50]

<sup>4</sup> Botkin, Sergei Petrovich, 1832–1889, a Russian internist; Erb, Wilhelm Heinrich, 1840–1921, a German neuropathologist. The point is located in 4th intercostal space, close to the sternum between left sternal and parasternal lines.

tic Internal Medicine and Biophysics, inventor of impedance plethysmography and alumnus of Leningrad State University, professor of Leningrad Paediatric Medical Institute Aleksei Alekseevich Kedrov (1906–2004) use to emphasize that PH never gives a ciliary arrhythmia and highly appreciated the differential diagnostic value of this feature;

- Arterial blood pressure in the gross circulation may also be elevated due to the effects of variety hormones and autacoids produced in response to heart failure.

#### ADDITIONAL DIAGNOSTIC METHODS AND TECHNIQUES IN COR PULMONALE

At the initial stages of PH (in status of compensation) the following X-ray signs are typical:

- Relatively unchanged dimensions of the heart shadow, positioned closer to vertical due to low diaphragm position caused by lung emphysema;
- Bulging cone of the pulmonary artery in frontal and left side projections;
- Combined dilatation of the pulmonary artery trunk and major branches with narrowing of its small ramifications («root amputation» symptom). This phenomenon is particularly evident on tomograms;

At the late stages of *cor pulmonale* during obvious heart failure the picture is added with:

- Expanded heart shadow due to hypertrophy and dilatation of the right ventricle and the right atrium;
- The right ventricle may force the left one backwards, and in this case both the right and the left heart contours are formed by the shadow of right ventricle;
- Extreme dilatation of the right atrium causes major expansion of the heart shadow to the right.

At the initial stage of PH the following signs are revealed by electrocardiogram (ECG):

- Vertical or semi-vertical position of the heart; less often — a right-ward bias of its electric axis ( $+110^\circ$  or more);
- Shift of the transition zone to the left due to clock-wise turn of the heart around the longitudinal axis with the right ventricle ahead;
- Backward bias of the apex due to a turn of the heart around the transverse axis;
- Decrease of the magnitude of the waves comprising the QRS complex due to lung emphysema;
- P-wave changes (known as “*P-pulmonale*” caused by right atrial enlargement): increase of magnitude (2 mm and more) in the 2nd, 3rd and AVF leads.

Also there are ECG signs of the right ventricle hypertrophy:

- dominant S-wave in V5 or V6 ( $>7\text{mm}$  deep or  $R/S$  ratio  $<1$ ) is more typical than dominant R wave in V1 ( $>7\text{mm}$  tall or  $R/S$  ratio  $>1$ );
- the signs of the right ventricle hypertrophy are combined with a complete or a partial block in the A-V bundle right branch;

- There are also intermediate ECG forms registered [48, 51–52]

Echocardiography, especially its ultrasound Doppler’s version is of utmost importance for PH diagnosis (see above) and may reveal:

- Thickening of the anterior wall of the right ventricle and the interventricular septum;
- Increased magnitude of inter-ventricular septum excursions;
- Dilatation of the right ventricle with septum shift to the left;
- Regurgitation of tricuspid valve as well as the pulmonary artery valve — in the status of decompensation.

As it was mentioned above, the essential data are achieved by technique of the blood pressure measurement within pulmonary artery: Either by direct method with catheterization of the pulmonary artery, or indirectly, by means of impedance plethysmography of lungs, Doppler’s echocardiography or by other methods (which all are much less precise compared to direct measurement).

The measurement of the blood partial pressure of gases gives the following data:

- Patients with *cor pulmonale* out of compensation state have decreased oxygen partial pressure both in the venous and the arterial blood, at the same time their carbon dioxide partial pressure is increased (hypoxemia combined with hypercapnia is regarded in Pathophysiology as asphyxia).

Among the additional laboratory and instrumental data of some diagnostic value, it is worth to mention the following:

- Cardiac magnetic resonance imaging which does not use ionizing radiation and can help in evaluation of heart structure, remodeling, and function; some authors [30] insist that this modality is advantageous “in assessing pulmonary artery dimensions when compared to traditional echocardiography”;
- Immunocompetitive (for example, ELISA) test for brain natriuretic peptide, which is produced in excess in response to heart overload and failure, particularly in pulmonary arterial hypertension, as a matter of compensation.
- Clinical blood analysis is taken and polycythemia may be expected as a result of chronic hypoxia, which is important as an additional reason for heart overload due to increased blood viscosity;
- Serum alpha1-antitrypsin is worth to check in suspicion for hereditary basis of lung emphysema;
- The set of autoantibodies typical for lupus, systemic sclerosis, rheumatoid arthritis, antiphospholipid syndrome, systemic vasculitides — involving lung or pulmonary vasculature or both, as well as autoantibodies against modified citrullinated vimentin (common for some kinds of diffuse idiopathic or autoimmune pneumofibrosis) should be determined.
- Coagulations studies to evaluate possible hypercoagulability states risky for pulmonary thromboembolism are advisable.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COR PULMONALE

Differential diagnosis of PH with congenital and acquired heart disease is essential.

The major criteria for this distinguishing are the following:

- Decompensation of PH usually takes place after development of pronounced respiratory failure with decreased lung volumes and seriously disturbed ventilation;
- The signs of hypertrophy of the left heart part as a rule exist in the case of heart disease are not characteristic of PH;
- Unlike PH, most of congenital and acquired heart diseases (defects) have their distinctive auscultation melodies;
- Of certain aid are the instrumental methods such as echocardiography, computed tomography, ventriculography, and invasive catheterization of the heart. In some cases the results of the instrumental examination supply the decisive data;
- *Anamnesis morbi* (case history) also is of considerable importance, because it may contain earlier registered information about bronchopulmonary diseases, heart murmur audible since birth, prior rheumatic fever, etc;

Differentiation with ischaemic heart disease (IHD) is not always necessary, as well as with atherosclerotic cardiosclerosis, because many PH patients have these diseases as comorbid ones. Nevertheless, in case of necessity the following differential diagnostic criteria are useful:

- Cardiac pain in case of PH differs from typical *angina pectoris* (see above), having character of cardialgia not prone to nitrates, while in case of IHD aches are of the typical stenocardia's patterns;
- *Anamnesis morbi* (case history): In case of PH there are usually data on existing bronchopulmonary ailments, disorders of pulmonary blood vessels, chest deformations, while in case of IHD — there may be prior myocardial infarctions and episodes of stenocardia;
- Hypertrophy and dilatation of the right heart chambers both are characteristic of PH, while IHD is associated with hypertrophy and dilatation of the left cardiac half;
- In case of PH decompensation develops on the background of very severe respiratory failure, and heart failure in PH is of right-ventricle type. On the contrary, in case of IHD it is the left-ventricle failure that develops initially, the right-ventricle one evolves only after the left-ventricle failure has matured [53];
- Polycythemia and polyglobulia are both characteristic of PH, particularly in its decompensation stage, but are not typical for IHD patients.

## PRINCIPLES OF TREATMENT IN COR PULMONALE

Although the detailed treatment in various kinds of PH is not the subject of this article and is reviewed elsewhere [30, 32, 45, 48, 54–56], we shall mention here few basic statements.

In sub-acute and chronic PH the treatment is based upon a combination of two main principles: The first is the treatment

of the main underlying disorder, the second is the correction of hemodynamics. The treatment of the main disease takes into consideration the key links of pathogenesis. In COPD it will include antibacterial drugs in exacerbations; correction of immunological status and fighting the bronchial obstruction. Patient has to stop smoking and eliminate occupational hazards. Also methods stepping up anti-hypoxic resistance of the organism are recommended (special physical exercises, massage, climatic therapy, etc).

Hemodynamics and gas exchange correction in PH shall include oxygen therapy in case of decompensated PH, monitoring the acid-base balance and gas content of blood and as well as check of the subjective feelings of the patient. Hyperbaric oxygenation also proved to be effective. Peripheral vasodilators and calcium channel blockers decrease pulmonary vascular resistance and the pressure in the pulmonary artery, enhance bronchial conductivity. They are effective at the early stages of PH, when it is functional vasoconstriction which plays the leading part in the pathogenesis of circulatory changes. Patients with overt congestive heart failure also should get treatment with calcium channels blockers, however, in this case the long acting nitrates are preferred, as well as other peripheral vasodilators. This category of patients should get a lifelong treatment. Anticoagulant therapy is necessary in order to improve rheological properties of blood.

In case of decompensation of PH (particularly in case of congestive heart failure), the cardiac glycosides should be used. The starting doses should be administered intravenously. After that small supporting doses of glycosides should be administered *per os*. Diuretics are useful at the beginning of right-ventricle type heart failure. For example, aldosterone antagonists may be used. These drugs are notable for their moderate diuretic effect with potassium keeping up. Congestive heart failure would call for more powerful saluretics in combination with potassium medications. These diuretics should be used very carefully in strictly controlled way. Severe disturbances of saline homeostasis and heavy dehydration should be avoided.

Acute *cor pulmonale* treatment in case of most typical reason is a treatment of pulmonary thromboembolism, which was recently reviewed elsewhere [57]. Regarding the new aetiology of *cor pulmonale* resulted from severe COVID-19 infection, the medical community is just analyzing current experience and possible ways of treatment, with newest results just published elsewhere [37–39, 42, 58].

## PROPHYLAXIS OF COR PULMONALE

First of all it should be based on early reveal, treatment and regular check-up of the patients with the primary illnesses underlying PH (COVID-19 among them!).

Generally, the following prophylactic measures should be used:

- Timely and effective treatment of any serious bronchopulmonary illness;
- Prevention of respiratory infections spread;

- Early complex treatment of pulmonary vascular diseases and thrombophilic disorders;
- Exclusion of various risk factors for pulmonological diseases, like hypothermia, exhaustion, smoking, excessive alcohol drinking, occupational hazards (dust particles, aerosols, harmful gases etc);
- Fighting for the clean and healthy environment, against air pollution;
- Moderate training and hardening for wellness;
- Special physical exercises for cardio-respiratory apparatus.

All of the aforementioned preventive methods shall be used in accordance with the main illness and the degrees of the impairment of the pulmonary and cardiovascular systems.

#### ACKNOWLEDGEMENT

Both authors contributed equally into this article and declare no conflict of interest. The authors are grateful to Assoc. Prof. Vladimir J, Utekhin M.D., Ph.D. for valuable recommendations given while this paper was prepared,

#### FUNDING

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Stroev Y.I., Churilov L.P. Physical methods of diagnosis in diseases of respiratory system and their pathophysiological basis. II. Palpation and percussion. *Rus. Biomed. Res.* 2019; 4(4): 3–16.
2. Stroev Y.I., Churilov L.P. Physical methods of diagnosis in diseases of respiratory system and their pathophysiological basis. I. Interview and visual examination. *Rus. Biomed. Res.* 2019; 4(3): 3–16.
3. Stroev Y.I., Churilov L.P. Palpation in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3(2): 9–17.
4. Stroev Y.I., Churilov L.P. Percussion in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3(4): 3–7.
5. Stroev Y.I., Churilov L.P. Auscultation in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3(3): 3–13. 6.
6. Stroev Y.I., Churilov L.P. Selected lectures in internal medicine for M.D. students. Part I. Introduction. patient interviewing and complaints. *Rus. Biomed. Res.* 2017; 2(4): 33–41.
7. Stroev Y.I., Churilov L.P. Visual examination in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3(1): 9–17.
8. White P.D. The clinical differentiation between cardiac and pulmonary diseases. *Am. J. Surg.* 1955; 89(1): 241–4.
9. de Sénac J.-B. *Traité de la structure du coeur, de son action, et de ses maladies.* Paris, 1749.
10. Gairdner W.T. Considerations on the Causes of Dilatation of the Heart, with an Analysis of Evidence Bearing on the Connexion of That Affection with Disease of the Lung. *Br Foreign Med Chir Rev.* 1853; 12(23): 209–25.
11. Forssmann-Falck R. Werner Forssmann: a pioneer of cardiology. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (5): 651–60. DOI:10.1016/S0002-9149(96)00833-8.
12. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wschr* 1929; 8: 2085–7, DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01875120>
13. Коган Б.Б., Злочевский П.М. Клинико-физиологическая классификация хронического легочного сердца. *Сов. мед.* 1963; 27(6): 25–33.
14. Hamman L., Rich A.R. Fulminant diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Transac. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1935, 51: 154–163.
15. Mrad A., Huda N. Acute Interstitial Pneumonia (Hamman-Rich Syndrome) [Updated 2020 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554429/>
16. Mastan A., Murugesu N., Hasnain A., O'Shaughnessy T., Macavei V. Hamman-Rich syndrome. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 23: 13–17.
17. Hamir S., Mir M.Y., Rohela G.K. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes & New Infections* 2020; 35: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
18. Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., Keam S., Te H., Megawati D., Hayati Z., Wagner A.L., Mudatsir M., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review, *Journal of Infection and Public Health.* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
19. Ye Q., Wang B., Mao J., The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19, *Journal of Infection.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
20. Olson J., Colby T.V., Elliott C.G. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538–48.
21. Azadeh N., Limper A.H., Carmona E.M., Ryu J.H. The Role of Infection in Interstitial Lung Diseases: A Review. *Chest*, 2017; 152(4): 842–52.
22. Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y., Collard H.R. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(12): 1698–1702
23. Hoynes G.F., Elliott H., Mutsaers S.E., Prkle C.M. Idiopathic pulmonary fibrosis and a role for autoimmunity. *Immunol Cell Biol.* 2017; 95(7): 577–83. DOI: 10.1038/icb.2017.22.24. URL: <https://twitter.com/cateterdoblej/status/1191751539402182657> (accessed: 23.04.2020).
24. von Euler U.S., Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1946; 12: 301–320. DOI:10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x.
25. Чурилов Л.П., Зайчик А.Ш. Автономия воспалительного очага, аутохтонность и барьерные функции воспаления. Основы общей патологии. СПб.: ЭЛБИ-СПецлит, 1999: 278–84.
26. Yuan X. J.; Goldman W. F., Tod M. L., Rubin L. J., Blaustein M. P. Hypoxia reduces potassium currents in cultured rat pulmonary but not mesenteric arterial myocytes. *Am. J. Physiol.* 1993; 264 (2 Pt 1): L116–L123. DOI:10.1152/ajplung.1993.264.2.L116.
27. Goldenberg N. M., Wang L.M., Ranke H., Liedtke W., Tabuchi A., Kuebler W.M. TRPV4 Is Required for Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction». *Anesthesiology.* 2015; 122 (6): 1338–1348. doi:10.1097/ALN.0000000000000647.



28. Wang L.M., Yin J., Nickles H. T., Ranke H., Tabuchi A., Hoffmann J., Tabeling C., Barbosa-Sicard E., Chanson M., Kwak B. R., Shin H. S., Wu S.W., Isakson B. E., Witzernath M., de Wit C., Fleming I., Kuppe H., Kuebler W. M. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(11): 4218–30. DOI:10.1172/JCI59176.
29. Leung D., Dave R.H., Kocheril A.G., Sovari A.A. Cor Pulmonale: Overview of Cor Pulmonale Management. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/154062-overview> [accessed: 15.12.2017].
30. Voelkel N.F., Quaife R.A., Leinwand L.A., et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.* 2006; 114(17): 1883–91.
31. Forfia P.R., Vaidya A., Wieggers S.E. Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulm Circ* 2013; 3: 5–19. DOI: 10.4103/2045–8932.109910.
32. Verhoeff K., Mitchell J.R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Adv Physiol Educ.* 2017; 41: 348–53. DOI:10.1152/advan.00190.2016.
33. Меерсон Ф. З. Гиперфункция, гипертрофия, недостаточность сердца. М.: Медицина, 1968: 385.
34. Moorjani N., Price S. Massive pulmonary embolism. *Cardiol Clin.* 2013; 31(4): 503–18.
35. Hepburn-Brown M., Darvall J., Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J.* 2019; 49(1): 15–27. DOI: 10.1111/imj.14145.
36. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* Mar 18 2020; pii: S0735–1097(20)34637–4, in press.
37. Murthy S., Gomersall C.D., Fowler R.A. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA.* Mar 11 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3633.
38. Long B., Brady W.J., Kozyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19, *American Journal of Emergency Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
39. Zhang F., Cao Q., Zuo X. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2017; 29(3): 272–5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2017.03.017.[in Chinese]
40. Chen Chen, Yiwu Zhou, Dao Wen Wang. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* Published online 5 March 2020 <https://doi.org/10.1007/s00059–020–04909-z>.
41. Ullah W., Saeed R., Sarwar U., Patel R., Fischman D.L. COVID-19 complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC Case Rep.* 2020 Apr 17. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.04.008.
42. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun. Rev.* 2020;19(6):102538. doi:10.1016/j.autrev.2020.102538.
43. Kanduc D., Shoenfeld Y. On the molecular determinants and the mechanism of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol.* 2020 Apr 18: 108426. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108426.
44. Mekontso Dessap A., Boissier F., Charron C., Vigot E., Repessy X., Legras A., Brun-Buisson C., Vignon P., Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med.* 2016; 42(5): 862–70. DOI: 10.1007/s00134–015–4141–2.
45. Galiè N., Saia F., Palazzini M., Manes A., Russo V., Bacchi Reggiani M.L., Dall'Ara G., Monti E., Dardi F., Albini A., Rinaldi A., Gotti E., Taglieri N., Marrozzini C., Lovato L., Zompatori M., Marzocchi A. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J. Am Coll Cardiol.* 2017; 69(23): 2808–17. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.597.
46. Vaidya Y., Bhatti H, Dharmoon A.S. Hepatogugular Reflux. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020* URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526097/> (accessed 26.04.2020).
47. Йонач В. Клиническая кардиология. Пер. с чешского. Прага: Государственное издательство медицинской литературы; 1966: 15–60.
48. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Внутренние болезни. Дифференциальная диагностика и лечение. Учебник. М.: Медицинское информационное агентство; 2015.
49. Fraser A.G., Weston C.P.M. The Graham Steell Murmur: Eponymous Serendipity? *J R Coll Physicians Lond.* 1991; 25(1): 66–70.
50. Василенко В.Х., Гребенев А.Л., Голочевская В.С., Плетнева Н.Г., Шептулин А.А. Пропедевтика внутренних болезней. Учебник. 5-е издание, переработанное и дополненное. М.: Медицина; 2001.
51. Burns E. Right ventricular hypertrophy (RVH). 2019. URL: <https://litfl.com/right-ventricular-hypertrophy-rvh-ecg-library/> (accessed 26.04.2020).
52. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Руководство в 10 томах. Т. 3. Диагностика болезней органов дыхания. М.: Медицинская литература; 2013.
53. Sakao S. Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs. *Respir Investig.* 2019; 57(4): 325–9. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.03.013.
54. Громнацкий Н.И. Внутренние болезни. М.: Медицинское информационное агентство; 2010.
55. Лехциер И.Б. Легочно-сердечный синдром (легочное сердце). М.: Медицина, 1976.
56. Haji G., Read N., Davies R. Pulmonary vascular disease: Pulmonary thromboembolism and pulmonary hypertension. *Medicine*, 2020; 48(4): 288–93. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.01.006>.
57. Abd El-Aziz T.M., Stockand J.D. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infection, Genetics and Evolution* 2020; 83: 104327.
58. Guide Manual on Pharmacological Management of the Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Eds: Yang Baofeng, Guo Jiao, Zhang Ying, Liang Haihai, Zhang Yong. People's Medical Publishing House: Beijing, 2020: 224 p.

## REFERENCES

1. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Physical methods of diagnosis in diseases of respiratory system and their pathophysiological basis. II. Palpation and percussion. *Rus. Biomed. Res.* 2019; 4(4): 3–16.

2. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Physical methods of diagnosis in diseases of respiratory system and their pathophysiological basis. I. Interview and visual examination. *Rus. Biomed. Res.* 2019; 4(3): 3–16.
3. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Palpation in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3(2): 9–17.
4. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Percussion in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3(4): 3–7.
5. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Auscultation in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3(3): 3–13.
6. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Selected lectures in internal medicine for M.D. students. Part I. Introduction. patient interviewing and complaints. *Rus. Biomed. Res.* 2017; 2(4): 33–41.
7. Stroeve Y.I., Churilov L.P. Visual examination in cardiovascular diseases. *Rus. Biomed. Res.* 2018; 3(1): 9–17.
8. White P.D. The clinical differentiation between cardiac and pulmonary diseases. *Am. J. Surg.* 1955; 89(1): 241–4.
9. de Sénac J.-B. *Traité de la structure du cœur, de son action, et de ses maladies.* Paris, 1749.
10. Gairdner W.T. Considerations on the Causes of Dilatation of the Heart, with an Analysis of Evidence Bearing on the Connexion of That Affection with Disease of the Lung. *Br Foreign Med Chir Rev.* 1853; 12(23): 209–25.
11. Forssmann-Falck R. Werner Forssmann: a pioneer of cardiology. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (5): 651–60. DOI:10.1016/S0002–9149(96)00833–8.
12. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wschr* 1929; 8: 2085–7, DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01875120>
13. Kogan B.B., Zlochevskiy P.M. Kliniko-fiziologicheskaya klassifikatsiya khronicheskogo legochnogo serdtsa. [Clinical and physiological classification of chronic pulmonary heart]. *Sov. med.* 1963; 27(6): 25–33. (in Russian).
14. Hamman L., Rich A.R. Fulminant diffuse interstitial fibrosis of the lungs. *Transac. Am. Clin. Climatol. Assoc.* 1935, 51: 154–163.
15. Mrad A., Huda N. Acute Interstitial Pneumonia (Hamman-Rich Syndrome) [Updated 2020 Feb 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554429/>
16. Mastan A., Murugesu N., Hasnain A., O'Shaughnessy T., Macavei V. Hamman-Rich syndrome. *Respir. Med. Case Rep.* 2018; 23: 13–17.
17. Hamir S., Mir M.Y., Rohela G.K. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes & New Infections* 2020; 35: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
18. Harapan H., Itoh N., Yufika A., Winardi W., Keam S., Te H., Megawati D., Hayati Z., Wagner A.L., Mudatsir M., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review, *Journal of Infection and Public Health.* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
19. Ye Q., Wang B., Mao J., The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19, *Journal of Infection.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
20. Olson J., Colby T.V., Elliott C.G. Hamman-Rich syndrome revisited. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1538–48.
21. Azadeh N., Limper A.H., Carmona E.M., Ryu J.H. The Role of Infection in Interstitial Lung Diseases: A Review. *Chest,* 2017; 152(4): 842–52.
22. Wootton S.C., Kim D.S., Kondoh Y., Collard H.R. et al. Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(12): 1698–1702
23. Hoynes G.F., Elliott H., Mutsaers S.E., Prkle C.M. Idiopathic pulmonary fibrosis and a role for autoimmunity. *Immunol Cell Biol.* 2017; 95(7): 577–83. DOI: 10.1038/icb.2017.22.24. URL: <https://twitter.com/cateterdoblej/status/1191751539402182657> (accessed: 23.04.2020).
24. von Euler U.S., Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1946; 12: 301–320. DOI:10.1111/j.1748–1716.1946.tb00389.x.
25. Churilov L.P., Zaichik A.S.H. Avtonomiya vospalitel'nogo ochaga, avtokhtonnost' i bar'yernyye funktsii vospaleniya. [Autonomy of the inflammatory focus, autochthonism and barrier functions of inflammation]. *Osnovy obshchey patologii.* [Fundamentals of General Pathology]. SPb.: ELBI-Spetslit Publishers, 1999: 278–84. (in Russian).
26. Yuan X. J.; Goldman W. F., Tod M. L., Rubin L. J., Blaustein M. P. Hypoxia reduces potassium currents in cultured rat pulmonary but not mesenteric arterial myocytes. *Am. J. Physiol.* 1993; 264 (2 Pt 1): L116–L123. DOI:10.1152/ajplung.1993.264.2.L116.
27. Goldenberg N. M., Wang L.M., Ranke H., Liedtke W., Tabuchi A., Kuebler W.M. TRPV4 Is Required for Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction». *Anesthesiology.* 2015; 122 (6): 1338–1348. doi:10.1097/ALN.0000000000000647.
28. Wang L.M., Yin J., Nickles H. T., Ranke H., Tabuchi A., Hoffmann J., Tabeling C., Barbosa-Sicard E., Chanson M., Kwak B. R., Shin H. S., Wu S.W., Isakson B. E., Witzernath M., de Wit C., Fleming I., Kuppe H., Kuebler W. M. Hypoxic pulmonary vasoconstriction requires connexin 40-mediated endothelial signal conduction. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(11): 4218–30. DOI:10.1172/JCI59176.
29. Leung D., Dave R.H., Kocheril A.G., Sovari A.A. Cor Pulmonale: Overview of Cor Pulmonale Management. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/154062-overview> [accessed: 15.12.2017].
30. Voelkel N.F., Quaife R.A., Leinwand L.A., et al. Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. *Circulation.* 2006; 114(17): 1883–91.
31. Forfia P.R., Vaidya A., Wiegers S.E. Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulm Circ* 2013; 3: 5–19. DOI: 10.4103/2045–8932.109910.
32. Verhoeff K., Mitchell J.R. Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Adv Physiol Educ.* 2017; 41: 348–53. DOI:10.1152/advan.00190.2016.
33. Meerson F. Z. Giperfunktsiya, gipertrofiya, nedostatochnost' serdtsa. [Hyperfunction, hypertrophy, heart failure]. M.: Meditsina, 1968: 385. (in Russian).
34. Moorjani N., Price S. Massive pulmonary embolism. *Cardiol Clin.* 2013; 31(4): 503–18.
35. Hepburn-Brown M., Darvall J., Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J.* 2019; 49(1): 15–27. DOI: 10.1111/imj.14145.
36. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coro-

- navirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. Mar 18 2020; pii: S0735-1097(20)34637-4, in press.
37. Murthy S., Gomersall C.D., Fowler R.A. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA*. Mar 11 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.3633.
  38. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19, *American Journal of Emergency Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
  39. Zhang F., Cao Q., Zuo X. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017; 29(3): 272-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.03.017.[in Chinese]
  40. Chen Chen, Yiwu Zhou, Dao Wen Wang. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. Published online 5 March 2020 <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>.
  41. Ullah W., Saeed R., Sarwar U., Patel R., Fischman D.L. COVID-19 complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC Case Rep*. 2020 Apr 17. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.04.008.
  42. Shoenfeld Y. Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning. *Autoimmun. Rev*. 2020;19(6):102538. doi:10.1016/j.autrev.2020.102538.
  43. Kanduc D., Shoenfeld Y. On the molecular determinants and the mechanism of the SARS-CoV-2 attack. *Clin Immunol*. 2020 Apr 18: 108426. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108426.
  44. Mekontso Dessap A., Boissier F., Charron C., Вйгот E., Repessй X., Legras A., Brun-Buisson C., Vignon P., Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*. 2016; 42(5): 862-70. DOI: 10.1007/s00134-015-4141-2.
  45. Galiè N., Saia F., Palazzini M., Manes A., Russo V., Bacchi Reggiani M.L., Dall'Ara G., Monti E., Dardi F., Albin A., Rinaldi A., Gotti E., Taglieri N., Marrozzini C., Lovato L., Zompatori M., Marzocchi A. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J. Am Coll Cardiol*. 2017; 69(23): 2808-17. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.597.
  46. Vaidya Y., Bhatti H., Dharamoon A.S. Hepatogugular Reflux. *Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing*; 2020/ URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526097/> (accessed 26.04.2020).
  47. Jonaš B. *Klinicheskaya kardiologiya*. [Clinical Cardiology]. Transl. from Czech. Praha: Gosudarstvennoye izdatel'stvo meditsinskoy literatury Publishers; 1966: 15-60. (in Russian).
  48. Bokarev I.N., Popova L.V. *Vnutrenniye bolezni. Differentsial'naya diagnostika i lecheniye. Uchebnik*. [Internal Diseases. Differential Diagnosis and Treatment. Textbook]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Publishers; 2015. (in Russian).
  49. Fraser A.G., Weston C.P.M. The Graham Steell Murmur: Eponymous Serendipity? *J R Coll Physicians Lond*. 1991; 25(1): 66-70.
  50. Vasilenko V.KH., Grebenev A.L., Golochevskaya V.S., Pletneva N.G., Sheptulin A.A. *Propedevtika vnutrennikh bolezney. Uchebnik. 5-ye izdaniye, pererabotannoye i dopolnennoye*. [Introduction into Internal Medicine. Textbook. 5th ed. amended]. Moscow: Meditsina Publishers; 2001. (in Russian).
  51. Burns E. Right ventricular hypertrophy (RVH). 2019. URL: <https://litfl.com/right-ventricular-hypertrophy-rvh-ecg-library/> (accessed 26.04.2020).
  52. Okorokov A.N. *Diagnostika bolezney vnutrennikh organov. Rukovodstvo v 10 tomakh. T. 3. Diagnostika bolezney organov dykhaniya*. [Diagnosis of the Diseases of Inner Organs. Guide in 10 Volumes. V. 3. Diagnosis of the Diseases of Respiratory Organs]. Moscow: Meditsinskaya literatura Publishers; 2013. (in Russian).
  53. Sakao S. Chronic obstructive pulmonary disease and the early stage of cor pulmonale: A perspective in treatment with pulmonary arterial hypertension-approved drugs. *Respir Investig*. 2019; 57(4): 325-9. DOI: 10.1016/j.resinv.2019.03.013.
  54. Gromnatskiy N.I. *Vnutrenniye bolezni*. [Internal Disease]. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Publishers; 2010. (in Russian).
  55. Lekhtsiyer I.B. *Legochno-serdechnyy sindrom (legoch noye serdtse)*. [Pulmonary heart syndrome (pulmonary heart)]. Moscow: Meditsina Publishers, 1976. (in Russian).
  56. Haji G., Read N., Davies R. Pulmonary vascular disease: Pulmonary thromboembolism and pulmonary hypertension. *Medicine*, 2020; 48(4): 288-93. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.01.006>.
  57. Abd El-Aziz T.M., Stockand J.D. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infection, Genetics and Evolution* 2020; 83: 104327.
  58. *Guide Manual on Pharmacological Management of the Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)*. Eds: Yang Baofeng, Guo Jiao, Zhang Ying, Liang Haihai, Zhang Yong. People's Medical Publishing House: Beijing, 2020: 224 p.

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПОСЛЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

© Евгения Валерьевна Ермилова<sup>1</sup>, Евгений Владимирович Зиновьев<sup>1,2,3</sup>, Екатерина Николаевна Ямпольская<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. 192242, Санкт-Петербург, Будапештская ул. 3

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Евгения Валерьевна Ермилова — соискатель кафедры патологической физиологии. ORCIDID: 0000-0003-4566-5658. E-mail: ermilova\_md@icloud.com

**Резюме:** Статья посвящена изучению вопроса влияния эндопротезирования молочных желез силиконовыми имплантатами на состояние иммунной системы организма женщин в раннем и отдаленном послеоперационных периодах. Цель — обосновать влияние силиконовых имплантатов на динамику лабораторных параметров и состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета после эстетического эндопротезирования молочных желез в раннем и позднем послеоперационных периодах. Материалы и методы: в исследовании приняли участие 70 женщин в возрасте от 21 до 45 лет, без сопутствующей патологии органов и систем, которым планировалось выполнить эстетическое эндопротезирование молочных желез силиконовыми имплантатами. Всем пациенткам до операции, а также на следующий день после операции, через 6 месяцев и через год выполнялась клиничко-лабораторная диагностика анализов крови. С целью определения влияния эндопротезирования молочных желез силиконовыми имплантатами на состояние иммунной системы организма женщин в раннем и отдаленном послеоперационных периодах выполняли исследование клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Результаты: повышение показателей крови (лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ) в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования молочных желез отражает наличие острой воспалительной реакции в организме женщин, которое может быть обусловлено не только хирургической травмой. Повышение содержания эозинофилов, СРБ, повышение клеточного и гуморального иммунитета (Т-хелперов, В-лимфоцитов, аллерген-специфических IgE, IgG-антител в сыворотке крови) в раннем послеоперационном периоде и в сроке до 6 месяцев, вероятно, говорит о развитии иммунологических расстройств в виде развития аллергизации к установленным и длительно находящимся в организме женщин силиконовым имплантатам. Однако в сроке 1 год после выполненной операции лабораторные показатели крови находятся в пределах допустимой нормы. Выводы: исследование иммунной системы женщин после эндопротезирования молочных желез силиконовыми имплантатами позволяет сделать вывод, что в раннем послеоперационном периоде и в течение первого года после операции возможно развитие гиперчувствительной реакции иммунитета на установленные и длительно находящиеся в организме пациента имплантаты, однако к году после операции состояние иммунной системы нормализуется, что подтверждается клиничко-лабораторными методами исследования.

**Ключевые слова:** эндопротезирование молочных желез, молочные железы

## ASSESSMENT OF THE STATE OF THE IMMUNE SYSTEM AFTER ENDOPROSTHESIS OF MAMMARY GLANDS IN AESTHETIC SURGERY

© Evgeniia V. Ermilova<sup>1\*</sup>, Evgenii V. Zinovev<sup>1,2,3</sup>, Ekaterina N. Yampolskata<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, St. Petersburg, Academician Lebedev str., 6

<sup>2</sup> Research Institute of Ambulance named after I.I. Janelidze. 192242, St. Petersburg, Budapest st. 3

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Evgenia V. Ermilova — External PhD student, Department of Pathological Physiology. ORCID ID: 0000-0003-4566-5658. Email: ermilova\_md@icloud.com

**Summary:** The article is devoted to the study of the effect of mammary glands endoprosthesis with silicone implants on the state of women's immune system in the early and long-term postoperative periods. Purpose — to substantiate the effect of silicone implants on the state of the immune system of women after aesthetic endoprosthesis of the mammary glands in the early and late postoperative periods. Material and methods The study involved 70 women aged between 21 to 45 years, without concomitant pathology of organs and systems, for whom was planned to perform aesthetic endoprosthesis of the mammary glands with silicone implants. Clinical and laboratory diagnostics of blood tests were performed for all the patients before surgery, as well as the day after surgery, 6 months after and a year later. To determine the effect of the endoprosthesis of mammary glands with silicone implants on the state of the immune system of the women in the early and late postoperative periods, we studied the cellular and humoral components of the immune system. An increase in blood counts (leukocytes, lymphocytes, ESR) in the early postoperative period after endoprosthesis of the mammary glands reflects the presence of an acute inflammatory reaction in women, which can be caused not only by surgical trauma. An increase in the content of eosinophils, CRP, an increase in cellular and humoral immunity (T-helpers, B-lymphocytes, allergen-specific IgE, IgG antibodies in the blood serum) in the early postoperative period and up to 6 months presumably indicates the development of immunological disorders in the form of the development of allergies to installed and long-term silicone implants in women. However, within 1 year after the operation, laboratory blood counts are within the acceptable range. Conclusion The study of the immune system of women after endoprosthesis of mammary glands with silicone implants makes it possible to conclude that in the early postoperative period and during the first year after surgery, it is possible to develop a hypersensitive immune response to installed and long-term implants in the patient's body; however, the state of the immune system normalizes by the year after the operation, which is confirmed by clinical and laboratory research methods.

**Keywords:** endoprosthetics of the mammary glands, mammary glands

Эндопротезирование молочных желез (ЭМЖ) остается одной из наиболее востребованных хирургических операций. Однако, несмотря на применение современных технологий, в литературе встречается все больше информации о негативном влиянии силиконовых имплантов на иммунную систему организма.

К 80-м годам XX века многими исследователями доказано, что общее состояние женщин и их иммунный статус, независимо от исходного состояния, значимо определяют особенности хирургической операции. Такие компоненты хирургической операции как операционная травма, стресс, общая анестезия, пред- и послеоперационная антибактериальная терапия вызывают достоверное иммуно-супрессивное действие, т.е. способствуют развитию иммунной недостаточности уже в раннем послеоперационном периоде [1]. Клинико-иммунологический синдром, развивающийся на фоне операционного стресса при вмешательстве на мягких тканях груди, характеризуется устойчивым снижением количественных и функциональных показателей специфических и/или неспецифических факторов резистентности и является риском развития инфекционно-воспалительных осложнений [2].

К настоящему времени считается, что установка имплантов при увеличивающейся маммопластике является безопасной и не сопровождается осложнениями со стороны иммунной системы. По данным многочисленных исследований, силиконовые импланты после ЭМЖ не вызывают аутоиммун-

ные реакции у женщин, что подтверждается безопасностью их новых образцов при тестировании [20, 16, 22]. Другими авторами в своих исследованиях также показано, что частота аутоиммунных заболеваний у женщин после мастэктомии с реконструкцией силиконовыми имплантами не отличается от таковой у женщин, у которых была выполнена реконструкция с аутогенной тканью [17].

Вместе с тем накапливаются данные и о негативном влиянии материала имплантов на состояние иммунной системы. Подтверждено увеличение в 6 раз величины положительного теста на антиядерные антитела к силикону у женщин, перенесших ЭМЖ [15].

По данным ряда исследователей, у женщин после аугментации силиконовыми имплантами развиваются два или более основных клинических проявлений (аутоиммунные или воспалительные синдромы) и это соответствует аутоиммунному синдрому индуцированному адъювантами [7, 23].

Показано, что у женщин после протезирования молочных желез определяется низкий титр антиядерных антител. Хотя некоторые авторы утверждают, что антиядерные антитела напрямую отражают аутоиммунные реакции, возникающие после ЭМЖ [14]. Ими продемонстрирован риск возникновения аутоиммунных заболеваний после инъекций жидкого силикона, парафина и других масел в области молочных желез.

Имеются клинические наблюдения о том, что у женщин через 3–5 лет после аугментации возможно развитие амило-

идоза из-за микротравматизации силиконового импланта [9]. Рядом других авторов указывается возможность развития склеродермии в поздние сроки после ЭМЖ [20].

Хотя ревматологами университетов Питсбурга, Калифорнии, Мэрилэнда и Джона Хопкинса в многолетнем мультицентровом исследовании не выявлено достоверной разницы в частоте возникновения склеродермии у пациенток после увеличения МЖ [11] и американской коллегией ревматологов опровергнута взаимосвязь длительной установки силиконовых имплантов с риском возникновения ревматоидных заболеваний [19], в последующие годы наблюдений появились данные о том, что при повреждении оболочки импланта и при экстракапсулярном распространении силикона после увеличивающейся маммопластики значительно повышается вероятность возникновения и развития заболеваний соединительной ткани, таких как полимиозит, дерматомиозит, легочный фиброз и фибромиалгии [3].

Исследуя капсулу вокруг силиконовых имплантов после аугментации в позднем послеоперационном периоде, авторы обнаружили сильный Е-лимфоцитарный иммунный ответ, а при гистопатологическом исследовании определили выраженную неспецифическую реакцию на излившийся силиконовый гель в результате микротравматизации [8, 22].

Многие авторы утверждают, что кремний, присутствующий в силиконах в виде кремнийсодержащих соединений, вызывает у человека аутоиммунные заболевания, а также фиброз (силикоз), рак легкого, в ряде случаев хроническую почечную недостаточность. Кремний также вызывает такие аутоиммунные заболевания, как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, прогрессирующий системный склероз, васкулит [4, 6]. Описан патогенез взаимосвязи аутоиммунных заболеваний и кремния: макрофаги захватывают кремнийсодержащие частицы, это приводит к продукции цитокинов, интерлейкинов и в дальнейшем к апоптозу макрофагов. Также воздействие кремнийсодержащих частиц приводит к массовому производству интерлейкин-17, в результате чего увеличивается количество нейтрофилов. Кремнийсодержащие частицы индуцируют 2 тип воспалительного ответа, это характеризуется повышением IgE и IgG и происходит хроническая активация Т-клеток в сочетании с дисфункцией регуляторных Т-клеток [18]. Однако по данным других авторов, у женщин после ЭМЖ незначительно увеличивается риск аутоиммунных заболеваний [10, 12].

Некоторые исследователи утверждают, что у женщин спустя 10 лет после ЭМЖ в капсуле силиконового импланта обнаруживаются опухолевые клетки, в связи с чем возможно развитие анапластической крупноклеточной лимфомы. Диагноз основывается на результатах аспирации выпота вокруг импланта и наличия положительного CD30 фактора [24, 13].

## ЦЕЛЬ

Обосновать влияние силиконовых имплантов на динамику лабораторных параметров и состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета после эстетического эндо-

протезирования молочных желез в раннем и позднем послеоперационных периодах.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 70 женщин в возрасте от 21 до 45 лет, которым планировалось выполнить эстетическое увеличение молочных желез силиконовыми имплантами. Всем пациенткам был поставлен диагноз «гипомастия». Применяли импланты объемом от 295 до 415 мл.

Критерии исключения от операции ЭМЖ: отсутствие согласия пациентки на проведение исследования; онкологические заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; аутоиммунные заболевания, острые и вялотекущие инфекционные заболевания; заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем; кожные неинфекционные заболевания в зоне хирургического вмешательства; нарушения свертываемости крови в виде гиперкоагуляции; наличие ВИЧ, гепатитов В, С, туберкулеза; наличие беременности, лактации; возраст до 18 и более 46 лет. Для проведения всех манипуляций и исследований было получено письменное согласие женщин.

Операция по увеличению молочных желез имплантами выполнялась через периареолярный доступ с установкой силиконовых имплантов под большую грудную мышцу. Длительность операции 1-2 часа. Всем женщинам (n = 70) проводили лабораторное исследование крови перед операцией за 10 дней, в 1-е сутки после операции, через 6 месяцев и через 1 год.

Лабораторные методы диагностики анализа крови:

1. Клинический и биохимический анализ крови (эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, билирубин, АЛТ, АСТ, общий белок, сахар крови и т.д.);
2. Коагулограмма (процент протромбина по Квику, АЧТВ, тромбиновое время, фибриноген);
3. Изучение субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с помощью моноклональных антител к антигенам методом лазерной проточной цитометрии (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>);
4. Реакция торможения миграции лейкоцитов (определение функциональной активности Т-клеток);
5. Определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови стандартным методом одномерной радиальной иммунодиффузии в агарозном геле по Mancini (анализировались изменения иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE);
6. Определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Гематологические параметры определялись автоматическими анализаторами. При интерпретации данных гематологического анализа использовали значения нормы по общепринятым данным.

Для анализа полученных результатов использовали программу PAST. Для статистического описания данных проверяли их



согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95%-ми доверительными интервалами.

Сравнение результатов лабораторной диагностики крови, полученных спустя 1 сутки, 6 месяцев и 1 год после оперативного лечения, проводили с результатами диагностики этих же пациентов, исследованных до оперативного лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе работы у 70 женщин проведен сравнительный анализ результатов исследования показателей клинического анализа крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, СОЭ, СРБ), биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, билирубин общий, глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок, СРБ) и показателей клеточного и гуморального иммунитета (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, IgE, IgG, IgM, IgA, ЦИК) до и после хирургического ЭМЖ.

При исследовании показателей клинического и биохимического анализов крови перед операцией все результаты находились в пределах нормы, а при исследовании показателей в первые сутки послеоперационного периода ЭМЖ у женщин ( $n = 70$ ) было выявлено повышение лейкоцитов до  $12 \cdot 10^9$  г/л у 45 (64,3%) женщин, повышение СОЭ до 30 мм/ч у 32 (45,7%) женщин, а количество лимфоцитов повысилось у 27 (38,6%) женщин до  $6 \cdot 10^9$ /л. Другие показатели крови не имели достоверных отличий.

Через 6 месяцев после ЭМЖ количество лейкоцитов в крови оставалось повышенным у 16 (22,9%) женщин до  $10 \cdot 11 \cdot 10^9$  г/л, количество лимфоцитов было повышено у 10 (14,3%) женщин до  $5,2 \cdot 10^9$ /л, а СОЭ было повышено только у 4 (5,7%) до 17 мм/ч. Также через 6 месяцев отмечалось повышение содержания эозинофилов, которое составило до 12% у 13 (18,5%) женщин. Содержание СРБ в сыворотке крови повысилось до 3,8 мг/л у 3 (4,3%) женщин. Данные показателей клинического и биохимического анализов крови, полученные в нашем исследовании, в частности совпадают с данными других ученых [24].

При сравнительной оценке показателей крови у женщин ( $n = 70$ ) в первые сутки послеоперационного периода и через 6 месяцев после операции ЭМЖ были обнаружены достоверные отличия (табл. 1).

Примечание:  $n$  — объем выборки;  $M_1$ ,  $M_6$  — средние значения в первые сутки и через 6 месяцев соответственно;

$D_{13}$  — среднее парных разностей;  $SES$  — стандартизированный эффект размера по Коуэну. В виде подстрочных индексов указаны границы 95%-х ДИ.

По результатам исследования (табл. 1) общего анализа крови в раннем послеоперационном периоде в 1-е сутки и через 6 месяцев после ЭМЖ выделены наиболее значимые показатели общего и биохимического анализов крови: лейкоциты ( $p = 2,3 \cdot 10^{-20}$ ), СОЭ ( $p = 1,1 \cdot 10^{-3}$ ), лимфоциты ( $p = 7,3 \cdot 10^{-8}$ ), эозинофилы ( $p = 1,0 \cdot 10^{-3}$ ) и СРБ ( $p = 1,3 \cdot 10^{-3}$ ). Повышение количества лейкоцитов до  $12 \cdot 10^9$  г/л, СОЭ до 30 мм/ч и лимфоцитов до  $6 \cdot 10^9$ /л в первые сутки после ЭМЖ отражает наличие острой воспалительной реакции в организме женщины в послеоперационном периоде. Через 6 месяцев показатели СОЭ и количество лимфоцитов были повышены незначительно, до 17 мм/ч и до  $5,2 \cdot 10^9$ /л соответственно, а лейкоциты были повышены до  $9 \cdot 10^9$  г/л в 14% случаев. Повышение содержания эозинофилов до 12% и СРБ до 3,8 мг/л через 6 месяцев после ЭМЖ отражает аллергизацию организма женщин из-за имплантации инородного тела (имплантатов). Разница других гематологических показателей (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, тромбоциты, моноциты, нейтрофилы, базофилы) была недостоверной ( $p > 0,05$ ).

Через год после ЭМЖ у женщин показатели клинического (эритроциты, гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, моноциты, нейтрофилы, базофилы, СОЭ) и биохимического анализов крови (АСТ, АЛТ, билирубин общий, глюкоза, креатинин, мочевины, общий белок, СРБ) в пределах нормы. Повышенное содержание эозинофилов отмечается только у 3 (4,3%) пациенток.

При исследовании показателей клеточного и гуморального иммунитета (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, IgE, IgG, IgM, ЦИК) в первые сутки послеоперационного периода после ЭМЖ было выявлено повышение количества Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> до 86% у 10 (12,3%) женщин, повышение Т-цитотоксических клеток CD8<sup>+</sup> до 40% у 3 (4,3%) женщин, а также повышение В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup> до 21% у 4 (5,7%) женщин. Повышение IgE до 17,5 г/л обнаружено у 1 (1,4%) женщины. Такие показатели как CD4<sup>+</sup>, IgA, IgG, IgM, ЦИК были в пределах нормы в первые сутки послеоперационного периода.

Через 6 месяцев после операции ЭМЖ установлено повышение Т-клеток CD3<sup>+</sup> до 86% у 4 (5,7%) женщин, повышение Т-хелперов CD4<sup>+</sup> до 53% у 2 (2,9%) женщин, повышение В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup> до 23% у одной (1,4%) женщины. Отмеча-

Таблица 1

Показатели крови в первые сутки послеоперационного периода и через 6 месяцев после эндопротезирования молочных желез

Признак	$n$	$M_1$	$M_6$	$D_{13}$	$ SES $	$p$
Лейкоциты	70	<sub>8,3</sub> 8,8 <sub>9,4</sub>	<sub>5,8</sub> 6,3 <sub>6,8</sub>	<sub>2,4</sub> 2,8 <sub>3,2</sub>	<sub>1,0</sub> 1,3 <sub>1,6</sub>	<b><math>2,3 \cdot 10^{-20}</math></b>
СОЭ	70	<sub>7,9</sub> 9,7 <sub>11,5</sub>	<sub>5,5</sub> 6,3 <sub>7,2</sub>	<sub>1,1</sub> 2,6 <sub>4,1</sub>	<sub>0,1</sub> 0,4 <sub>0,6</sub>	<b><math>1,1 \cdot 10^{-3}</math></b>
Лимфоциты	70	<sub>3,5</sub> 3,8 <sub>4,1</sub>	<sub>2,7</sub> 3,0 <sub>3,3</sub>	<sub>0,6</sub> 0,8 <sub>1,1</sub>	<sub>0,4</sub> 0,6 <sub>0,9</sub>	<b><math>7,3 \cdot 10^{-8}</math></b>
Эозинофилы	70	<sub>3</sub> 4 <sub>5</sub>	<sub>6</sub> 9 <sub>11</sub>	<sub>1,5</sub> 2,5 <sub>3,8</sub>	<sub>0,2</sub> 0,5 <sub>0,7</sub>	<b><math>1,0 \cdot 10^{-3}</math></b>
СРБ	70	<sub>0,2</sub> 0,3 <sub>0,4</sub>	<sub>2,7</sub> 2,9 <sub>3,1</sub>	<sub>-0,2</sub> -0,04 <sub>0,1</sub>	<sub>-0,2</sub> -0,2 <sub>0,3</sub>	<b><math>1,3 \cdot 10^{-3}</math></b>

ется повышение IgE у 10 (14,3%) и IgG у 4 (5,7%) пациенток, другие показатели иммунитета (CD8<sup>+</sup>, IgM, ЦИК) были в пределах нормы. Данные показателей клеточного и гуморального иммунитета, полученные в нашем исследовании, в частности совпадают с данными других ученых [6, 14].

При сравнительной оценке показателей клеточного и гуморального иммунитета у женщин ( $n=70$ ) в первые сутки послеоперационного периода и через 6 месяцев после операции ЭМЖ были обнаружены статистически значимые различия (табл. 2).

Примечание:  $n$  — объем выборки;  $M_1$  и  $M_6$  — средние значения в первые сутки и через шесть месяцев соответственно;  $D_{13}$  — среднее парных разностей; SES — стандартизированный эффект размера по Коуэну. В виде подстрочных индексов указаны границы 95%-х ДИ.

По представленным результатам (табл.2) клеточного и гуморального иммунитета были выявлены статистически значимые показатели CD4<sup>+</sup> ( $p=7,30 \cdot 10^{-3}$ ), CD20<sup>+</sup> ( $p=0,8 \cdot 10^{-3}$ ), IgE ( $p=0,6 \cdot 10^{-3}$ ). Через год после ЭМЖ показатели иммунитета (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, IgE, IgG, Ig M, ЦИК) были достоверно не значимы. Можно предположить, что у женщин в отдаленном послеоперационном периоде развивались иммунологические расстройства в виде алергизации к имплантам.

Повышение показателей крови (лейкоцитов, лимфоцитов, СОЭ) в раннем послеоперационном периоде после ЭМЖ отражает наличие острой воспалительной реакции в организме женщин. В отдаленном послеоперационном периоде выявлено повышение содержания эозинофилов, СРБ, повышение клеточного и гуморального иммунитета (Т-хелперов, В-лимфоцитов, IgE). Можно предположить, что развивались иммунологические расстройства в виде алергизации к имплантам.

## ВЫВОДЫ

1. В первый год после эндопротезирования молочных желез силиконовыми имплантатами зарегистрировано повышение лейкоцитов до  $12 \cdot 10^9$  /л, СОЭ до 30 мм/ч и лимфоцитов до  $6 \cdot 10^9$  /л,

эозинофилов до 12% и СРБ до 3,8 мг/л, повышение количества Т-лимфоцитов CD3<sup>+</sup> до 86% у 10 (12,3%) женщин, повышение Т-хелперов CD4<sup>+</sup> до 53% у 2 (2,9%) женщин, повышение Т-цитотоксических клеток CD8<sup>+</sup> до 40% у 3 (4,3%) женщин, а также повышение В-лимфоцитов CD20<sup>+</sup> до 21% у 4 (5,7%) женщин, Повышение IgE у 10 (14,3%) пациенток и IgG у 4 (5,7%) пациенток.

2. Исследование иммунной системы женщин после эндопротезирования молочных желез силиконовыми имплантатами позволяет сделать вывод, что в раннем послеоперационном периоде и в течении первого года после операции возможно развитие гиперчувствительной реакции иммунитета на установленные и длительно находящиеся в организме пациента импланты, однако к году после операции состояние иммунной системы нормализуется, что подтверждается клинико-лабораторными методами исследования.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ / FUNDING

Исследование не имело спонсорской поддержки /  
The study did not have sponsorship.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ / CONFLICT OF INTEREST

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов /  
None declared.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сачек М.Г., Косинец А.Н., Адаменко Г.П. Иммунологические аспекты хирургической инфекции. Витебск; 1994: 67–98.
2. Стручков В.И., Недвецкая Т.М., Прозоровская К.Н. Клиническая иммунология в хирургии. Ташкент: Медицина; 1987.
3. Brown S.L., Pennello G., Berg W.A. et al. Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women. J. Rheumatol. 2001; 28: 96.
4. Chan S.A., Malik F., Wharton S. Systemic inflammatory disease resolution following cosmetic silicone breast implant removal. BMJ Case Rep. 2015: 1–5.

Таблица 2

Параметры клеточного и гуморального иммунитета в первые сутки послеоперационного периода и через 6 месяцев после эндопротезирования молочных желез

Признак	$n$	$M_1$	$M_6$	$D_{13}$	SES	$p$
CD3 <sup>+</sup>	70	<sub>63</sub> 66 <sub>69</sub>	<sub>64</sub> 67 <sub>70</sub>	-4,0 -1,5 <sub>1,0</sub>	-0,3 -0,1 <sub>0,1</sub>	0,23
CD4 <sup>+</sup>	70	<sub>38</sub> 39 <sub>40</sub>	<sub>39</sub> 41 <sub>42</sub>	-3,5 -2,0 <sub>-0,5</sub>	-0,6 -0,4 <sub>-0,2</sub>	<b>7,3 · 10<sup>-3</sup></b>
CD8 <sup>+</sup>	70	<sub>27</sub> 29 <sub>31</sub>	<sub>28</sub> 30 <sub>32</sub>	-3,0 -1,5 <sub>-4,6</sub>	-0,5 -0,3 <sub>-0,1</sub>	0,02
CD20 <sup>+</sup>	70	<sub>11</sub> 13 <sub>14</sub>	<sub>11</sub> 12 <sub>13</sub>	-1,0 0,2 <sub>1,3</sub>	-0,2 0,03 <sub>0,2</sub>	<b>0,8 · 10<sup>-3</sup></b>
Ig E	70	<sub>63</sub> 69 <sub>74</sub>	<sub>62</sub> 67 <sub>73</sub>	-3,8 1,3 <sub>6,4</sub>	-0,2 0,1 <sub>0,3</sub>	<b>0,6 · 10<sup>-3</sup></b>
Ig G	70	<sub>8</sub> 9 <sub>10</sub>	<sub>8</sub> 9 <sub>10</sub>	-1,1 -0,2 <sub>0,7</sub>	-0,3 -0,05 <sub>0,2</sub>	0,68
Ig M	70	<sub>1,6</sub> 1,8 <sub>2,0</sub>	<sub>1,7</sub> 1,9 <sub>2,1</sub>	-0,2 0,01 <sub>0,2</sub>	-0,2 0,01 <sub>0,2</sub>	0,92
ЦИК	70	<sub>71</sub> 87 <sub>113</sub>	<sub>78</sub> 85 <sub>92</sub>	-12,0 2,1 <sub>16,3</sub>	-0,2 0,03 <sub>0,2</sub>	0,77

5. Cohen Tervaert J.W. Principles and methods for assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals. *Environmental health criteria*. World Health Organization; 2006: 122–30.
6. Cohen Tervaert J.W. Silicon exposure and vasculitis. *Encyclopedia of metalloproteins*. Springer Science; 2012: 72–89.
7. 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.
8. Dolores W., Christina R., Harald N. 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: 81.
9. Emekli U., Demiryont M. Rupture of a silicone gel mammary prosthesis and amyloidosis: a case report. *Aesth. Plastic Surgery*. 2002; 26(5): 383–7.
10. Hajdu S.D., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41: 203–11.
11. Hochberg M. C., Perlmutter D.L., White B. et al. The association of augmentation mammoplasty with connective tissue disease, including systematic sclerosis (scleroderma): a meta-analysis. *Immunology of Silicones*; 1996: 411–7.
12. Janowsky E.C., Kupper L.L., Hulka B.S. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342: 781–90.
13. Kaartinen I., Sunela K., Alanko J. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma - From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(8): 1385–92.
14. Kumagai Y., Shiokawa Y., Medsger T.A. et al. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery: Observations on eighteen patients and a review of the Japanese literature. *Arthritis R. Journ*. 1984; 27: 1.
15. Lewy R.I., Ezrailson E., Lobarotory studies in breast implant patients: ANA positivity. Gammaglobulin levels and other autoantibodies. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 1996; 10: 337.
16. Maxwell G.P., Natrelle B.W. Van Natta, Murphy D.K. et al. style 410 form-stable silicone breast implants: core study results at 6 years. *Aesthet Surg J*. 2012; 32: 709–17.
17. Nelson N. Institute of Medicine finds no link between breast implants and disease. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 1191.
18. Rocha M.C. Genetic polymorphisms and surface expression of CTLA-4 and PD-1 on T cells of silica-exposed workers. *Int J Hyg Environ Health*. 2012; 215: 562–9.
19. Rosenbaum J. The American College of Rheumatology statement on silicone breast implants represents a consensus. *Arthritis Care and Research*. 1996; 39(10): 1765.
20. Spear S.L., Murphy D.K., Slicton A. et al. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg*. 2007; 120: 8–16.
21. Spiera H. Scleroderma after silicone augmentation mammoplasty. *J.A.M.A*. 1988; 260: 236.
22. Tavazzani F., Xing S., Waddell J.E. et al. In vitro interaction between silicone gel and human monocyte-macrophages. *J. Biomed. Mater. Res*. 2005; 72: 161.
23. Toubi E. ASIA – Autoimmune Syndromes Induced by Adjuvants: Rare, but Worth Considering. *Israel Med Assoc J*. 2012; 14: 121–4.
24. Ye X., Shokrollahi K., Rozen W.M. et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants: breaking down the evidence. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2014; 762: 123–32.

## REFERENCES

1. Sachek M.G., Kosinets A.N., Adamenko G.P. Immunologicheskiye aspekty khirurgicheskoy infektsii. [Immunological aspects of surgical infection]. Vitebsk; 1994: 67–98. (in Russian).
2. Struchkov V.I., Nedvetskaya T.M., Prozorovskaya K.N. Klinicheskaya immunologiya v khirurgii. [Clinical immunology in surgery]. Tashkent: Meditsina; 1987. (in Russian).
3. Brown S.L., Pennello G., Berg W.A. et al. Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women. *J. Rheumatol*. 2001; 28: 96.
4. Chan S.A., Malik F., Wharton S. Systemic inflammatory disease resolution following cosmetic silicone breast implant removal. *BMJ Case Rep*. 2015: 1–5.
5. Cohen Tervaert J.W. Principles and methods for assessing autoimmunity associated with exposure to chemicals. *Environmental health criteria*. World Health Organization; 2006: 122–30.
6. Cohen Tervaert J.W. Silicon exposure and vasculitis. *Encyclopedia of metalloproteins*. Springer Science; 2012: 72–89.
7. 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.
8. Dolores W., Christina R., Harald N. 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: 81.
9. Emekli U., Demiryont M. Rupture of a silicone gel mammary prosthesis and amyloidosis: a case report. *Aesth. Plastic Surgery*. 2002; 26(5): 383–7.
10. Hajdu S.D., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Silicone and autoimmunity. *Eur J Clin Invest*. 2011; 41: 203–11.
11. Hochberg M. C., Perlmutter D.L., White B. et al. The association of augmentation mammoplasty with connective tissue disease, including systematic sclerosis (scleroderma): a meta-analysis. *Immunology of Silicones*; 1996: 411–7.
12. Janowsky E.C., Kupper L.L., Hulka B.S. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N. Engl. J. Med*. 2000; 342: 781–90.
13. Kaartinen I., Sunela K., Alanko J. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma - From diagnosis to treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(8): 1385–92.
14. Kumagai Y., Shiokawa Y., Medsger T.A. et al. Clinical spectrum of connective tissue disease after cosmetic surgery: Observations on eighteen patients and a review of the Japanese literature. *Arthritis R. Journ*. 1984; 27: 1.
15. Lewy R.I., Ezrailson E., Lobarotory studies in breast implant patients: ANA positivity. Gammaglobulin levels and other autoantibodies. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 1996; 10: 337.
16. Maxwell G.P., Natrelle B.W. Van Natta, Murphy D.K. et al. style 410 form-stable silicone breast implants: core study results at 6 years. *Aesthet Surg J*. 2012; 32: 709–17.



17. Nelson N. Institute of Medicine finds no link between breast implants and disease. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1191.
18. Rocha M.C. Genetic polymorphisms and surface expression of CTLA-4 and PD-1 on T cells of silica-exposed workers. *Int J Hyg Environm Health.* 2012; 215: 562–9.
19. Rosenbaum J. The American College of Rheumatology statement on silicone breast implants represents a consensus. *Arthritis Care and Research.* 1996; 39(10): 1765.
20. Spear S.L., Murphy D.K., Slicton A. et al. Inamed silicone breast implant core study results at 6 years. *Plast Reconstr Surg.* 2007; 120: 8–16.
21. Spiera H. Scleroderma after silicone augmentation mammoplasty. *J.A.M.A.* 1988; 260: 236.
22. Tavazzani F., Xing S., Waddell J.E. et al. In vitro interaction between silicone gel and human monocyte-macrophages. *J. Biomed. Mater. Res.* 2005; 72: 161.
23. Toubi E. ASIA – Autoimmune Syndromes Induced by Adjuvants: Rare, but Worth Considering. *Israel Med Assoc J.* 2012; 14: 121–4.
24. Ye X., Shokrollahi K., Rozen W.M. et al. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) and breast implants: breaking down the evidence. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2014; 762: 123–32.

## **МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА ЛИПИДОВ ЧЕРЕЗ ЭНТЕРОЦИТ КИШЕЧНОЙ ВОРСИНКИ**

© Иван Добромирович Димов<sup>1</sup>, Александр Дмитриевич Кашин<sup>2</sup>, Мария Александровна Здорикова<sup>2</sup>, Анна Валерьевна Зайцева<sup>1</sup>, Галина Николаевна Денисова<sup>1</sup>, Наталья Рафаиловна Карелина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

<sup>2</sup> Ивановская государственная медицинская академия. 153012, Иваново, Ивановская обл., Шереметевский пр., 8

**Контактная информация:** Иван Добромирович Димов — к.б.н., ассистент кафедры анатомии человека. E-mail: doktordimov@mail.ru

---

**Резюме:** В статье представлен обзор исследований, посвященных изучению транскитоза липидов в энтероците кишечной ворсинки. Проанализированы известные данные и гипотезы транспорта липидов: через плазмолемму энтероцита, из эндоплазматического ретикулума через комплекс Гольджи, из зоны межклеточных контактов в собственную пластинку кишечной ворсинки. Представлены данные о поглощении липидов апикальной частью плазмолеммы без эндоцитоза. Описаны основные белковые механизмы, обеспечивающие сборку прехиломикрона в эндоплазматическом ретикулуме и дальнейшее его перемещение в комплекс Гольджи. Обсуждается роль COPII-покрытия и его субъединиц в транспортировке прехиломикрона из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи. Представлены убедительные доказательства необходимости COPII-покрытия в транспортировке липидов через энтероцит, в то время как COPII-производные везикулы не формируются. Проанализированы существующие модели транспорта хиломикрона через комплекс Гольджи и участие основных белковых машин в этом процессе. Представлены доказательства несостоятельности «везикулярной» и модели «созревания и прогрессии цистерн». Выдвинута гипотеза о наиболее вероятной модели транспорта хиломикрона через комплекс Гольджи на основе механизма «неполного слияния» мембран — «kiss-and-run»-модели. Показана роль цитоскелета энтероцита в транскитозе липидов. Представлены данные исследований транспорта липидов в условиях высокой липидной нагрузки, которые демонстрируют накопление липидных капель в цитозоле апикальной части клетки, в непосредственной близости от эндоплазматического ретикулума. Представленные данные существенно дополняют наши представления о транскитозе липидов через энтероцит кишечной ворсинки, однако выдвинутые авторами гипотезы требуют дальнейшего изучения и поиска морфологических доказательств.

**Ключевые слова:** энтероцит, эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, транспорт липидов

---

## **MECHANISMS OF LIPID TRANSCYTOSIS THROUGH SMALL INTESTINE ENTEROCYTES**

© Ivan D. Dimov<sup>1</sup>, Aleksandr D. Kashin<sup>2</sup>, Maria A. Zdorikova<sup>2</sup>, Anna V. Zaitseva<sup>1</sup>, Galina N. Denisova<sup>1</sup>, Natalia R. Karelina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

<sup>2</sup> Ivanovo State Medical Academy. 153012, Ivanovo, Ivanovo region, Sheremetevsky pr., 8

**Contact Information:** Ivan D. Dimov — Ph.D., assistant of the Department of Human Anatomy. E-mail: doktordimov@mail.ru

---

**Summary:** The article presents a review of studies of lipid transcytosis in enterocyte of intestinal villi. The known data and hypotheses of lipid transport are analyzed: through the plasmolemma of the enterocyte, from the endasmic reticulum through the Golgi complex, through the Golgi complex, from the zone of intercellular contacts into the intestinal villus lamina propria. The data on lipid uptake by the apical part of plasmolemma without endocytosis are presented. The main protein mechanisms that ensure

the assembly of pre chylomicron in the endoplasmic reticulum and its further movement into the Golgi complex are described. The role of the COPII coating and its subunits in the transport of pre chylomicron from the endoplasmic reticulum to the Golgi complex is discussed. Convincing evidence is provided for the need for a COPII coating in transporting lipids through an enterocyte, while COPII-derived vesicles are not formed. The models of the existing chylomicron transport through the Golgi complex and the participation of the main protein machines in that process are analyzed. The evidence of the insolubility of the «vesicular» and the model of «maturation and progression of tanks is presented. A hypothesis has been put forward on the most probable model of chylomicron transport through the Golgi complex based on the “incomplete fusion” of membranes — the “kiss-and-run” model. The role of enterocyte cytoskeleton in lipid transcytosis was shown. The data of studies of lipid transport under high lipid loading conditions are presented, which demonstrate the accumulation of lipid droplets in the cytosol of the apical part of the cell, in the immediate vicinity of the endoplasmic reticulum. The data presented substantially complement our understanding of lipid transcytosis through enterocyte of intestinal villi, however, the hypotheses put forward by the authors require further study and search for morphological evidence.

**Keywords:** enterocyte, endoplasmic reticulum, Golgi complex, lipid transport

Несмотря на огромный прогресс в расшифровке молекулярных механизмов всасывания липидов в тонкой кишке, многие аспекты транспорта липидов остаются до сих пор неясными. Знания о механизмах липидного транскитоza через энтероциты важны для понимания патогенеза различных заболеваний, включая атеросклероз, дислипидемию и другие. Примечательно то, что большинство имеющихся на сегодняшний день данных о транспорте липидов были получены на клеточных культурах, тогда как в тканях этот процесс исследовался только после значительной перегрузки этих клеток липидами [5, 6, 24].

В нашем обзоре мы остановились на ключевых известных клеточных и молекулярных механизмах транспорта липидов через энтероцит кишечной ворсинки, проанализировали существующие проблемы и противоречия, рассмотрели предлагаемые в литературе гипотезы транспорта липидов через энтероцит.

Известно [5, 6, 7], что в процессе пищеварения низкомолекулярные липиды проходят через гликокаликс энтероцита кишечной ворсинки, где продолжается их гидролиз, и достигают апикальной плазматической мембраны (ПМ). Щеточная каемка энтероцита за счет кислотных остатков полисахаридов гликокаликса имеет кислую реакцию среды, поэтому жирные кислоты и моноацилглицерин могут встраиваться в наружный листок апикальной части плазматической мембраны энтероцита диффузией или, как считают ряд авторов, с помощью мембранного или молекулярного переносчика [15, 26]. Был продемонстрирован эндоцитоз иммуноглобулина G, который затем перемещается к базолатеральной части плазматической мембраны через сеть взаимосвязанных трубчатых соединений и везикул [24].

Транскитоз пищевых липидов через энтероцит происходит с помощью особой транспортной формы — хиломикрона [37, 38, 40, 43]. Хиломикроны — липидные частицы, содержащие нейтральный липид в ядре и полярные липиды с аполипопротеинами (в основном, ApoB) на их поверхности [13, 22, 23, 34]. Исследования последних лет выявили несколько семейств молекул, обеспечивающих невезикулярный перенос липидов между внутриклеточными мембранами [27]. Это белки ABC-транспортеры, АТФ-азы Р-типа, семейство Niemann-Pick типа С (NPC-белки).

Таким образом, низкомолекулярные липиды могут перемещаться вдоль ПМ латеральной диффузией или с помощью белка-переносчика. Эту роль может выполнять также белок апикальной части плазмолеммы CD36, который может транспортировать свободные жирные кислоты. Удаление CD36 из генома резко снижает способность энтероцитов транспортировать липиды [27].

Изучен транспорт липидов через энтероцит, используя модель, исключаящую высокую транспортную нагрузку [39]. Исследования не обнаружили ни мембранных переносчиков в субъапикальной зоне цитоплазмы энтероцита, ни мембранных почек на апикальной части ПМ ни в контрольной группе, ни в одной из экспериментальных групп [39]. Подтверждены данные ряда авторов, которые также не обнаружили апикальный эндоцитоз в энтероцитах у 13-тидневных крыс и взрослых животных [17, 35]. Этот факт позволяет говорить о низкой вероятности переноса липидов с помощью мембранных переносчиков, как предполагалось ранее.

Для доказательства механизма диффузии липидов по плазмолемме был использован метод усиления контраста [17]. На образцах, в которых был усилен контраст липидных структур, выявили липидные мицеллы в цитоплазме, в то время, как наблюдался хорошо окрашенный примембранный слой эпителия и локальные участки апикальной плазмолеммы. Данные наблюдения свидетельствуют против гипотезы о возможности диффузии липидов через цитозоль.

При использовании экспериментальной модели, исключаящей большую липидную нагрузку, осмиофильные «капли» липидов впервые появляются в просвете цистерн гладкого эндоплазматического ретикулума, локализованных в непосредственной близости от плотного соединения между соседними энтероцитами [2, 4]. Кроме того, было обнаружено, что через пять минут после введения пищевых липидов в просвет кишки маркировка ApoB в шероховатом эндоплазматическом ретикулуме значительно снижается и повышается в профилях гладкого эндоплазматического ретикулума [45].

Синтез пре-хиломикронов подробно изучался и описан в ряде обзоров [1, 2, 3, 7, 9, 10, 11, 12, 29, 30, 31, 32, 39]. При этом о молекулярных механизмах, участвующих в транспорте

липидов из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи и через органеллу, практически ничего не известно.

Известно, что во время транспорта белков из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи необходим комплекс белков под названием COPII (coatamer protein II). Коатомер-2 состоит из пяти белковых субъединиц: Sec23p, Sec24p, Sec13p, Sec31p, Sar1p, которые полимеризуются на мембранах эндоплазматического ретикулума, концентрируют грузовые молекулы, рецепторы и другие белки, а также сворачивают мембрану, формируя транспортный переносчик.

По аналогии было высказано предположение, что пре-хиломикроны также транспортируются с помощью COPII-зависимого транспортного переносчика. Тем не менее оказалось, что *in vitro* образование хиломикронов не требует COPII-белков и молекулы GTP, необходимых для образования COPII-зависимых везикул. Однако для транспорта необходимы: АТФ и ряд SNARE-белков (VAMP7, синтаксин-5, Bet1 и vti1a). Ингибирование VAMP7, AroB48 или CD36 приводит к прекращению продукции пре-хиломикронов *in vitro* [40].

Показано, что Sar1b, Sec23 и Sec24C связываются с AroB48 [20, 40, 43]. Между тем ингибирующие антитела к Sar1 полностью прекращали образование COPII-зависимых везикул. При добавлении рекомбинантного Sar1, транспорт возобновлялся. Кроме того, было показано, что для выхода пре-хиломикронов из эндоплазматического ретикулума важно фосфорилирование белка Sar1b [40]. В отсутствие Sar1 транспортные переносчики между эндоплазматическим ретикулумом и комплексом Гольджи формировались, но теряли способность к слиянию с цис-мембранами органеллы [40]. Таким образом, COPII необходим для транспорта хиломикронов, однако его роль остается мало понятной.

Описано, что во время образования транспортного переносчика на мембранах эндоплазматического ретикулума формируется специфический участок — «сайт выхода грузовых молекул». Однако нет морфологических подтверждений их существования на эндоплазматическом ретикулуме в энтероцитах *in situ*.

Кроме того, размер COPII-зависимых везикул (65–84 нм) является еще одним аргументом в пользу гипотезы, опровергающей возможность их участия в переносе хиломикронов и липопротеидов очень низкой плотности, диаметр которых может быть значительно больше [28].

Для устранения этого противоречия было предложено существование в энтероците особых транспортных везикул (пре-хиломикронные транспортные везикулы) [40]. В их образовании, как считают авторы, необходимы белки TANGO1 и Mia2/cTAGE5 (TALI), участвующие в перемещении больших молекулярных агрегатов из эндоплазматического ретикулума в комплекс Гольджи в клетках млекопитающих [38], в том числе липопротеидов очень низкой плотности в гепатоцитах [18] и агрегатов проколлагена в фибробластах [16, 29, 30].

В комплексе Гольджи прехиломикроны подвергаются гликозилированию и становятся хиломикронами. Его липидный состав модифицируется и частица приобретает AroA1 [15].

Везикулы, выделенные из комплекса Гольджи кишечного эпителия, содержали либо хиломикроны, либо (редко) липопротеиды очень низкой плотности, но никогда обе частицы [27].

Анализ криосрезов комплекса Гольджи энтероцитов крыс после голодания выявил AroB в надъядерной области клетки, в зоне комплекса Гольджи. Однако после липидной нагрузки AroB смещается в интерстиций. Через 25–30 мин после кормления животного в надъядерной зоне цитоплазмы энтероцита наблюдались жировые капли.

В энтероцитах комплекс Гольджи имеет типичную стопочную структуру и расположен вблизи ядра [35, 36]. У крыс после голодания комплекс Гольджи состоял из 3–4 медиальных мало перфорированных цистерн. Цис- и транс-цистерны, как правило, отсутствовали или были плохо выражены. При этом транс-цистерна эндоплазматического ретикулума часто наблюдалась в непосредственной близости от медиальной цистерны транс-полюса или была связана с ней. Кроме того, в непосредственной близости вокруг органеллы располагались 60-нм везикулы. Увеличение количества везикул в структуре комплекса Гольджи было описано в различных клетках неоднократно [31, 44].

Псле липидной нагрузки у крыс появлялись перфорированные цистерны на цис- и транс-стороне стопки и уменьшалось количество свободных везикул в структуре комплекса Гольджи [3, 12, 13, 39]. Сильно перфорированные цистерны, формирующие между собой межцистернальные мембранные связи, являются основным признаком высокого уровня секреторной активности органеллы [28, 44].

О механизмах транспорта хиломикронов через стопку комплекса Гольджи и их выходе из органеллы известно немного [35]. Были сделаны попытки экстраполировать наиболее доказанные модели транспорта белков через комплекс Гольджи на транспорт липидов.

Модель «прогрессии и созревания цистерн» предполагает, что грузовые молекулы перемещаются через стопку, не покидая просвета цистерн. Прогрессия цистерн обеспечивается COPI-производными везикулами [16]. Наблюдается процесс концентрации хиломикронов во время их прохождения через стопку комплекса Гольджи в латеральных расширениях цистерн [2, 4, 6, 7]. Аналогично концентрируется проколлаген-1 в фибробластах [16] в гепатоцитах [18, 35, 43].

Была сделана попытка объяснить транспорт липидов через комплекс Гольджи с помощью «везикулярной» модели, которая предполагает транспорт грузовых молекул с помощью COPI-производных переносчиков. Действительно COPI-производные везикулы присутствуют в непосредственной близости от латерального края стопки, а блокирование функций ряда молекул, входящих в состав покрытия, снижает или блокирует транспорт хиломикронов [3, 13, 8]. Однако достаточно большие размеры хиломикронов, по сравнению с диаметром COPI-производной везикулы, не дают основания предполагать их непосредственное участие в транспорте липидов через стопку в качестве транспортных переносчиков. Не обнаружилось осмиофильное содержимое ни в одном из COPI-профилей в зоне комплекса Гольджи [4, 6, 38].

Наиболее состоятельной является «kiss-end-run» модель, основанная на механизме неполного слияния мембран [28, 29]. Аргументом в пользу этой модели является также формирование временных тубулярных соединений между цистернами комплекса Гольджи [28].

Пройдя через стопку с помощью пост-Гольджи транспортеров, хиломикроны достигают базолатеральной части плазмолеммы, попадают в пространство сложных пальцевидных контактов, затем в интерстиций между энтероцитом и базальной мембраной и, наконец, в собственную пластинку кишечной ворсинки [2, 3, 7, 32].

Долгое время оставалось не ясным, как хиломикроны концентрируются вблизи базальной мембраны эпителия и проходят через нее. Были описаны макулярные соединения между энтероцитами, содержащие актин, альфа-актинин и винкулин, но не имеющие типичного для десмосом десмоплакина [21]. Эти соединения, названные авторами «точечными десмосомоподобными», были связаны с микрофиламентами энтероцитов, однако их функциональная роль не обсуждалась.

Кроме того, авторы утверждали о существовании этих структур в зоне сложных пальцевидных контактов. Оказалось, что точечные десмосомоподобные структуры представляют собой макулярные адгезивные соединения [42], имеющие тенденцию образовывать довольно редкие кластеры [35].

Исследования показали, что в зоне сложных пальцевидных соединений не встречаются десмосомоподобные структуры. Последние расположены между контактами, ограничивая их [3, 38, 39].

Вдоль базолатеральной части плазмолеммы обнаружены пучки актиновых филаментов, которые входят в единую актин-миозиновую «манжетку» энтероцита. Природа филаментов не была доказана ни одним из методов флуоресценции или измерением диаметра, т.к. чрезвычайно сложно отличить актиновые от промежуточных филаментов, даже томографическим анализом. Тем не менее косвенные доказательства позволяют с высокой степенью вероятности утверждать активную природу филаментов [26].

По-видимому, сокращение «манжетки» заставляет хиломикроны двигаться в направлении базальной мембраны, тогда как десмосомы предотвращают перенаполнение и разрыв пальцевидного контакта и целостность монослоя энтероцитов слизистой кишки.

Поры в базальной мембране [25] локализованы вблизи детритных клеток, и, вероятнее всего, используются для доставки хиломикронов в интерстиций.

Проанализированы данные исследований, в которых использовались модели большой липидной нагрузки. Ряд авторов обнаружили в условиях «перегрузки» липидами: появление липидных капель в апикальной зоне цитоплазмы энтероцита (вблизи апикальной части плазмолеммы), увеличение размера хиломикронов и ингибирование их доставки хиломикронов в интерстиций [14, 27]. Липидные капли наблюдались в энтероцитах хомяков в расширенных цистернах шероховатого эндоплазматического ретикулума после кормления липи-

дами [19]. Отмечается расширение цистерн комплекса Гольджи, заполненных многочисленными липидными частицами, и накопление осмиофильных частиц в цитоплазме базальной части энтероцитов карпа после введения масла арахиса в просвет кишечника [33].

Результаты хорошо согласуются с описанными в литературе исследованиями. Действительно, было показано, что после кормления крыс липидами появлялись липидные капли в апикальной части клетки, а также увеличивался размер, но не количество хиломикронов [2, 7, 12]. Перегрузка комплекса Гольджи может изменить правильность гликозилирования белка [41]. Когда клетки Caco-2 от пациента с первой группой крови были перегружены липидами, некоторые хиломикроны обнаруживали маркировку на антиген-А (наши неопубликованные наблюдения).

Анализ исследований и литературных данных подтверждает следующую гипотезу трансцитоза липидов через энтероцит кишечной ворсинки в условиях низкой липидной нагрузки. На первом этапе холестерин и жирные кислоты, окруженные желчными кислотами, образуют мицеллы, которые способны проникать через гликокаликс. После прикрепления мицелл к внешнему листочку плазмолеммы энтероцита микроворсинки липиды диффундируют (или переносятся белком-переносчиком) на наружный листок плазмолеммы энтероцита. Далее липиды перемещаются латеральной диффузией на базолатеральную часть плазмолеммы и достигают плотного соединения. Плотное соединение препятствует дальнейшей диффузии липидов по базолатеральной части плазмолеммы и они перемещаются на цитозольный листок плазматической мембраны. Отсюда липиды с помощью белка-переносчика попадают на мембрану шероховатого эндоплазматического ретикулума. Там они захватываются белком АроВ и формируют пре-хиломикроны, которые транспортируются в комплекс Гольджи. Мы предполагаем, что при высокой липидной нагрузке, когда количество липидов слишком велико, липиды выходят и накапливаются в цитозоле.

На следующем этапе пре-хиломикроны должны попасть в комплекс Гольджи. Но они слишком большие для стандартной COPII-зависимой везикулы, осуществляющей транспорт белков между эндоплазматическим ретикулумом и комплексом Гольджи [28]. Поэтому, чтобы разрешить это противоречие, была выдвинута гипотеза о том, что крупные грузы транспортируются «мегаезикулами», которые образованы необычными комбинациями изоформ субъединиц COPII-покрытия. Однако эта гипотеза не имеет (по крайней мере, у взрослых организмов) достаточного подтверждения [28]. Механизмы транспорта хиломикронов через комплекс Гольджи еще предстоит изучить. Однако уже сейчас ясно, что «везикулярная» и модель «созревания и прогрессии цистерн» не состоятельны. Из комплекса Гольджи липиды попадают в зону пальцевидного контакта, из которой «выдавливаются» благодаря сложно организованному комплексу элементов цитоскелета энтероцита и межклеточных контактов, работающих как «насосный механизм».

Таким образом, несмотря на общее представление о том, что процесс транспорта липидов в целом известен, оказалось,

что целый ряд вопросов требует детализации и морфологического обоснования, а полученные экспериментальные данные часто противоречивы. Требуют дальнейшего изучения вопросы транспорта хиломикрон через комплекс Гольджи и их доставки в собственную пластинку кишечной ворсинки. Остаются спорными механизмы транспорта липидов в лимфатический капилляр и ряд других. Между тем понимание клеточных и молекулярных механизмов транспорта липидов в тонкой кишке позволит по-новому посмотреть на патогенез целого ряда заболеваний, включая ожирение, атеросклероз и другие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. М.: Изд-во РГМУ; 2000.
2. Димов И.Д., Карелина Н.Р., Казакова Т.Е., Сесорова И.С. Структурные различия кишечных ворсинок новорождённых и взрослых крыс. *Морфология*. 2018; 153(3): 96-96а.
3. Здорикова М.А., Казакова Т.Е., Димов И.Д., Сесорова И.С. Молекулярные механизмы транспорта липидов из эндоплазматического ретикулума в комплекс гольджи в энтероците кишечной ворсинки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019; 11: 30-4.
4. Казакова Т.Е., Димов И.Д., Карелина Н.Р., Сесорова И.С., Кашин А.Д., Миронов А.А. Ультраструктура энтероцита кишечной ворсинки мыши в состоянии относительного функционального покоя. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018; 25(4): 46-50.
5. Карелина Н.Г. Морфогенез, микроскопическая анатомия и ультраструктура ворсинок тощей кишки (экспериментально-морфологическое исследование). Автореферат дис. ... доктора медицинских наук. М.; 1993.
6. Карелина Н.Р., Димов И.Д., Пелих К.И., Безнусенко Г.В., Сесорова И.С., Миронов А.А. Структурно-функциональные основы всасывания в кишечной ворсинке. *Russian Biomedical Research*. 2017; 2(2): 34-43.
7. Карелина Н.Р., Сесорова И.С., Безнусенко Г.В., Шишло В.К., Сесоров В.В., Казакова Т.Е., Миронов А.А. Ультраструктурные основы процесса образования лимфы. *Морфология*. 2017; 151(2): 7-19.
8. Карелина Н.Р., Димов И.Д., Казакова Т.Е., Сесорова И.С. Энтероцит и всасывание липидов. *Морфология*. 2018; 153(3): 129-129а.
9. Комиссарчик Я. Ю., Миронов А. А. Электронная микроскопия клеток и тканей: замораживание-скальвание-травление. Л.: Наука: Ленингр. отд-ние; 1990: 3,16.
10. Миронов А. А., Миронов В.А. Микроангиоархитектоника (внутриорганный кровеносный русло). Учебно-методическое пособие. Иваново. 1990.
11. Миронов А.А. Комиссарчик Я. Ю. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине. СПб.: Наука; 1994.
12. Сесорова И.С., Безнусенко Г.В., Казакова Т.Е., Сесоров В.В., Димов И.Д., Миронов А.А. Новые возможности световой микроскопии в цитологии и гистологии. *Цитология*. 2018; 60(5): 319-29.
13. Сесорова И.С., Казакова Т.Е., Димов И.Д., Миронов А.А. Транспорт липидов через комплекс гольджи в энтероците кишечной ворсинки. *Морфология*. 2019; 155(2): 257.
14. Benito-Vicente A., Uribe K.B., Jebari S., Galicia-Garcia U., Ostolaza H., Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(pii): E3426
15. Black D.D. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. *J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 293: 519-24.
16. Bonfanti L., Mironov A.A. Jr, Martínez-Menárguez J.A., Martella O., Fusella A., Baldassarre M., Buccione R., Geuze H.J., Mironov A.A., Luini A. Procollagen traverses the Golgi stack without leaving the lumen of cisternae: evidence for cisternal maturation. *Cell*. 1998; 95: 993-1003.
17. Bozzola J.J., Russell L.D. *Electron Microscopy: Principles and Techniques for Biologists*. Boston et al. Jones & Bartlett Learning; 1992: 670.
18. Claude A. Growth and differentiation of cytoplasmic membranes in the course of lipoprotein granule synthesis in the hepatic cell. I. Elaboration of elements of the Golgi complex. *J Cell Biol*. 1970; 47: 745-66.
19. Cloutier M., Gingras D, Bendayan M. Internalization and transcytosis of pancreatic enzymes by the intestinal mucosa. *J Histochem Cytochem*. 2006; 54: 781-94.
20. Dahan S., Ahluwalia J.P., Wong L., Posner B.I., Bergeron J.J. Concentration of intracellular hepatic apolipoprotein E in Golgi apparatus saccular distensions and endosomes. *J Cell Biol*. 1994; 127: 1859-69.
21. Drenckhahn D., Franz H. Identification of actin-, alpha-actinin-, and vinculin-containing plaques at the lateral membrane of epithelial cells. *J Cell Biol*. 1986; 102: 1843-52.
22. Griffiths G. et al. *Fine structure immunocytochemistry*. Springer-Verlag. Berlin; 1993: 459.
23. Hamilton R.L., Wong J.S., Cham C.M., Nielsen L.B., Young S.G. Chylomicron-sized lipid particles are formed in the setting of apolipoprotein B deficiency. *J Lipid Res*. 1998; 39: 1543-57.
24. He W., Ladinsky M.S., Huey-Tubman K.E., Jensen G.J., McIntosh J.R., Björkman P.J. FcRn-mediated antibody transport across epithelial cells revealed by electron tomography. *Nature*. 2008; 455: 542-6.
25. Komuro T. Fenestrations of the basal lamina of intestinal villi of the rat. *Scanning and transmission electron microscopy*. *Cell Tissue Res*. 1985; 239: 183-8.
26. Krndija D., Marjou F. El., Guirao B., Richon S., Leroy O., Bellaiche Y., Hannezo E., Matic D. Vignjevic Active cell migration is critical for steady-state epithelial turnover in the gut. *Science*. 2019; 365: 705-10.
27. Mansbach CM 2<sup>nd</sup>, Siddiqi S. Control of chylomicron export from the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310: 659-68.
28. Mironov A.A., Beznoussenko G.V. Models of Intracellular Transport. Pros and Cons. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 7: 146.
29. Mironov A.A., Dimov I.D., Beznoussenko G.V. Role of Intracellular Transport in the Centriole-Dependent Formation of Golgi Ribbon. *Results Probl Cell Differ*. 2019; 67: 49-79.
30. Mironov A.A., Mironov A.A. Jr, Beznoussenko G.V., Trucco A., Lupetti P., Smith J.D., Geerts W.J., Koster A.J., Burger K.N., Martone M.E., Deerinck T.J., Ellisman M.H., Luini A. ER-to-Golgi carriers arise through direct en bloc protrusion and multistage maturation of specialized ER exit domains. *Dev Cell*. 2003; 5: 583-94.
31. Mironov A.A., Sesorova I.S., Seliverstova E.V., Beznoussenko G.V. Different Golgi ultrastructure across species and tissues: Implications

- under functional and pathological conditions, and an attempt at classification. *Tissue Cell*. 2017; 49(2 Pt A): 186–201. DOI: 10.1016/j.tice.2016.12.002.
32. Mironov A.A., Sesorova I.S., Dimov I.D., Karelina N.R., Beznoussenko G.V. Intracellular transports and atherogenes. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2020; 25: 1230–58.
  33. Mosevich T.N., Komissarchik Y., Ugolev A.M. Canalicular system of enterocytes at rest and its changes during lipid absorption. *Tsitologiya*. 1987; 29: 22–7.
  34. Ohsaki Y., Soltysik K., Fujimoto T. The Lipid Droplet and the Endoplasmic Reticulum. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 997: 111–20.
  35. Pavelka M., Roth J. *Functional Ultrastructure. Atlas of Tissue Biology and Pathology* – Wien: Springer Wien New York; 2005: 326.
  36. Rhodin J.A. *Histology: A Text and Atlas*. Oxford University Press. New York. 1974: 803.
  37. Sabesin S.M., Frase S. Electron microscopic studies of the assembly, intracellular transport, and secretion of chylomicrons by rat intestine. *J. Lipid Res*. 1977; 18: 496–511.
  38. Santos A.J., Nogueira C., Ortega-Bellido M., Malhotra V. TANGO1 and Mia2/cTAGE5 (TALI) cooperate to export bulky pre-chylomicrons/VLDLs from the endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol*. 2016; 213(3): 343–54. DOI: 10.1083/jcb.201603072.
  39. Sesorova I.S., Karelina N.R., Kazakova T.E., Parashuraman S., Zdorikova M.A., Dimov I.D., Seliverstova E.V., Beznoussenko G.V., Mironov A.A. Structure of the enterocyte transcytosis compartments during lipid absorption. *Histochem Cell Biol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01851-3>.
  40. Siddiqi S.A., Gorelick F.S., Mahan J.T., Mansbach C.M. COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the pre-chylomicron transport vesicle. *J. Cell Sci*. 2003; 116(2): 415–27.
  41. Skrzypek T., Valverde Piedra J.L., Skrzypek H., Kazimierczak W., Biernat M., Zabielski R. Gradual disappearance of vacuolated enterocytes in the small intestine of neonatal piglets. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58: 87–95.
  42. Taatjes D.J., Roth J., Weinstein J., Paulson J.C. Post-Golgi apparatus localization and regional expression of rat intestinal sialyltransferase detected by immunoelectron microscopy with polypeptide epitope-purified antibody. *J Biol Chem*. 1988; 263: 6302–9.
  43. Tiwari S., Siddiqi S.A. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 1079–86.
  44. Trucco A., Polishchuk R.S., Martella O., Di Pentima A., Fusella A., Giandomenico D. Di, San Pietro E., Beznoussenko G.V., Polishchuk E.V., Baldassarre M., Buccione R., Geerts W.J., Koster A.J., Burger K.N., Mironov A.A., Luini A. Secretory traffic triggers the formation of tubular continuities across Golgi sub-compartments. *Nat Cell Biol*. 2004; 6: 1071–81.
  45. Tso P., Balint J.A. Formation and transport of chylomicrons by enterocytes to the lymphatics. *Am J Physiol*. 1986; 250: 715–26.
  2. Dimov I.D., Karelina N.R., Kazakova T.Ye., Sesorova I.S. Strukturnyye razlichiya kishhechnykh vorsinok novorozhdonnykh i vzroslykh krys. [Structural differences in the intestinal villi of newborns and adult rats]. *Morfologiya*. 2018; 153(3): 96–96a. (in Russian).
  3. Zdorikova M.A., Kazakova T.Ye., Dimov I.D., Sesorova I.S. Molekul'yarnyye mekhanizmy transporta lipidov iz endoplazmaticheskogo retikulyuma v kompleks gol'dzhi v enterotsite kishhechnoy vorsinki. [Molecular mechanisms of lipid transport from the endoplasmic reticulum to the golgi complex in the enterocyte of intestinal villi]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2019; 11: 30–4. (in Russian).
  4. Kazakova T.Ye., Dimov I.D., Karelina N.R., Sesorova I.S., Kashin A.D., Mironov A.A. Ul'trastruktura enterotsita kishhechnoy vorsinki myshi v sostoyanii otnositel'nogo funktsional'nogo pokoya. [Ultrastructure of enterocyte of intestinal villus of mouse in a state of relative functional rest. *Bulletin of new medical technologies*]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2018; 25(4): 46–50. (in Russian).
  5. Karelina N.G. Morfogenez, mikroskopicheskaya anatomiya i ul'trastruktura vorsinok toshchey kishki (eksperimental'no-morfologicheskoye issledovaniye). [Morphogenesis, microscopic anatomy, and ultrastructure of jejunum villi (experimental morphological study)]. *Avtoferat dis. ... doktora meditsinskikh nauk. M.*; 1993. (in Russian).
  6. Karelina N.R., Dimov I.D., Pelikh K.I., Beznusenko G.V., Sesorova I.S., Mironov A.A. Strukturno-funktsional'nyye osnovy vsasyvaniya v kishhechnoy vorsinke. [Structural and functional basis of absorption in the intestinal villi]. *Russian Biomedical Research*. 2017; 2(2): 34–43. (in Russian).
  7. Karelina N.R., Sesorova I.S., Beznusenko G.V., Shishlo V.K., Sesorov V.V., Kazakova T.Ye., Mironov A.A. Ul'trastrukturnyye osnovy protsessy obrazovaniya limfy. [Mironov A.A. Ultrastructural basis for the formation of lymph]. *Morfologiya*. 2017; 151(2): 7–19. (in Russian).
  8. Karelina N.R., Dimov I.D., Kazakova T.Ye., Sesorova I.S. Enterotsit i vsasyvaniye lipidov. [Enterocyte and lipid absorption]. *Morfologiya*. 2018; 153(3): 129–129a. (in Russian).
  9. Komissarchik Ya. Yu., Mironov A. A. Elektronnaya mikroskopiya kletok i tkaney: zamorazhivaniye–skalyvaniye–travleniye. [Electron microscopy of cells and tissues: freezing – chipping – etching]. L.: Nauka: Leningr. otd-niye; 1990: 3, 16. (in Russian).
  10. Mironov A. A., Mironov V.A. Mikroangioarkhitektonika (vnutriorganoye krovenosnoye ruslo). [Microangioarchitectonics (intraorgan bloodstream)]. *Uchebno-metodicheskoye posobiye*. Ivanovo. 1990. (in Russian).
  11. Mironov A.A. Komissarchik Ya. Yu. *Metody elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine*. [Methods of electron microscopy in biology and medicine]. SPb.: Nauka; 1994. (in Russian).
  12. Sesorova I.S., Beznusenko G.V., Kazakova T.Ye., Sesorov V.V., Dimov I.D., Mironov A.A. Novyye vozmozhnosti svetovoy mikroskopii v tsitologii i gistologii. [New features of light microscopy in cytology and histology]. *Tsitologiya*. 2018; 60(5): 319–29. (in Russian).
  13. Sesorova I.S., Kazakova T.Ye., Dimov I.D., Mironov A.A. Transport lipidov cherez kompleks gol'dzhi v enterotsite kishhechnoy vorsinki. [Lipid

## REFERENCES

1. Banin V.V. *Mekhanizmy obmena vnutrenney sredy*. [The mechanisms of exchange of the internal environment]. M.: Izd-vo RGMU; 2000. (in Russian).

- transport through the golgi complex in enterocyte of intestinal villi]. *Morfologiya*. 2019; 155(2): 257. (in Russian).
14. Benito-Vicente A., Uribe K.B., Jebari S., Galicia-Garcia U., Ostolaza H., Martin C. Familial Hypercholesterolemia: The Most Frequent Cholesterol Metabolism Disorder Caused Disease. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(pii): E3426
  15. Black D.D. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. *J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007; 293: 519–24.
  16. Bonfanti L., Mironov A.A. Jr, Martínez-Menárguez J.A., Martella O., Fusella A., Baldassarre M., Buccione R., Geuze H.J., Mironov A.A., Luini A. Procollagen traverses the Golgi stack without leaving the lumen of cisternae: evidence for cisternal maturation. *Cell*. 1998; 95: 993–1003.
  17. Bozzola J.J., Russell L.D. *Electron Microscopy: Principles and Techniques for Biologists*. Boston et al. Jones & Bartlett Learning; 1992: 670.
  18. Claude A. Growth and differentiation of cytoplasmic membranes in the course of lipoprotein granule synthesis in the hepatic cell. I. Elaboration of elements of the Golgi complex. *J Cell Biol*. 1970; 47: 745–66.
  19. Cloutier M., Gingras D, Bendayan M. Internalization and transcytosis of pancreatic enzymes by the intestinal mucosa. *J Histochem Cytochem*. 2006; 54: 781–94.
  20. Dahan S., Ahluwalia J.P., Wong L., Posner B.I., Bergeron J.J. Concentration of intracellular hepatic apolipoprotein E in Golgi apparatus sacular distensions and endosomes. *J Cell Biol*. 1994; 127: 1859–69.
  21. Drenckhahn D., Franz H. Identification of actin-, alpha-actinin-, and vinculin-containing plaques at the lateral membrane of epithelial cells. *J Cell Biol*. 1986; 102: 1843–52.
  22. Griffiths G. et al. *Fine structure immunocytochemistry*. Springer-Verlag, Berlin; 1993: 459.
  23. Hamilton R.L., Wong J.S., Cham C.M., Nielsen L.B., Young S.G. Chylomicron-sized lipid particles are formed in the setting of apolipoprotein B deficiency. *J Lipid Res*. 1998; 39: 1543–57.
  24. He W., Ladinsky M.S., Huey-Tubman K.E., Jensen G.J., McIntosh J.R., Björkman P.J. FcRn-mediated antibody transport across epithelial cells revealed by electron tomography. *Nature*. 2008; 455: 542–6.
  25. Komuro T. Fenestrations of the basal lamina of intestinal villi of the rat. Scanning and transmission electron microscopy. *Cell Tissue Res*. 1985; 239: 183–8.
  26. Krndjija D., Marjou F. El., Guirao B., Richon S., Leroy O., Bellaiche Y., Hannezo E., Matic D. Vignjevic Active cell migration is critical for steady-state epithelial turnover in the gut. *Science*. 2019; 365: 705–10.
  27. Mansbach CM 2<sup>nd</sup>, Siddiqi S. Control of chylomicron export from the intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310: 659–68.
  28. Mironov A.A., Beznoussenko G.V. Models of Intracellular Transport. Pros and Cons. *Front Cell Dev Biol*. 2019; 7: 146.
  29. Mironov A.A., Dimov I.D., Beznoussenko G.V. Role of Intracellular Transport in the Centriole-Dependent Formation of Golgi Ribbon. *Results Probl Cell Differ*. 2019; 67: 49–79.
  30. Mironov A.A., Mironov A.A. Jr, Beznoussenko G.V., Trucco A., Lupetti P., Smith J.D., Geerts W.J., Koster A.J., Burger K.N., Martone M.E., Deerinck T.J., Ellisman M.H., Luini A. ER-to-Golgi carriers arise through direct en bloc protrusion and multistage maturation of specialized ER exit domains. *Dev Cell*. 2003; 5: 583–94.
  31. Mironov A.A., Sesorova I.S., Seliverstova E.V., Beznoussenko G.V. Different Golgi ultrastructure across species and tissues: Implications under functional and pathological conditions, and an attempt at classification. *Tissue Cell*. 2017; 49(2 Pt A): 186–201. DOI: 10.1016/j.tice.2016.12.002.
  32. Mironov A.A., Sesorova I.S., Dimov I.D., Karelina N.R., Beznoussenko G.V. Intracellular transports and atherogenes. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2020; 25: 1230–58.
  33. Mosevich T.N., Komissarchik Y., Ugolev A.M. Canalicular system of enterocytes at rest and its changes during lipid absorption. *Tsitologiya*. 1987; 29: 22–7.
  34. Ohsaki Y., Soltysik K., Fujimoto T. The Lipid Droplet and the Endoplasmic Reticulum. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 997: 111–20.
  35. Pavelka M., Roth J. *Functional Ultrastructure. Atlas of Tissue Biology and Pathology – Wien*: Springer Wien New York; 2005: 326.
  36. Rhodin J.A. *Histology: A Text and Atlas*. Oxford University Press. New York. 1974: 803.
  37. Sabesin S.M., Frase S. Electron microscopic studies of the assembly, intracellular transport, and secretion of chylomicrons by rat intestine. *J. Lipid Res*. 1977; 18: 496–511.
  38. Santos A.J., Nogueira C., Ortega-Bellido M., Malhotra V. TANGO1 and Mia2/cTAGE5 (TALI) cooperate to export bulky pre-chylomicrons/VLDLs from the endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol*. 2016; 213(3): 343–54. DOI: 10.1083/jcb.201603072.
  39. Sesorova I.S., Karelina N.R., Kzakova T.E., Parashuraman S., Zdorikova M.A., Dimov I.D., Seliverstova E.V., Beznoussenko G.V., Mironov A.A. Structure of the enterocyte transcytosis compartments during lipid absorption. *Histochem Cell Biol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00418-020-01851-3>.
  40. Siddiqi S.A., Gorelick F.S., Mahan J.T., Mansbach C.M. COPII proteins are required for Golgi fusion but not for endoplasmic reticulum budding of the pre-chylomicron transport vesicle. *J. Cell Sci*. 2003; 116(2): 415–27.
  41. Skrzypek T., Valverde Piedra J.L., Skrzypek H., Kazimierczak W., Biernat M., Zabielski R. Gradual disappearance of vacuolated enterocytes in the small intestine of neonatal piglets. *J Physiol Pharmacol*. 2007; 58: 87–95.
  42. Taatjes D.J., Roth J., Weinstein J., Paulson J.C. Post-Golgi apparatus localization and regional expression of rat intestinal sialyltransferase detected by immunoelectron microscopy with polypeptide epitope-purified antibody. *J Biol Chem*. 1988; 263: 6302–9.
  43. Tiwari S., Siddiqi S.A. Intracellular trafficking and secretion of VLDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 1079–86.
  44. Trucco A., Polishchuk R.S., Martella O., Di Pentima A., Fusella A., Giandomenico D. Di, San Pietro E., Beznoussenko G.V., Polishchuk E.V., Baldassarre M., Buccione R., Geerts W.J., Koster A.J., Burger K.N., Mironov A.A., Luini A. Secretory traffic triggers the formation of tubular continuities across Golgi sub-compartments. *Nat Cell Biol*. 2004; 6: 1071–81.
  45. Tso P., Balint J.A. Formation and transport of chylomicrons by enterocytes to the lymphatics. *Am J Physiol*. 1986; 250: 715–26.

## КАК ПЕПТИДЫ-АНТИБИОТИКИ ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С МИКРООРГАНИЗМАМИ

© Юрий Владимирович Дадали<sup>1</sup>, Владимир Абдуллаевич Дадали<sup>1</sup>, Дмитрий Юрьевич Кормилец<sup>2</sup>, Александр Тимурович Марьянович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

**Контактная информация:** Александр Тимурович Марьянович — к.м.н., д.б.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии. E-mail: atm52@mail.ru

**Резюме:** Пептиды-антибиотики являются основной линией защиты системы врожденного иммунитета человека и потенциально активны против широкого спектра патогенных микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, микобактерии, спирохеты, грибы, вирусы и простейших. Обзор освещает механизмы взаимодействия пептидов-антибиотиков с клеточными мембранами и внутриклеточными мишенями микроорганизмов. Кратко рассмотрены способы взаимодействия этих веществ с вирусами и токсинами, а также механизмы резистентности микроорганизмов к пептидам-антибиотикам.

**Ключевые слова:** пептиды-антибиотики, бактерии, вирусы, токсины, мембраны, резистентность.

## HOW ANTIBIOTIC PEPTIDES INTERACT WITH MICROORGANISMS

© Yuri V. Dadali<sup>1</sup>, Vladimir A. Dadali<sup>1</sup>, Dmitry Yu. Kormilets<sup>2</sup>, Alexander T. Maryanovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, Kirochnaya, 41. 195067, St. Petersburg, Piskarevsky, 47

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov. 194044, St. Petersburg, Academician Lebedev str., 6

**Contact Information:** Alexander T. Maryanovich — Candidate of Medical Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head Department of Normal Physiology. E-mail: atm52@mail.ru

**Summary:** Antibiotic peptides are the main line of defense of the human innate immunity system and are potentially active against a wide range of pathogenic microorganisms, including gram-positive and gram-negative bacteria, mycobacteria, spirochetes, fungi, viruses and protozoa. The review highlights the mechanisms of interaction of antibiotic peptides with cell membranes and intracellular targets of microorganisms. Briefly discussed are the methods of interaction of these substances with viruses and toxins, as well as the mechanisms of resistance of microorganisms to antibiotic peptides.

**Keywords:** antibiotic peptides, bacteria, viruses, toxins, membranes, resistance.

### ВВЕДЕНИЕ

Устойчивость к антибиотикам продолжает развиваться и усиливаться в отсутствие новых эффективных лекарств, глобальный кризис здравоохранения неоспорим [24, 30] и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила устойчивость к противомикробным препаратам как одну из трех основных угроз здоровью человека [11]. Изучение анти-микробных пептидов (antimicrobial peptides, AMPs) открывает возможность альтернативного подхода к лечению, особенно в случаях выраженной резистентности микроорганизмов к традиционным антибиотикам.

Второе название AMPs — пептиды защиты хозяина (host-defense peptides, HDPs) [7]. AMPs являются основной линией

защиты системы врожденного иммунитета многих позвоночных, в том числе человека, и обычно активны против широкого спектра патогенных микроорганизмов, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, микобактерии, спирохеты, грибы, вирусы и простейших. AMPs секретируются нейтрофилами и эпителиоцитами хозяина и непосредственно нейтрализуют вторгающиеся патогены [5, 24]. AMPs, синтезируемые клетками Панета, участвуют в контроле кишечной микробиоты [10].

Бактерии уже выработали и продолжают вырабатывать резистентность к AMPs. Эти пептиды и механизмы устойчивости к ним, возможно, совместно развивались, поддерживая тонкий баланс между хозяином и патогеном. Понимание молекулярной основы механизмов резистентности к AMPs

может привести к созданию более устойчивых антибиотиков. Однако очень мало известно об изменениях микробной мембраны, противодействующей действию AMPs [24].

Антибиотики на основе AMPs до сих пор не стали частью медицинской практики. Понимание сложных механизмов действия AMPs — главная предпосылка для идентификации и/или разработки новых антимикробных средств с высокой биологической активностью и низкой токсичностью [6, 38]. Благодаря избирательности своего действия на мембрану клетки микроорганизма, AMPs убивают его в концентрациях, не вызывающих токсичности для клеток макроорганизма [6].

Цель данного обзора — рассмотреть механизмы взаимодействия пептидных антибиотиков и микроорганизмов.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛ АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ

AMPs обнаружены более семи десятилетий назад и в настоящее время таких пептидов известно более 2600. В природе их продуцируют представители всех стадий развития живого мира: бактерии, насекомые, амфибии, растения и млекопитающие. AMPs различаются по количеству и составу аминокислот, распределению электронной плотности, растворимости и другим физико-химическим свойствам, а также, разумеется, по механизму действия [11, 39]. В конкурентной борьбе за пищевые вещества с археями, другими бактериями, грибами и простейшими бактерии синтезируют AMPs как рибосомальным, так и нерибосомальным путем [1]. Эукариоты сохранили лишь рибосомальный способ синтеза таких пептидов [21], но посттрансляционные изменения могут приводить к замене части аминокислот в молекуле AMP на непротеиногенные (uncommon amino acids).

AMPs — катионные молекулы, их усредненный заряд (average net charge) равен +3,2. Одновременно они содержат примерно до 40% гидрофобных аминокислот. Эти молекулы идеально подходят для распознавания и нейтрализации микробов с отрицательно заряженной поверхностью [39]. Более того, молекулы AMPs часто и амфифильны [25].

Среднее количество аминокислотных остатков в известных AMPs равно 32 [39]. В смысле практического использования преимущество имеют наиболее короткие из числа AMPs [13].

Как и все пептиды, AMPs имеют короткий полупериод жизни [25]. В крови и интерстициальной жидкости молекулы AMPs могут циркулировать в разнообразных конформациях и лишь перед контактом с оболочкой бактерии способны принимать формы  $\alpha$ -спирали или  $\beta$ -складчатой структуры [28]. AMPs накапливаются в очаге воспаления, они избирательно действуют на микроорганизмы и минимально — на клетки макроорганизма. Важнейшее преимущество AMPs перед традиционными антибиотиками состоит в меньшей способности стимулировать развитие резистентности [21, 38].

Мембраны микроорганизмов, а в них — липиды, являются передовой линией защиты от AMPs и, в ответ на действие

AMPs липиды мембран подвергаются значительному ремоделированию. Липиды оболочек грамотрицательных и грамположительных клеток имеют много различий [24].

Свойства молекул AMPs основательно прослежены на пептидах из кожи бесхвостых амфибий. Эти AMPs способны проникать сквозь плазматическую мембрану, разрушать ее и инактивировать внутриклеточные мишени в устойчивых к обычным антибиотикам бактериях, простейших, дрожжах и грибах. В молекулах AMPs более половины аминокислотных остатков образуют гидрофобную часть. Большинство AMPs — катионные молекулы (вследствие присутствия в них многочисленных остатков лизина, Lys), и с их катионной природой тесно связана антибактериальная активность. Консервативных структурных мотивов-фармакофоров в таких пептидах не выявлено [35].

## ГРАМПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ БАКТЕРИИ И/ИЛИ ГИДРОФОБНЫЕ АНТИБИОТИКИ

Клеточная мембрана грамположительных бактерий не составляет значительного препятствия для большинства противомикробных препаратов [23]. Стафилококки и стрептококки имеют внешний по отношению к цитоплазматической мембране слой пептидогликанов. Эти компоненты не создают значительных препятствий для AMPs, которые имеют беспрепятственный доступ к своим мишеням. Они дезорганизуют бактериальную стенку [26].

Изначально высокая проницаемость может постепенно снижаться за счет утолщения клеточной стенки, что обеспечивает «аффинное улавливание» некоторых непептидных антибиотиков. Этот механизм резистентности неким образом связан с изменением содержания эфира D-аланила (D-alanyl ester) в стенке и мембранных тейхоевых кислот [23].

Некоторые грамположительные бактерии (например, *Paenibacillus polymyxa*) для борьбы с другими грамположительными бактериями-конкурентами синтезируют нерибосомальным путем полимиксины (polymyxins) — циклические декапептиды, состоящие по большей части из непротеиногенных аминокислот. Бактерицидная активность полимиксинов в отношении грамотрицательных бактерий зависит от электростатического взаимодействия между положительно заряженными полимиксинами и отрицательно заряженными липидом А липополисахарида (LPS). Поскольку грамположительные бактерии не имеют LPS-содержащей наружной мембраны, полимиксины менее активны в отношении таких бактерий. Однако оболочка грамположительных бактерий содержит отрицательно заряженные тейхоевые кислоты, которые могут выступать в качестве мишени полимиксинов. Полимиксины убивают грамположительные бактерии, разрушая их клеточную мембрану [42].

Ниже мы будем рассматривать взаимодействие только гидрофильных AMPs и только с грамотрицательными бактериями.

## МИШЕНЬ AMPs — КЛЕТочНАЯ МЕМБРАНА

Селективность действия AMPs на бактерии обусловлена не наличием специфических рецепторов на мембране, а липидным составом мембран и специфическими физико-химическими свойствами AMPs, особенно их катионным или амфипатическим характером [6].

Бактериальная мембрана характеризуется высоким отрицательным средним поверхностным зарядом (net surface charge). Причина состоит в преобладании в ее составе анионных липидов, таких как фосфатидилглицеролы (phosphatidylglycerols) и кардиолипин (cardiolipin). Катионные AMPs притягиваются к анионной бактериальной поверхности [39].

Конформационные переходы и равновесия самосборки модулируют эффективную гидрофобность пептида; электростатический и гидрофобный вклады в движущую силу связывания с мембраной неаддитивны; кинетические процессы могут играть важную роль в селективном уничтожении бактерий в присутствии клеток организма-хозяина [6].

Связывание катионного пептида с анионной поверхностью бактериальной мембраны может привести к кластеризации липидов мембраны и снизить жизнеспособность бактерии. Заряд, размер и конформационная гибкость пептида будут определять эффективность кластеризации липидов. Молекулярный механизм, посредством которого липидная кластеризация влияет на жизнеспособность бактерий, во многих случаях неясен [17].

После связывания с отрицательно заряженной бактериальной мембраной AMPs могут внедряться в нее. Для объяснения цитолитической активности AMPs предложены два принципиальных механизма: (а) AMP проникает сквозь мембрану, формируя каналы или поры в виде бочарной клепки (barrel stave) или тороидальной поры (toroidal pore); (б) AMP накапливается на поверхности мембраны, повреждает ее, но внутрь не проходит — ковровая модель (carpet model). Ковровая модель предполагает, что катионный AMP ориентируется параллельно плоскости двухслойных мембран и, покрывая ее поверхность, предотвращает размножение бактерии [39]. В обоих случаях (а и б) гибель клеток происходит из-за потери электрохимического градиента и последующего лизиса клеток [24].

Индукцированное пептидом образование липидного домена в мембране может влиять на функции мембранно-связанных белков, таких как потенциал-зависимые калиевые каналы. Это нарушает нормальное функционирование мембран, ведет к подавлению роста микробных клеток или их гибели [39]. Комплексы, образованные AMPs и липидами мембраны, формируют ионные каналы, в которых молекулы AMPs играют роль внутренней выстилки [21]. Образующиеся поры способствуют движению ионов сквозь мембрану, потере мембранного потенциала и к смерти бактерии [21, 39].

После прохождения наружной стенки грамотрицательной бактерии AMP может достичь ее цитоплазматической

мембраны. Эффективность такого проникновения зависит от свойств: (а) мембраны (структура и сложность гидрофильных LPS) и (б) молекулы AMP (размер, структура) [34]. В связывании AMPs с бактериальными мембранами, богатыми фосфатидилглицеролами, важную роль играют электростатические взаимодействия [21, 39]. Другой важный фактор — наличие гибких боковых цепей в молекуле AMP: лизин (Lys) и аргинин (Arg), расположенные в концевых областях, могут обладать большей пространственной мобильностью, чем те, которые расположены в центральном фрагменте [39].

Имеет значение структура, длина и сложность гидрофильного полисахарида, находящегося в наружном слое клеточной стенки. Эти параметры влияют на способность пептидов диффундировать сквозь внешний барьер клетки и достигать ее цитоплазматической мембраны [34]. Воздействия AMPs на мембрану может быть достаточно, чтобы вызвать гибель бактерии [39].

Существуют пептиды (cell-penetrating peptides, CPPs) [20], проникающие внутрь эукариотических клеток, не оказывая существенного влияния на плазматическую мембрану [30]. CPPs в основном функционируют в качестве переносчиков, даже если могут проявлять и антимикробную активность [4]. Обсуждается вопрос об использовании CPPs в качестве платформ для доставки лекарственных веществ внутрь клеток [30].

## СВЯЗЫВАНИЕ С КЛЕТочНОЙ МЕМБРАНОЙ: РОЛИ РАЗЛИЧНЫХ ЧАСТЕЙ МОЛЕКУЛЫ ПЕПТИДА

Во взаимодействии AMP с клеточной мембраной некоторые аминокислотные остатки играют особую роль: они непосредственно взаимодействуют с фосфатидилглицеролами мембраны. Например, в пептидном антибиотике кателицидине (cathelicidin, LL-37) такой аминокислотой является Arg23, если она в структуре пептида находится в межфазной области, разделяющей гидрофобную и гидрофильную области. Замещение находящегося в такой позиции аргинина, например на аланин, резко снижает антибактериальную активность пептида [39].

Гидрофобная часть молекулы AMP важна для антимикробной активности пептида. Гидрофобный фенилаланин (Phe) участвует в связывании с мембраной. Непрерывность гидрофобной поверхности амфипатической спирали важна для глубокого проникновения в мембраны бактерий. Катионные остатки на гидрофильной поверхности важны в кластеризации липидов. Например, ауреин 1.2 (aurein 1.2) имеет широкую гидрофобную поверхность, что позволяет этому AMP глубоко проникать сквозь мембрану и убивать бактерию [39].

Многие катионные AMPs превращаются в амфипатические структуры после взаимодействия с бактериальными поверхностями или эндотоксинами, такими как липополисахариды и липотейхоевая кислота. Некоторые белки, исходно иммунонейтральные, при частичном их протеолизе (под действием бактериальных протеаз) могут выступать в роли предшественников AMPs [37].

Бета-амилоид (amyloid beta, A $\beta$ ) — важнейший фактор патогенеза болезни Альцгеймера — обладает противомикробной активностью в отношении некоторых бактерий и, следовательно, может активироваться в ответ на появление бактерий и бактериальных токсинов в мозге. Исследователи усматривают черты сходства в механизмах порообразования, вызываемого A $\beta$  и некоторыми AMPs [2].

Ключевым моментом в образовании трансмембранных пор и уничтожении бактерии некоторыми AMPs является преодоление высокого энергетического барьера во время перехода молекул AMPs из положения на поверхности мембраны в трансмембранное состояние [19].

Смысл модели возмущения мембранного потенциала (membrane perturbation potential model — MPP) состоит в том, что гидрофобная поверхность, ограниченная в молекуле AMP межфазными основными остатками, важна для связывания с мембраной и проникновения сквозь нее [39].

### ДЕТЕРГЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ПЕПТИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

AMPs могут, подобно детергентам, вызывать лизис мембраны или образование пор, в зависимости от свойств пептида и природы мембраны. Изогнутая структура ( $\alpha$ -спираль) кателицидина LL-37 может быть идеальной для мицеллообразования бактериальных мембран, опять же, подобно детергенту [39].

Колонизируя поверхности, микробы образуют биопленки — сообщества микроорганизмов, заключенных в матрицу собственного производства, которая содержит полисахариды, ДНК и белки. AMPs применимы для контроля образования и уничтожения зрелых биопленок. Основными механизмами AMPs являются: деградация мембранного потенциала встроенных в биопленку клеток; прерывание сигнальных систем бактериальных клеток; деградация полисахаридной и биопленочной матрицы; подавление генов, ответственных за образование биопленки и транспортировку связывающих белков [41].

### ПОРИНЫ

Благодаря своей внешней мембране грамотрицательные бактерии — единственные микробы, которые могут противостоять антибиотикам. Большинство антибиотиков нацелено на внутриклеточные мишени.

Внешняя гидрофобная мембрана бактерий оставляет гидрофильным молекулам AMPs только один путь — по водным пориновым путям (porin pathways) [15, 26, 31]. Порины описаны у *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *E. coli* [40].

Пориновые пути представляют собой заполненные водой мембранно-белковые ворота (gates) [12, 15, 23, 40]. Средний диаметр пор составляет от 1.0 до 1.2 нм [31]. Проникновение AMPs зависит от заряда, размера и гидрофильности молекулы, а также от количества пор. Для непептидных антибиоти-

ков максимальная молекулярная масса для проникновения в пориновые пути оценивается в 800 Да [26]. Пассивная диффузия антибиотика в канал блокирует ионные токи, проходившие по нему [40].

Гидрофильные антибиотики не могут диффундировать сквозь наружную стенку бактерии и потому используют пориновые каналы. Наличие поринов в липидном бислое мембраны микобактерий подтверждает мнение, согласно которому стенка этих бактерий имеет внешнюю мембрану, аналогичную грамотрицательным бактериям [23].

Понимание того, как антибиотики проходят через бактериальные порины, направит дизайн новых антибиотиков на создание молекул, обладающих лучшей проникающей способностью [12].

### ЭФФЛЮКС

Проницаемость мембран — только часть ранней защиты бактерий. Наряду с *инфлюксом* (проникновением веществ из внеклеточного пространства внутрь клетки) существует и *эффлюкс* (активный транспорт веществ в обратном направлении). С помощью эффлюксных помп (efflux pumps) бактерия препятствует накоплению гидрофильных молекул антибиотиков внутри клетки [8], в том числе и пептидных.

Эффлюксные транспортные системы защищают грамотрицательную бактерию и тогда, когда остальные препятствия молекула AMP уже преодолела. Некоторые из этих систем обладают чрезвычайно широкой специфичностью, охватывающей практически все антибиотики, химиотерапевтические агенты, моющие средства, красители и другие ингибиторы, за исключением, возможно, очень гидрофильных соединений. Такие эффлюксные насосы работают с высокой эффективностью у грамотрицательных бактерий — благодаря их синергетическому взаимодействию с внешним мембранным барьером [32].

Множественная резистентность к антибиотикам у бактерий часто достигается именно с помощью эффлюксных насосов. Усиленная экспрессия генов, кодирующих белки этих насосов, — еще один механизм развития резистентности бактерий к антибиотикам [16].

### РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К AMPs: МЕХАНИЗМЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ

Многослойная барьерная система грамотрицательных бактерий дает возможности для развития фенотипической резистентности: сводит к минимуму доставку антибактериального агента к месту назначения [16].

Чтобы уменьшить литические эффекты AMPs, бактерии модифицируют свою мембрану: утолщают клеточную стенку, модифицируют ее фосфолипидный состав, изменяют средний поверхностный заряд, изменяют текучесть мембраны, увеличивают высвобождение протеаз для деградации пептидов, а образующиеся аминокислоты выбрасывают в меж-

клеточную среду для ослабления гипосмотического стресса [24]. В периплазме грамотрицательной бактерии существует множество ферментов для инактивации AMPs путем протеолиза [39]. Некоторые бактерии продуцируют улавливающие белки; другие активируют эффлюксные системы; некоторые виды используют биопленки и экзополимеры [29]. Нестабильность по отношению к протеазам рассматривается как недостаток AMPs в качестве потенциальных лекарственных средств [7].

Чтобы противостоять действию катионных AMPs, бактерии превращают фосфатидилглицерол своей оболочки в катионный лизилфосфатидилглицерол (lysyl-phosphatidylglycerol) и присоединяют аланин к липотейхоевой кислоте [21], вероятно, за счет снижения величины отрицательного заряда мембраны.

Развивая резистентность к антибиотикам, бактерии могут либо уменьшить плотность поринов, экспрессируемых в наружной мембране, либо уменьшить внутренний размер поринов путем мутации кодонов нескольких аминокислот. Бактерия ингибирует синтез или активность пор [33]. Отсутствие или сниженная экспрессия поринов повышает резистентность к антибиотикам [15, 27], описаны устойчивые штаммы, синтезирующие мутированный порин [33].

Антибактериальные лекарственные средства, на которые не влияют общие механизмы резистентности, являются именно теми соединениями, использование которых, по-видимому, способствует появлению бактерий-мутантов с множественной лекарственной устойчивостью, способных к перепроизводству эффлюксных насосов широкой специфичности [32].

## МИШЕНЬ AMPs — ВНУТРИ КЛЕТКИ

Взаимодействуя с клеточной мембраной бактерий разнообразными способами, AMPs проникают в цитоплазму, чтобы воздействовать на ДНК, РНК, синтез белков [11]. Гидрофильные противомикробные средства, как правило, имеют более низкие скорости проникновения внутрь клетки, чем гидрофобные [36].

У членистоногих и некоторых млекопитающих — овец, коров и коз — в ответ на бактериальную инфекцию образуются AMPs, богатые пролином (PrAMPs), которые способны проходить сквозь бактериальную мембрану грамотрицательных бактерий и убивать их, ингибируя синтез белка. Выявлены сайты связывания PrAMPs на рибосомах [18].

Если мишень AMP находится внутри бактериальной клетки, то молекула пептида должна пройти сквозь несколько преград [40]:

а) внешнюю оболочку клетки (outer membrane, outer cell envelope), состоящую из гидрофильного высоко заряженного липополисахаридного слоя;

б) плотный гидрофобный слой (tight hydrophobic layer), содержащий водные поры, стенки которых образованы белками поринами (porins);

в) гидрофильное периплазматическое пространство (hydrophilic periplasmic space);

г) гидрофобную внутреннюю мембрану (hydrophobic inner membrane), богатую фосфатидилглицеролом.

Как полагают, AMPs, обладающие неспиральной структурой, проходят через клеточные мембраны и связываются с внутренними мишенями. Некоторые AMPs связываются с ДНК; в молекуле кателицидина для этого необходим остаток Arg23 [39]. Контакт с нуклеиновыми кислотами в рибосомах, AMPs воздействуют на синтез белков, как энзиматических, так и структурных [21].

*Listeria monocytogenes* — факультативный внутриклеточный патоген, который поражает различные типы клеток макроорганизма, в том числе макрофаги. Действуя изнутри клетки, листерии перфорируют мембраны макрофагов и выходят наружу. Циклические и линейные AMPs из семейства дефензинов блокируют этот процесс [3]. Дефензины синтезируются в организме человека и приматов [21].

Циклические AMPs (cAMPs) показывают более высокую стабильность и большую пероральную биодоступность, чем у их линейных аналогов [1].

## АНТИВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Альфа- и бета-дефензины, а также кателицидин LL-37 активны против вирусов, как имеющих оболочку, так и безоболочечных [9].

Альфа-дефензин HD-5 человека способен нейтрализовать безоболочечные аденовирусы, папилломавирусы и полиомавирусы. Для этого необходимо наличие в молекуле пептида аргинина (Arg) и гидрофобных остатков [39].

Человеческий кателицидин ингибирует репликацию вируса коровьей оспы. Этот AMP эффективен против вируса гриппа А, вероятно, путем непосредственного разрушения вирусных мембран. Активен он также против зостер-вируса (VZV) и респираторно-синцитиального вируса (RSV) [39].

Кателицидин ингибирует репликацию ВИЧ-1 в мононуклеарах периферической крови. Ингибирование репликации согласуется с процессом связывания пептида с обратной транскриптазой ВИЧ-1. Он способствует деформации мембраны и тем препятствует слиянию вирусов. Кателицидин связывается с липидами оболочки вируса, например ВИЧ-1, что усиливает эффект [39].

Катионные AMPs, в том числе дефензины, играют одну из главных ролей в реакциях врожденного иммунитета против ВИЧ-1 [14].

## ПРОТИВОТОКСИННАЯ АКТИВНОСТЬ ПЕПТИДОВ-АНТИБИОТИКОВ

Дефензины (синтезируемые в том числе и в человеческом организме), помимо оказания прямого антимикробного эффекта через дезорганизацию бактериальных мембран, способны

нейтрализовать различные бактериальные токсины. В присутствии ретроциклинов гидрофобные участки токсинов, обычно спрятанные во внутренней части молекулы, становятся более доступными для протеолитического расщепления. Несмотря на значительное структурное разнообразие,  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\theta$ -дефензины используют сходные механизмы инактивации токсина, которые могут быть общими и для AMPs из других семейств [22].

## ЛИТЕРАТУРА

- Abdel Monaim SAH, Somboro A.M., El-Faham A., de la Torre B.G., Albericio F. Bacteria Hunt Bacteria through an Intriguing Cyclic Peptide. *Chem Med Chem*. 2019; 14: 24–51. DOI: 10.1002/cmde.201800597
- Aguayo S., Schuh CMAP, Vicente B., Aguayo L.G. Association Between Alzheimer's Disease and Oral and Gut Microbiota: are Pore Forming Proteins the Missing Link? *J Alzheimers Dis*. 2018; 65: 29–46. DOI: 10.3233/JAD-180319
- Arnett E., Lehrer R.I., Pratikha P., Lu W., Seveau S. Defensins Enable Macrophages to Inhibit the Intracellular Proliferation of *Listeria Monocytogenes*. *Cell Microbiol*. 2011; 13(4): 635–51. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2010.01563.x
- Avci F.G., Akbulut B.S., Ozkirimli E. Membrane Active Peptides and their Biophysical Characterization. *Biomolecules*. 2018; 8: 77. DOI: 10.3390/biom8030077
- Biswalo L.S., da Costa Sousa M.G., Rezende TMB., Dias S.C., Franco O.L. Antimicrobial Peptides and Nanotechnology, Recent Advances and Challenges. *Front. Microbiol*. 2018; 9: 855. DOI:10.3389/fmicb.2018.00855
- Bobone S., Stella L. Selectivity of Antimicrobial Peptides: A Complex Interplay of Multiple Equilibria. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1117: 175–214. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4\_11
- Bolarinwa O., Cai J. Developments with Investigating Descriptors for Antimicrobial Aapeptides and their Derivatives. *Expert Opin Drug Discov*. 2018; 13: 727–39. DOI:10.1080/17460441.2018.1487950
- Bolla J.M., Alibert-Franco S., Handzlik J., Chevalier J., Mahamoud A., Boyer G., Kieć-Kononowicz K., Pagès J.M. Strategies for Bypassing the Membrane Barrier in Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria. *FEBS Lett*. 2011; 585: 1682–90. DOI:10.1016/j.febslet.2011.04.054
- Brice D.C., Diamond G. Antiviral Activities of Human Host Defense Peptides. *Curr Med Chem*. 2020; 27: 1420–43. DOI: 10.2174/0929867326666190805151654
- Byndloss M.X., Pernitzsch S.R., Bäuml A.J. Healthy Hosts Rule within: Ecological Forces Shaping the Gut Microbiota. *Mucosal Immunol*. 2018; 11: 1299–1305. DOI: 10.1038/s41385-018-0010-y
- Cardoso M.H., Meneguetti B.T., Costa B.O., Buccini D.F., Oshiro KGN., Preza SLE., Carvalho CME., Migliolo L., Franco O.L. Non-Lytic Antibacterial Peptides that Translocate through Bacterial Membranes to Act on Intracellular Targets. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(19): 4877. DOI: 10.3390/ijms20194877
- Ceccarelli M., Ruggerone P. Physical Insights into Permeation of and Resistance to Antibiotics in Bacteria. *Curr Drug Targets*. 2008; 9: 779–88. DOI: 10.2174/138945008785747770
- Ciumac D., Gong H., Hu X., Lu J.R. Membrane Targeting Cationic Antimicrobial Peptides. *J Colloid Interface Sci*. 2019; 537: 163–85. DOI: 10.1016/j.jcis.2018.10.103.
- Cole A.M., Cole A.L. Antimicrobial Polypeptides are Key Anti-Hiv-1 Effector Molecules of Cervicovaginal Host Defense. *Am J Reprod Immunol*. 2008; 59(1): 27–34. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007.00561.x
- Delcour A.H. Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1794: 808–16. DOI:10.1016/j.bbapap.2008.11.005
- Denyer S.P., Maillard J.Y. Cellular Impermeability and Uptake of Biocides and Antibiotics in Gram-Negative Bacteria. *J Appl Microbiol*. 2002; 92. Suppl: 35S–45S. PMID: 12481827
- Epan R.M. Anionic Lipid Clustering Model. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1117: 65–71. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4\_5
- Graf M., Wilson D.N. Intracellular Antimicrobial Peptides Targeting the Protein Synthesis Machinery. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1117: 73–89. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4\_6
- Hong J., Lu X., Deng Z., Xiao S., Yuan B., Yang K. How Melittin Inserts into Cell Membrane: Conformational Changes, Inter-Peptide Cooperation, and Disturbance on the Membrane. *Molecules*. 2019; 24: 1775. DOI: 10.3390/Molecules24091775
- Khavinson V. Kh., Micans P., Maryanovich A.T. Peptides in the Epigenetic Control of Ageing: Discoveries and Prospects. *Profound Health Ltd (Publishing)*. 2017. ISBN 978-1-9997367-0-5
- Kormilets D.Y., Polyanovsky A.D., Dadali V.A., Maryanovich A.T. Antibiotic Peptides. *J Evol Biochem Physiol*. 2019; 55(4): 269–76. DOI: 10.1134/S0022093019040021
- Kudryashova E., Seveau S., Lu W., Kudryashov D.S. Retrocyclins Neutralize Bacterial Toxins by Potentiating their Unfolding. *Biochem J*. 2015; 467(2): 311–20. DOI:10.1042/Bj20150049
- Lambert P.A. Cellular Impermeability and Uptake of Biocides and Antibiotics in Gram-Positive Bacteria and Mycobacteria. *J Appl Microbiol*. 2002; 92. Suppl: 46s–54s. PMID: 12481828
- Lee T.H., Hofferek V., Separovic F., Reid G.E., Aguilar M.I. The Role of Bacterial Lipid Diversity and Membrane Properties in Modulating Antimicrobial Peptide Activity and Drug Resistance. *Curr Opin Chem Biol*. 2019; 52: 85–92. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.05.025
- Lei J., Sun L., Huang S., Zhu C., Li P., He J., Mackey V., Coy D.H., He Q. The Antimicrobial Peptides and their Potential Clinical Applications. *Am J Transl Res*. 2019; 11: 3919–31. PMID: 31396309
- Livermore D.M. Antibiotic Uptake and Transport by Bacteria. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1990; 74: 15–22. PMID: 2097703
- Martínez-Martínez L. Extended-Spectrum Beta-Lactamases and the Permeability Barrier. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14(Suppl. 1): 82–9. DOI: 10.1111/J.1469-0691.2007.01860.x
- Mojsoska B., Jenssen H. Peptides and Peptidomimetics for Antimicrobial Drug Design. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2015; 8: 366–415. DOI: 10.3390/Ph8030366
- Moravej H., Moravej Z., Yazdanparast M., Heiat M., Mirhosseini A., Moosazadeh Moghaddam M., Mirnejad R. Antimicrobial Peptides: Features, Action, and their Resistance Mechanisms in Bacteria. *Microb Drug Resist*. 2018; 24: 747–67. DOI: 10.1089/mdr.2017.0392
- Neundorf I. Antimicrobial and Cell-Penetrating Peptides: How to Understand Two Distinct Functions Despite Similar Physicochemical

- Properties. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1117: 93–109. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4\_7
31. Nguyen Van J.C., Gutmann L. Resistance to Antibiotics Caused by Decrease of the Permeability in Gram-Negative Bacteria. (in French) *Presse Med.* 1994; 23: 522, 527–31. PMID: 8022741
  32. Nikaido H. Multiple Antibiotic Resistance and Efflux. *Curr Opin Microbiol.* 1998; 1: 516–23. DOI: 10.1016/S1369-5274(98)80083-0
  33. Pagès J.M. Bacterial Porin and Antibiotic Susceptibility. (in French). *Med Sci (Paris).* 2004; 20: 346–51. PMID: 15067581
  34. Papo N., Shai Y. Can We Predict Biological Activity of Antimicrobial Peptides from their Interactions with Model Phospholipid Membranes? *Peptides.* 2003; 24: 1693–703. PMID: 15019200
  35. Patocka J., Nepovimova E., Klimova B., Wu Q., Kuca K. Antimicrobial Peptides: Amphibian Host Defense Peptides. *Curr Med Chem.* 2019; 26(32): 5924–46. DOI: 10.2174/0929867325666180713125314
  36. Pea F. Practical Concept of Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in the Management of Skin and Soft Tissue Infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016; 29: 153–9. DOI:10.1097/QCO.0000000000000256
  37. Pizzo E., Cafaro V., Di Donato A., Notomista E. Cryptic Antimicrobial Peptides: Identification Methods and Current Knowledge of their Immunomodulatory Properties. *Curr Pharm Des.* 2018; 24: 1054–66. DOI: 10.2174/1381612824666180327165012
  38. Rončević T., Puizina J., Tossi A. Antimicrobial Peptides as Anti-Infective Agents in Pre-Post-Antibiotic Era? *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22): 5713. DOI:10.3390/ijms20225713
  39. Wang G., Mishra B., Epan Rf., Epan Rm. High-Quality 3D Structures Shine Light on Antibacterial, Anti-Biofilm and Antiviral Activities of Human cathelicidin LL-37 and its Fragments. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1838: 2160–72. DOI:10.1016/j.bbame.2014.01.016
  40. Winterhalter M., Ceccarelli M. Physical Methods to Quantify Small Antibiotic Molecules Uptake into Gram-Negative Bacteria. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 95(Pt A): 63–7. DOI:10.1016/j.ejpb.2015.05.006
  41. Yasir M., Willcox MDP., Dutta D. Action of Antimicrobial Peptides Against Bacterial Biofilms. *Materials (Basel).* 2018; 11: 2468. DOI: 10.3390/ma11122468
  42. Yin J., Meng Q., Cheng D., Fu J., Luo Q., Liu Y., Yu Z. Mechanisms of Bactericidal Action and Resistance of Polymyxins for Gram-Positive Bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020; 104(9): 3771–80. DOI: 10.1007/s00253-020-10525-y
  4. Avci F.G., Akbulut B.S., Ozkirimli E. Membrane Active Peptides and their Biophysical Characterization. *Biomolecules.* 2018; 8: 77. DOI: 10.3390/biom8030077
  5. Biswaro L.S., da Costa Sousa M.G., Rezende TMB., Dias S.C., Franco O.L. Antimicrobial Peptides and Nanotechnology, Recent Advances and Challenges. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 855. DOI:10.3389/fmicb.2018.00855
  6. Bobone S., Stella L. Selectivity of Antimicrobial Peptides: A Complex Interplay of Multiple Equilibria. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1117: 175–214. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4\_11
  7. Bolarinwa O., Cai J. Developments with Investigating Descriptors for Antimicrobial Aapeptides and their Derivatives. *Expert Opin Drug Discov.* 2018; 13: 727–39. DOI:10.1080/17460441.2018.1487950
  8. Bolla J.M., Alibert-Franco S., Handzlik J., Chevalier J., Mahamoud A., Boyer G., Kieć-Kononowicz K., Pagès J.M. Strategies for Bypassing the Membrane Barrier in Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria. *FEBS Lett.* 2011; 585: 1682–90. DOI:10.1016/j.febslet.2011.04.054
  9. Brice D.C., Diamond G. Antiviral Activities of Human Host Defense Peptides. *Curr Med Chem.* 2020; 27: 1420–43. DOI: 10.2174/0929867326666190805151654
  10. Byndloss M.X., Pernitzsch S.R., Bäuml A.J. Healthy Hosts Rule within: Ecological Forces Shaping the Gut Microbiota. *Mucosal Immunol.* 2018; 11: 1299–1305. DOI: 10.1038/s41385-018-0010-y
  11. Cardoso M.H., Menegueti B.T., Costa B.O., Buccini D.F., Oshiro KGN., Preza SLE., Carvalho CME., Migliolo L., Franco O.L. Non-Lytic Antibacterial Peptides that Translocate through Bacterial Membranes to Act on Intracellular Targets. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(19): 4877. DOI: 10.3390/ijms20194877
  12. Ceccarelli M., Ruggerone P. Physical Insights into Permeation of and Resistance to Antibiotics in Bacteria. *Curr Drug Targets.* 2008; 9: 779–88. DOI: 10.2174/138945008785747770
  13. Ciumac D., Gong H., Hu X., Lu J.R. Membrane Targeting Cationic Antimicrobial Peptides. *J Colloid Interface Sci.* 2019; 537: 163–85. DOI: 10.1016/j.jcis.2018.10.103.
  14. Cole A.M., Cole A.L. Antimicrobial Polypeptides are Key Anti-Hiv-1 Effector Molecules of Cervicovaginal Host Defense. *Am J Reprod Immunol.* 2008; 59(1): 27–34. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2007.00561.x
  15. Delcour A.H. Outer Membrane Permeability and Antibiotic Resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1794: 808–16. DOI:10.1016/j.bbapap.2008.11.005
  16. Denyer S.P., Maillard J.Y. Cellular Impermeability and Uptake of Biocides and Antibiotics in Gram-Negative Bacteria. *J Appl Microbiol.* 2002; 92. Suppl: 35S–45S. PMID: 12481827
  17. Epan R.M. Anionic Lipid Clustering Model. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1117: 65–71. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4\_5
  18. Graf M., Wilson D.N. Intracellular Antimicrobial Peptides Targeting the Protein Synthesis Machinery. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1117: 73–89. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4\_6
  19. Hong J., Lu X., Deng Z., Xiao S., Yuan B., Yang K. How Melittin Inserts into Cell Membrane: Conformational Changes, Inter-Peptide Cooperation, and Disturbance on the Membrane. *Molecules.* 2019; 24: 1775. DOI: 10.3390/Molecules24091775

## REFERENCES

1. Abdel Monaim SAH, Somboro A.M., El-Faham A., de la Torre B.G., Albericio F. Bacteria Hunt Bacteria through an Intriguing Cyclic Peptide. *Chem Med Chem.* 2019; 14: 24–51. DOI: 10.1002/cmdc.201800597
2. Aguayo S., Schuh CMAP, Vicente B., Aguayo L.G. Association Between Alzheimer's Disease and Oral and Gut Microbiota: are Pore Forming Proteins the Missing Link? *J Alzheimers Dis.* 2018; 65: 29–46. DOI: 10.3233/JAD-180319
3. Arnett E., Lehrer R.I., Pratikhya P., Lu W., Seveau S. Defensins Enable Macrophages to Inhibit the Intracellular Proliferation of *Listeria Monocytogenes*. *Cell Microbiol.* 2011; 13(4): 635–51. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2010.01563.x



20. Khavinson V. Kh., Micans P., Maryanovich A.T. Peptides in the Epigenetic Control of Ageing: Discoveries and Prospects. Profound Health Ltd (Publishing). 2017. ISBN 978-1-9997367-0-5
21. Kormilets D.Y., Polyanovsky A.D., Dadali V.A., Maryanovich A.T. Antibiotic Peptides. *J Evol Biochem Physiol.* 2019; 55(4): 269–76. DOI: 10.1134/S0022093019040021
22. Kudryashova E., Seveau S., Lu W., Kudryashov D.S. Retrocyclins Neutralize Bacterial Toxins by Potentiating their Unfolding. *Biochem J.* 2015; 467(2): 311–20. DOI:10.1042/Bj20150049
23. Lambert P.A. Cellular Impermeability and Uptake of Biocides and Antibiotics in Gram-Positive Bacteria and Mycobacteria. *J Appl Microbiol.* 2002; 92. Suppl: 46s–54s. PMID: 12481828
24. Lee T.H., Hofferek V., Separovic F., Reid G.E., Aguilar M.I. The Role of Bacterial Lipid Diversity and Membrane Properties in Modulating Antimicrobial Peptide Activity and Drug Resistance. *Curr Opin Chem Biol.* 2019; 52: 85–92. DOI: 10.1016/j.cbpa.2019.05.025
25. Lei J., Sun L., Huang S., Zhu C., Li P., He J., Mackey V., Coy D.H., He Q. The Antimicrobial Peptides and their Potential Clinical Applications. *Am J Transl Res.* 2019; 11: 3919–31. PMID: 31396309
26. Livermore D.M. Antibiotic Uptake and Transport by Bacteria. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1990; 74: 15–22. PMID: 2097703
27. Martínez-Martínez L. Extended-Spectrum Beta-Lactamases and the Permeability Barrier. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(Suppl. 1): 82–9. DOI: 10.1111/J.1469-0691.2007.01860.x
28. Mojsoska B., Jenssen H. Peptides and Peptidomimetics for Antimicrobial Drug Design. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015; 8: 366–415. DOI: 10.3390/Ph8030366
29. Moravej H., Moravej Z., Yazdanparast M., Heiat M., Mirhosseini A., Moosazadeh Moghaddam M., Mirnejad R. Antimicrobial Peptides: Features, Action, and their Resistance Mechanisms in Bacteria. *Microb Drug Resist.* 2018; 24: 747–67. DOI: 10.1089/mdr.2017.0392
30. Neundorff I. Antimicrobial and Cell-Penetrating Peptides: How to Understand Two Distinct Functions Despite Similar Physicochemical Properties. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1117: 93–109. DOI: 10.1007/978-981-13-3588-4\_7
31. Nguyen Van J.C., Gutmann L. Resistance to Antibiotics Caused by Decrease of the Permeability in Gram-Negative Bacteria. (in French) *Presse Med.* 1994; 23: 522, 527–31. PMID: 8022741
32. Nikaido H. Multiple Antibiotic Resistance and Efflux. *Curr Opin Microbiol.* 1998; 1: 516–23. DOI: 10.1016/S1369-5274(98)80083-0
33. Pagès J.M. Bacterial Porin and Antibiotic Susceptibility. (in French). *Med Sci (Paris).* 2004; 20: 346–51. PMID: 15067581
34. Papo N., Shai Y. Can We Predict Biological Activity of Antimicrobial Peptides from their Interactions with Model Phospholipid Membranes? *Peptides.* 2003; 24: 1693–703. PMID: 15019200
35. Patocka J., Nepovimova E., Klimova B., Wu Q., Kuca K. Antimicrobial Peptides: Amphibian Host Defense Peptides. *Curr Med Chem.* 2019; 26(32): 5924–46. DOI: 10.2174/0929867325666180713125314
36. Pea F. Practical Concept of Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in the Management of Skin and Soft Tissue Infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016; 29: 153–9. DOI:10.1097/QCO.0000000000000256
37. Pizzo E., Cafaro V., Di Donato A., Notomista E. Cryptic Antimicrobial Peptides: Identification Methods and Current Knowledge of their Immunomodulatory Properties. *Curr Pharm Des.* 2018; 24: 1054–66. DOI: 10.2174/1381612824666180327165012
38. Rončević T., Puizina J., Tossi A. Antimicrobial Peptides as Anti-Infective Agents in Pre-Post-Antibiotic Era? *Int J Mol Sci.* 2019; 20(22): 5713. DOI:10.3390/ijms20225713
39. Wang G., Mishra B., Epanand Rf., Epanand Rm. High-Quality 3D Structures Shine Light on Antibacterial, Anti-Biofilm and Antiviral Activities of Human cathelicidin LL-37 and its Fragments. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1838: 2160–72. DOI:10.1016/j.bbame.2014.01.016
40. Winterhalter M., Ceccarelli M. Physical Methods to Quantify Small Antibiotic Molecules Uptake into Gram-Negative Bacteria. *Eur J Pharm Biopharm.* 2015; 95(Pt A): 63–7. DOI:10.1016/j.ejpb.2015.05.006
41. Yasir M., Willcox MDP., Dutta D. Action of Antimicrobial Peptides Against Bacterial Biofilms. *Materials (Basel).* 2018; 11: 2468. DOI: 10.3390/ma11122468
42. Yin J., Meng Q., Cheng D., Fu J., Luo Q., Liu Y., Yu Z. Mechanisms of Bactericidal Action and Resistance of Polymyxins for Gram-Positive Bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020; 104(9): 3771–80. DOI: 10.1007/s00253-020-10525-y

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АЛИМЕНТАРНОГО ОЖИРЕНИЯ

© Дмитрий Игоревич Василевский, Станислав Георгиевич Баландов, Кристина Александровна Анисимова, Лейсан Индусовна Давлетбаева

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

**Контактная информация:** Дмитрий Игоревич Василевский — д.м.н., доцент кафедры хирургии факультетской с курсами лапароскопической и сердечно-сосудистой хирургии с клиникой. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com

**Резюме:** В настоящее время ожирение рассматривается как хроническое прогрессирующее заболевание, характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме. Механизмы развития ожирения многочисленны и не до конца изучены. Важнейшим фактором развития заболевания является избыточное экзогенное поступление легко окисляемых липидов и их депонирование в адипоцитах. По мере увеличения объема жировой ткани, обладающей метаболической активностью, изменяются естественные механизмы регуляции многих физиологических процессов в организме. Увеличение продукции резистина — антагониста инсулина — угнетает инсулин зависимое расщепление липидов. Значительно снижается чувствительность центральной нервной системы к лептину — гормону, регулирующему пищевое поведение. Возникает порочный патогенетический круг. Определенную роль могут играть и генетически детерминированные изменения обмена липидов, приводящие к их избыточному накоплению. Совокупность всех перечисленных факторов и приводит к развитию заболевания.

**Ключевые слова:** алиментарное ожирение, патогенез, механизмы развития.

## MECHANISMS OF ALIMENTARY OBESITY DEVELOPMENT

© Dmitry I. Vasilevsky, Stanislav G. Balandov, Kristina A. Anisimova, Leisan I. Davletbaeva

First Saint Petersburg State Medical University. 197022, St. Petersburg, ul. Leo Tolstoy, d. 6-8

**Contact Information:** Dmitry I. Vasilevsky — MD, associate professor of the Department of Surgery of the Faculty with courses of laparoscopic and cardiovascular surgery with a clinic. E-mail: vasilevsky1969@gmail.com

**Summary:** Obesity is a chronic progressive disease characterized by excessive deposition of fat mass in the body. The mechanisms of obesity are numerous and not fully understood. The most important factor in the development of the disease is the excess exogenous intake of easily oxidized lipids and their deposition in adipocytes. As the volume of adipose tissue with metabolic activity increases, the natural mechanisms of regulation of many physiological processes in the body change. An increase in the production of resistin, an insulin antagonist, inhibits insulin-dependent lipid breakdown. The sensitivity of the central nervous system to leptin, a hormone that regulates eating behavior, is significantly reduced. There is a vicious pathogenetic circle. Genetically determined changes in lipid metabolism, leading to their excessive accumulation, can also play a role. The combination of all these factors leads to the development of the disease.

**Keywords:** alimentary obesity, pathogenesis, mechanisms of development.

В настоящее время ожирение рассматривают как хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении, характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме [1].

Физиологические и биохимические механизмы развития ожирения достаточно сложны и до настоящего времени оста-

ются не до конца изученными. Однако основные принципы патологического увеличения объема жировой ткани понятны и являются стереотипными [2, 3, 4, 5, 6].

Жировая клетчатка представляет собой скопления специальных клеток (адипоцитов), разделенных на отдельные “дольки” волокнами соединительной ткани. Описанный тип строения объясняет закрепившееся название “жировая

клетчатка". Основной функцией адипоцитов жировой ткани является синтез и хранение липидов (жиров), в первую очередь — триглицеридов. Триглицериды (легко окисляемые жиры — производные глицерола и жирных кислот) располагаются в клетках жировой ткани в виде гранул и являются внутренним энергетическим резервом организма. При их окислении выделяется 9,3 ккал/г энергии, в то время как при расщеплении гликогена (полимера глюкозы — основного источника энергии всех клеток человека) образуется всего 4,1 ккал/г энергии. Окисление триглицеридов является более медленным путем получения энергии в организме, поэтому их резервирование происходит лишь при достаточном накоплении в тканях гликогена, депо которого являются, в первую очередь, мышцы скелета и печень. Биохимические реакции образования эндогенных (внутренних) липидов являются универсальными, поэтому их синтез может происходить из всех типов органических соединений (жиров, углеводов и белков), поступающих с пищей [2, 3, 4, 5, 6].

Необходимость резервирования синтезированных клетками организма триглицеридов приводит к увеличению размеров (гипертрофии) функционально зрелых и дифференцировке (созреванию) предшественников адипоцитов. Большая часть этих клеток сосредоточена в подкожной жировой клетчатке, именно поэтому в первую очередь происходит ее увеличение [2, 3, 4, 5, 6].

Однако специализированные жировые клетки располагаются и вокруг многих внутренних органов. При избыточном синтезе липидов в процесс их накопления включается и эта часть адипоцитов — развивается висцеральное (органное) ожирение [2, 3, 4, 5, 6].

Способностью к резервированию триглицеридов в организме человека обладают не только адипоциты жировой ткани, но и клетки некоторых органов, в первую очередь — печени и сердца. Избыточное накопление липидов в гепатоцитах (клетках печени) или кардиомиоцитах (клетках сердечной мышцы) приводит к их тяжелому нарушению их функции — жировому гепатозу и жировой кардиодистрофии [2, 3, 4, 5, 6].

Таким образом, с позиции физиологии, ожирение — это избыточное накопление легко окисляемых липидов (триглицеридов) специализированными клетками организма (адипоцитами) вследствие превышения энергетических затрат организма над поступлением энергетически емких органических веществ с пищей [2, 3, 4, 5, 6].

Естественные процессы регуляции синтеза липидов в организме достаточно сложны и осуществляются большим количеством медиаторов (гормонов), вырабатываемых эндокринными железами и некоторыми тканями. Одним из основных регуляторов обмена (продукции и расщепления) липидов является инсулин. Синтез и накопление липидов адипоцитами является инсулинозависимым, то есть происходит лишь в результате действия этого химического вещества. Противоположным инсулину действием обладают: глюкагон, катехоламины (адреналин и норадреналин), соматотропный гормон и некоторые другие. Разнонаправленным действием

на обмен липидов, зависящим от чувствительности тканей, обладают гормоны коры надпочечников и половых желез [2, 3, 4, 5, 6].

Помимо хранения высокоэнергетических веществ (липидов) жировая ткань обладает еще одной важной функцией — способностью синтезировать биологически активные гормоноподобные вещества — адипоцитокينات. При значительном развитии влияние адипоцитокитинов на обменные процессы в организме становится существенным [2, 3, 4, 5, 6].

В развитии и прогрессировании ожирения одним из наиболее важных химических соединений данной группы является лептин — "гормон голода". Повышение концентрации лептина в крови приводит к снижению чувства голода за счет воздействия на соответствующие центры головного мозга. При ожирении продукция лептина значительно возрастает, однако восприимчивость регулирующих пищевое поведение структур мозга к данному гормону резко снижается, то есть развивается резистентность к лептину [2, 3, 4, 5, 6].

Функционально важным адипоцитокитином является резистин — гормон, снижающий чувствительность тканей к действию инсулина. Гиперпродукция резистина жировой тканью приводит к развитию инсулинорезистентности, лежащей в основе сахарного диабета 2 типа и дальнейшей прогрессии ожирения. Противоположным эффектом обладает адипонектин — гормон, усиливающий чувствительность клеток организма к инсулину. Увеличение объема жировой ткани ведет к снижению продукции адипонектина за счет "отрицательной обратной связи", а, следовательно, — снижению чувствительности тканей к инсулину — инсулинорезистентности [2, 3, 4, 5, 6].

Индивидуальные особенности обмена липидов, как и остальные процессы в организме, являются генетически детерминированными (запрограммированными). В настоящее время известен ген *ab*, локализующийся на разных хромосомах и контролирующей синтез лептина. Мутации гена *ab* вызывают нарушения продукции этого гормона или снижение чувствительности к нему клеток жировой ткани. К повышенному накоплению триглицеридов может вести мутация гена, кодирующего фермент липопротеинкиназу. Несомненно, существуют и многие другие генетические дефекты, приводящие к избыточному синтезу липидов [2, 3, 4, 5, 6].

Суммируя изложенное, следует констатировать, что отложение жира (триглицеридов) в подкожной и висцеральной клетчатке является физиологическим процессом, направленным на создание энергетических резервов организма. Отсутствие механизма контроля накопления жиров (при достижении определенного порогового уровня) создает условия для неограниченного депонирования легко окисляемых триглицеридов в специализированных клетках — адипоцитах. Продолжительное или постоянное нарушение физиологического равновесия между расходом и потреблением необходимых для жизнедеятельности организма энергетически емких компонентов постепенно приводит к патологическому развитию

жировой ткани — ожирению. Синтезируемые адипоцитами биологически активные вещества (гормоноподобные химические соединения) вносят существенный вклад в прогрессирование ожирения и развитие сопутствующих заболеваний [2, 3, 4, 5, 6].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В. и др. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр. Ожирение и метаболизм. 2018; 5: 53–70.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. Лекция. Ожирение и метаболизм. 2004; 1: 1–9.
3. Дробышевская В.А., Латышева В.Я. Этиология и патогенез нарушенного липидного обмена у больных с алиментарным ожирением. Проблемы здоровья и экологии. 2008; 1: 44–9.
4. Березина М. В., Михалева О.Г., Бардымова Т.П. Ожирение: механизмы развития. Сиб. мед. журн. 2012; 7: 15–8.
5. Турченко Н. М., Турченко С. Ю. Ожирение: современный взгляд на проблему. Лекция. Часть 1. Проблемы здоровья и экологии. 2014; 3: 41–7.
6. Логвинова О.В., Пойдашева А.Г., Бакулин И.С. и др. Современные представления о патогенезе ожирения и новых подходах к его коррекции. Ожирение и метаболизм. 2018; 15: 11–6.

#### REFERENCES

1. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V. i dr. Lecheniye morbidnogo ozhireniya u vzroslykh. [Treatment of morbid obesity in adults]. Natsional'nyye klinicheskiye rekomendatsii po lecheniyu morbidnogo ozhireniya u vzroslykh. 3-iy peresmotr. Ozhireniye i metabolizm. 2018; 5: 53–70. (in Russian).
2. Dedov I. I., Mel'nichenko G.A., Romantsova T.I. Patogeneticheskiye aspekty ozhireniya. [Pathogenetic aspects of obesity]. Lektsiya. Ozhireniye i metabolizm. 2004; 1: 1–9. (in Russian).
3. Drobyshevskaya V.A., Latysheva V.Ya. Etiologiya i patogenez narushennogo lipidnogo obmena u bol'nykh s alimentarnym ozhireniyem. [Etiology and pathogenesis of impaired lipid metabolism in patients with alimentary obesity]. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2008; 1: 44–9. (in Russian).
4. Berезina M. V., Mikhaleva O.G., Bardymova T.P. Ozhireniye: mekhanizmy razvitiya. [Obesity: developmental mechanisms]. Sib. med. zhurn. 2012; 7: 15–8. (in Russian).
5. Turchenko N. M., Turchenko S. Yu. Ozhireniye: sovremennyy vzglyad na problemu. [Obesity: a modern view of the problem]. Lektsiya. Chast' 1. Problemy zdorov'ya i ekologii. 2014; 3: 41–7. (in Russian).
6. Logvinova O.V., Poydasheva A.G., Bakulin I.S. i dr. Sovremennyye predstavleniya o patogeneze ozhireniya i novykh podkhodakh k yego korrektsii. [Modern ideas about the pathogenesis of obesity and new approaches to its correction]. Ozhireniye i metabolizm. 2018; 15: 11–6. (in Russian).

## ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ

© Александр Тимурович Марьянович, Марина Владиленовна Андреевская

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И.Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

**Контактная информация:** Александр Тимурович Марьянович — к.м.н., д.б.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии. E-mail: atm52@mail.ru

**Резюме:** В миниобзоре представлены данные о главных структурных и функциональных компонентах гематоэнцефалического барьера, обеспечивающих защиту мозга от проникновения в него из крови веществ, способных нарушить его работу.

**Ключевые слова:** гематоэнцефалический барьер, плотные контакты.

## BLOOD-BRAIN BARRIER: THE PROTECTIVE FUNCTION

© Alexander T. Maryanovich, Marina V. Andreevskaya

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, Kirochnaya, 41. 195067, St. Petersburg, Piskarevsky, 47

**Contact Information:** Alexander T. Maryanovich — Candidate of Medical Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head Department of Normal Physiology. E-mail: atm52@mail.ru

**Summary:** The mini-review presents data on the main structural and functional components of the blood-brain barrier, which protect the brain from the penetration of substances from the blood that can disrupt its functioning.

**Keywords:** blood-brain barrier, tight junctions.

Идея о существовании барьера между кровью и мозгом (*Blut-Hirn-Schranke*) впервые была высказана Паулем Эрлихом (Paul Ehrlich, 1854–1915) в 1885 году и уже через год была подтверждена им экспериментально: метиленовый синий, введенный в кровоток лабораторного животного, окрашивал все ткани, кроме головного и спинного мозга. Идея значительно опережала тогдашний уровень развития науки и принята не была. Данные, представленные Эрлихом, специалисты — неврологи и морфологи — трактовали в том смысле, что нейроны в мозге прилежат друг к другу настолько плотно, что просто не оставляют места для какой-либо посторонней жидкости, поэтому и окрашивания мозга не происходит. Эрлих с критиками не согласился, но и искать новые доказательства не стал, хотя и постоянно передавал эту мысль своим ученикам. Один из них — Макс Левандовский (Max Lewandowski, 1876–1916) упомянул о барьере в работе, опубликованной в 1900 году. В 1913 году был поставлен решающий эксперимент: ученик Эрлиха Эдвин Гольдман (Edwin Ellen Goldmann, 1862–1913) инъецировал тот же краситель с другой стороны барьера — в желудочки мозга животного и получил окрашивание мозга, периферические ткани при этом не окрасились. Начавшаяся вскоре Мировая война помешала популяризации этих данных.

В статье 1921 года Лина Соломоновна Штерн (Lina Stern, 1878–1968), работавшая тогда в Женевском университете, экспериментируя с кураре, убедилась в существовании барьера между мозгом и кровью [35]: «Между мозгом, с одной стороны, и спинномозговой жидкостью, с другой, есть особый аппарат или механизм, способный просеивать вещества, обыкновенно присутствующие в крови или случайно проникшие в нее. Мы предлагаем называть этот гипотетический механизм, пропускающий одни вещества и замедляющий или останавливающий проникновение других веществ, гематоэнцефалическим барьером».

В 1925 году Штерн переехала в СССР и создала здесь школу исследователей, разрабатывавших проблему гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Наиболее известным ее учеником был Яков Ананьевич Росин (1898–1990) [4].

### ГЛАВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Отсутствие в стенке мозговых капилляров каких-либо водных каналов, пор и фенестр неоднократно подтверждено данными электронной микроскопии [40]. Несмотря на, казалось бы, неопровержимые доказательства, идея ГЭБ необъясни-



мым образом находила все новых критиков до 1970-х годов. Главное их возражение состояло в том, что не было известно устройство барьера: какая именно *структура* может обеспечить столь строгое разграничение пространств — периферического (кровоток) и центрального (паренхима мозга)? По мере накопления данных о плотных контактах (англ.: *tight junctions* — *TJ*) между эндотелиоцитами мозговых капилляров [7, 18, 28] во второй половине прошлого века определился *главный* компонент барьера, а существование ГЭБ стало неоспоримым фактом [34].

В зоне ГЭБ были обнаружены *ферменты*, ускоряющие расщепление ацетилхолина, моноаминов, в частности катехоламинов, нуклеозидов и гамма-аминомасляной кислоты. Так сложилось представление о *втором* по значимости компоненте ГЭБ, который называют «энзимным барьером» [3].

Определился и *третий* из числа главных компонентов ГЭБ — низкомолекулярные вещества (с молекулярной массой около 4 кДа), синтезируемые *астроцитами* и высвобождаемые их отростками в зону ГЭБ; они необходимы для поддержания плотных контактов. Отростки астроцитов окончаниями охватывают большую часть поверхности мозговых капилляров, но эти окончания не соединены между собой и механического препятствия транспорту молекул не представляют (см. [2]).

Существуют и мало пока изученные регуляторы плотных контактов, действующие на них со стороны крови [3].

Определенную роль в сосуществовании барьерных функций играют также перициты и периваскулярные макрофаги [43].

**Барьера для гидрофобных веществ не существует.** По общему правилу, для веществ с выраженной гидрофобностью (липофильностью) барьеров в организме не существует: они растворяются в наружной мембране с одной стороны клетки, по градиенту концентрации диффундируют к противоположной и, растворяясь в ней, проходят на противоположную сторону. Таким образом, проблему ГЭБ можно обсуждать только в отношении транспорта гидрофобных (водорастворимых) субстанций, к которым относится большая часть гуморальных регуляторов, способных изменить состояние центральной нервной системы в случае их проникновения из крови в мозг.

**Отсутствие пиноцитоза в клетках барьера.** Гидрофильное вещество, в небольших количествах все же проникшее в цитоплазму эндотелиоцита мозгового капилляра, может быть инокулировано в везикулу, которая, перемещаясь по клетке, «добирается» до ближайшей лизосомы и там ее содержимое расщепляется десятками энзимов. Присутствие (немногочисленных) везикул в цитоплазме эндотелиоцитов мозговых капилляров подтолкнуло некоторых исследователей к попыткам доказать возможность пиноцитоза (транскоцитоза) гидрофильных веществ в этих структурах. В кровоток животного вводят раствор гидрофильного вещества, меченого радиоактивным изотопом. Мозг животного извлекают и определяют его радиоактивность, которая оказывается существенно выше фоновой. Очевидна методическая ошибка

таких экспериментов: метка находится внутри эндотелиоцита мозгового капилляра, но не в паренхиме мозга. В ГЭБ может иметь место эндоцитоз, но не трансцитоз [3].

**Количество митохондрий** в эндотелиоцитах мозговых капилляров больше, чем в клетках кровеносных сосудов других органов; так структуры ГЭБ получают энергию, необходимую для работы заложенных в него систем активного транспорта гидрофильных веществ [1].

**Электрическое сопротивление** плотных контактов достигает значительной величины в 1,5–2,0 кОм·см<sup>2</sup> [12] и служит количественным критерием для оценки состояния ГЭБ в эксперименте.

## БЕЛКИ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ

Изолирующая способность межклеточных (плотных) контактов в эндотелии капилляров головного мозга на два порядка выше, чем в капиллярах других органов [5]. Это свойство обеспечивается особыми сложными белками (фосфопротеинами). Часть их называется периферическими, и они находятся полностью в цитоплазме эндотелиальной клетки, соединяя трансмембранные белки с актином цитоскелета. Трансмембранные протеины одним концом соединены с периферическим белком внутри эндотелиоцита, другой прободает латеральную клеточную мембрану, выходит в межклеточную щель и там соединяется с таким же свободным концом одноименной белковой молекулы, выходящим из соседнего эндотелиоцита [41].

**Трансмембранные белки плотных контактов.** Среди более чем 40 белков, идентифицированных в структурах ГЭБ [9], наиболее функционально значимыми считаются клаудины (англ.: *claudin 1/3* и *claudin 5* — от лат.: *claudere* — закрывать). Клаудинов идентифицировано более 20. Эти молекулы массой 22 кДа рассматривают как первичный материал для создания плотных контактов: состоящая из четырех трансмембранных доменов, молекула клаудина одним концом прикрепляется к ZO-протеину, другим — к молекуле клаудина, выходящей из соседнего эндотелиоцита [13].

Более крупный, чем клаудины, фосфопротеин окклюдин (англ.: *occludin* — *OCLN*, от лат.: *occlusio* — закрытие) имеет молекулярную массу около 60 кДа, также состоит из четырех трансмембранных доменов [11] и прикреплен к молекуле ZO. Полагают, что он участвует в создании водных каналов и регуляции парацеллюлярного транспорта и что на его долю приходится значительная часть электрического сопротивления плотных контактов [39].

Молекулы контактной адгезии (англ.: *junctional adhesion molecules*) *JAM-1*, *JAM-2* и *JAM-3* имеют молекулярную массу около 40 кДа и относятся к классу иммуноглобулинов. Некоторые из них способствуют проникновению лейкоцитов сквозь барьер [10, 31].

Можно сказать, что трансмембранные белки плотных контактов «сшивают» латеральные поверхности эндотелиоцитов мозговых капилляров, полностью устраняя парацеллюлярные

водные каналы, по которым водорастворимые вещества могли бы проходить из крови в мозг и из мозга в кровь. Эта способность плотных контактов сохраняется в течение нескольких часов после смерти организма: перфузия раствором красителя сосудов мозга не приводит к окрашиванию его паренхимы [1].

**Периферические белки плотных контактов.** ZO-протеины — ассоциированные с мембраной гуанилкиназа-подобные белки (англ.: *membrane-associated guanylate kinase-like proteins* — *MAGUK*) состоят из доменов *PDZ1*, *PDZ2* и *PDZ3*, *SH3*-домена и гуанилкиназа-подобного домена (*GUK*). Эти домены известны своей ролью в упорядочении структуры белковых молекул и в поддержании целостности плазматических мембран [13].

Цингулин (англ.: *cingulin* — *CGN* от лат.: *cingere* — окружать, опоясывать) имеет молекулярную массу примерно 150 кДа и связывает ZO-протеины с белками цитоплазмы, в частности с миозином, обеспечивая тем самым связь плотных контактов с цитоскелетом [15].

*ТН6* — столь же крупный фосфопротеин (155 кДа) — отвечает за непроницаемость плотных контактов и участвует в поддержании их электрического сопротивления (англ.: *transendothelial electrical resistance* — *TER*). Когда содержание АТФ в зоне плотного контакта падает, *ТН6* отсоединяется от контакта и увеличивает проницаемость ГЭБ [13].

Ассоциированный с контактом спирально извитой белок (англ.: *junction-associated coiled-coil protein* — *JACOP*) участвует в организации комплекса с цитоскелетом [6].

## БЕЛКИ СЦЕПНЫХ КОНТАКТОВ

За отсутствием в русскоязычной литературе эквивалента английскому термину *adherens junctions* предложим свой вариант — «сцепные контакты». Эти контакты ближе, чем плотные, расположены к базальной мембране.

**Трансмембранные белки сцепных контактов.** Кадгеринины (англ.: *cadherins*, от *Ca*lcium-*D*ependent *a*dHesion — кальций-зависимая адгезия) широко представлены в сцепных контактах. Свободные концы кадгеринов двух соседних клеток взаимодействуют друг с другом в присутствии ионов  $Ca^{2+}$  [37]. Внутри эндотелиоцита кадгерин связан с катенином, и через него — с актином цитоскелета.

Тромбоцитарная молекула эндотелиальной клеточной адгезии-1 (англ.: *platelet endothelial cell adhesion molecule-1* — *PECAM-1*) имеет массу 13 кДа. *PECAM-1* считается иммуноглобулином, он вместе с катенином (см. ниже) участвует во взаимодействии лейкоцитов с клетками эндотелия мозговых капилляров [13].

**Периферические белки сцепных контактов.** Катенины (англ.: *catenins* от лат.: *catena* — цепь), а именно катенины  $\alpha$  и  $\beta$  (син.: плактоглобин — *plactoglobulin*),  $\gamma$  и *p120* (син.:  $\delta$ -*catenin*,  $\delta$ -катенин) [3] обеспечивают сцепление с цитоскелетом. Возможно,  $\alpha$ -катенин через  $\beta$ - и  $\gamma$ -катенины связывается с кадгерином, а тот соединяет весь комплекс с цитоскелетом [30].

Катенин *p120* связывается с кадгерином сосудистого эндотелия *VE*-кадгерином (англ.: *vascular endothelial cadherin* — *VE-cadherin*) [8].

## ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ БАРЬЕР

Барьерные функции выполняют не только структуры, но и активно действующие вещества. Например, катехоламины, циркулирующие с кровью, в случае прохождения в мозг могли бы существенно изменить его работу. Проникновение предупреждают присутствующие в зоне ГЭБ ферменты катехол-*O*-метилтрансфераза (англ.: *COMT*) и моноаминоксидаза (англ.: *MAO*), разрушающие катехоламины. В области барьера обнаружены и другие ферменты: тирозингидроксилаза (англ.: *tyrosine hydroxylase*), аминопептидаза (англ.: *aminopeptidase*), ариламидаза (англ.: *arylamidase*) и энкефалиназа (англ.: *enkephalinase*). В целом эту совокупность веществ именуют «ферментативным барьером» (англ.: *enzymatic barrier*) [14].

## ВЕЩЕСТВА, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ЦЕЛОСТНОСТЬ БАРЬЕРА

**Вещества, продуцируемые эндотелием.** Часть веществ, необходимых для поддержания целостности ГЭБ, продуцируется клетками эндотелия мозговых капилляров. К их числу относятся ферменты: аденилатциклаза (англ.: *adenylate cyclase*), фосфолипаза *C* (англ.: *phospholipase C*), тирозинкиназа (англ.: *tyrosine kinase*), протеинкиназа *C* (англ.: *protein kinase C* — *PKC*),  $Ca^{2+}$ -зависимая серинпротеинкиназа (англ.: *Ca^{2+}*-dependent serine protein kinase — *CASK*), семейство малых ГТФаз (англ.: *small GTPases*) и ассоциированная с мембраной гуанилаткиназа с обратной ориентацией доменов межбелкового взаимодействия (англ.: *membrane-associated guanylate kinase with inverted orientation of protein-protein interaction domains* — *MAGI-1*, *MAGI-2* и *MAGI-3*). Другая группа представлена белками-неферментами: *G*-белки (англ.: *G proteins*), регулятор передачи сигнала *G*-белками-5 (англ.: *regulator of G-protein signaling 5* — *RGS5*), множественный *PDZ*-белок-1 (англ.: *multi-PDZ-protein 1* — *MUPP1*), ассоциированный с *ZO-1* белок, связывающий нуклеиновые кислоты (англ.: *ZO-1-associated nucleic acid-binding protein* — *ZONAB*), кальмодулин (англ.: *calmodulin* — *CaM*) и разделительные дефектные белки (англ.: *partitioning defective proteins* — *PAR3*, *PAR6*). Третью группу составляют вторичные посредники: циклический аденозинмонофосфат — цАМФ (англ.: *cyclic adenosine monophosphate* — *cAMP*) и ионы  $Ca^{2+}$  [13, 32]. Все эти вещества необходимы для сохранения гематоэнцефалическим барьером своих изолирующих свойств, и механизмы действия некоторых заслуживают отдельного рассмотрения.

Часть клеток почечного эпителия соединена между собой плотными контактами. Тирозинкиназа участвует в восстановлении почечного барьера, нарушенного, например, недостатком аденозинтрифосфата АТФ [38]. В области плотных кон-

тактов присутствуют также необходимые для поддержания барьера протеинкиназы *PKCζ* и *PKCλ*, они вместе с другими белками вносят вклад в поляризацию барьера — разность потенциалов по две стороны барьера препятствует прохождению заряженных веществ сквозь барьер [24]. *PKCζ* помогает молекуле межклеточной адгезии-1 (англ.: *intercellular adhesion molecule 1 — ICAM — 1*), которая при необходимости облегчает лейкоцитам путь сквозь ГЭБ в мозг [17]. В поддержании упомянутой разницы потенциалов участвует также фосфолипаза C [3].

Для соединения концов молекул кадгеринов необходим высокий уровень внеклеточного  $Ca^{2+}$  [37].

В поддержании целостности ГЭБ участвуют синтезируемые клетками эндотелия мозговых капилляров адреномедуллин (англ.: *adrenomedullin — ADM*), ангиотензин (англ.: *angiotensin — AT*) и эндотелин (англ.: *endothelin — ET*) [26].

Клетки глии управляют дифференцировкой перицитов и эндотелиоцитов мозговых капилляров [33]. Дифференцировка астроцитов, в свою очередь, регулируется веществами, вырабатываемыми клетками эндотелия. В частности, эту функцию выполняет фактор подавления лейкемии (англ.: *leukemia inhibitory factor — LIF*) [29].

Вещества, поддерживающие целостность барьера, тем не менее не вызывают изменений в плотных контактах, которые можно было бы заметить при электронной микроскопии [21].

Протеогликан агрин (англ.: *agrin*), синтезируемый клетками глии, необходим для возникновения ГЭБ в растущем организме [27], и, кроме того, он участвует в дифференцировке эндотелиоцитов.

Астроциты синтезируют ангиотензиноген (англ.: *angiotensinogen — AGT*), фрагмент (октапептид) которого ангиотензин II (*ATII*), соединяясь с  $AT_1$ -рецепторами на мембранах клеток эндотелия усиливает их барьерные функции. Отсутствие гена *AGT* нарушает целостность ГЭБ. Воспаление подавляет синтез ангиотензиногена, и проницаемость барьера растет [42]. Экспрессия  $AT_2$ -рецепторов в астроцитах, наоборот, способствует повышению проницаемости ГЭБ [19].

Астроциты подавляют пролиферацию T-хелперов, если они проникают сквозь барьер в мозг [20].

Происходящие из мезодермы перициты покрывают примерно четверть наружной поверхности мозговых капилляров [13]. В этих клетках выражена экспрессия сократительных протеинов, следовательно, они участвуют в регуляции мозговых сосудов [36]. Перициты также поддерживают уровень трансэндотелиального электрического сопротивления (*TER*) и тем усиливают изолирующие свойства барьера. В период дифференцировки сосудов мозга перициты способствуют их созреванию [33]. Они стимулируют экспрессию окклюдина [22] и подавляют экспрессию тканевого активатора плазминогена (англ.: *tissue plasminogen activator — tPA*) [27].

Нейтрофильные лейкоциты крови также участвуют в регуляции проницаемости барьера [23].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. Пер. с англ. М.: Медицина; 1983.
2. Майзелис М.Я. Гемато-энцефалический барьер и его регуляция. М.: Медицина; 1973.
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. Росин Я.А. История учения о гемато-энцефалическом барьере и терминология. Физиология гисто-гематических барьеров. Серия «Руководство по физиологии». М.: Наука; 1977: 119–26.
5. Abbott N.J., Khan E.U., Rollinson C.M., Reichel A., Janigro D., Dombrowski S.M., et al. Drug resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 38–47.
6. Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(1): 41–53.
7. Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E., Yusof S.R., Begley D.J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010; 37(1): 13–25.
8. Anastasiadis P.Z., Reynolds A.B. The p120 catenin family: complex roles in adhesion, signaling and cancer. *J Cell Sci.* 2000; 113(Pt 8): 1319–34.
9. Anderson J.M., Van Itallie C.M. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1(2): a002584.
10. Aurrand-Lions M, Johnson-Leger C, Lamagna C, Ozaki H, Kita T, Imhof B.A. Junctional adhesion molecules and interendothelial junctions. *Cells Tissues Organs.* 2002; 172(3): 152–60.
11. Balda M.S., Flores-Maldonado C., Cerejido M., Matter K. Multiple domains of occludin are involved in the regulation of paracellular permeability. *J Cell Biochem.* 2000; 78(1): 85–96.
12. Begley D.J. Peptides and the blood-brain barrier: The status of our understanding. *Ann N Y Acad Sci.* 1994; 739: 89–100.
13. Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwińska K., Malecki A. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(5): 600–22.
14. Bodor N., Prokai L., Wu W.M., Farag H., Jonalagadda S., Kawamura M., et al. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. *Science.* 1992; 257(5077): 1698–700.
15. Cordenonsi M., D'Atri F., Hammar E., Parry D.A., Kendrick-Jones J., Shore D., et al. Cingulin contains globular and coiled-coil domains and interacts with ZO-1, ZO-2, ZO-3, and myosin. *J Cell Biol.* 1999; 147(7): 1569–82.
16. Dente C.J., Steffes C.P., Speyer C., Tyburski J.G. Pericytes augment the capillary barrier in in vitro cocultures. *J Surg Res.* 2001; 97(1): 85–91.
17. Dietrich J.B. The adhesion molecule ICAM-1 and its regulation in relation with the blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* 2002; 128(1-2): 58–68.
18. Donahue S. A relationship between fine structure and function of blood vessels in the central nervous system of rabbit fetuses. *Am J Anat.* 1964; 115: 17–26.

19. Füchtbauer L., Toft-Hansen H., Khoroshii R., Owens T. Expression of astrocytic type 2 angiotensin receptor in central nervous system inflammation correlates with blood-brain barrier breakdown. *J Mol Neurosci.* 2010; 42(1): 89–98.
20. Gimsa U., Øren A., Pandiyan P., Teichmann D., Bechmann I., Nitsch R., et al. Astrocytes protect the CNS: antigen-specific T helper cell responses are inhibited by astrocyte-induced upregulation of CTLA-4 (CD152). *J Mol Med.* 2004; 82(6): 364–72.
21. Hamm S., Dehouck B., Kraus J., Wolburg-Buchholz K., Wolburg H., Risau W., et al. Astrocyte mediated modulation of blood-brain barrier permeability does not correlate with a loss of tight junction proteins from the cellular contacts. *Cell Tissue Res.* 2004; 315(2): 157–66.
22. Hori S., Ohtsuki S., Hosoya K., Nakashima E., Terasaki T. A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *J Neurochem.* 2004; 89(2): 503–13.
23. Inglis V.I., Jones M.P., Tse A.D., Easton A.S. Neutrophils both reduce and increase permeability in a cell culture model of the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2004; 998(2): 218–29.
24. Izumi Y., Hirose T., Tamai Y., Hirai S., Nagashima Y., Fujimoto T., et al. An atypical PKC directly associates and colocalizes at the epithelial tight junction with ASIP, a mammalian homologue of *Caenorhabditis elegans* polarity protein PAR-3. *J Cell Biol.* 1998; 143(1): 95–106.
25. Kim J.A., Tran N.D., Li Z., Yang F., Zhou W., Fisher M.J. Brain endothelial hemostasis regulation by pericytes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006; 26(2): 209–17.
26. Kis B., Chen L., Ueta Y., Busija D.W. Autocrine peptide mediators of cerebral endothelial cells and their role in the regulation of blood-brain barrier. *Peptides.* 2006; 27(1): 211–22.
27. Kröger S., Schröder J.E. Agrin in the developing CNS: new roles for a synapse organizer. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 207–12.
28. Lampert P., Carpenter S. Electron microscopic studies on the vascular permeability and the mechanism of demyelination in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1965; 24: 11–24.
29. Mi H., Haeberle H., Barres B.A. Induction of astrocyte differentiation by endothelial cells. *J Neurosci.* 2001; 21(5): 1538–47.
30. Nieset J.E., Redfield A.R., Jin F., Knudsen K.A., Johnson K.R., Wheelock M.J. Characterization of the interactions of  $\alpha$ -catenin with  $\alpha$ -actinin and  $\beta$ -catenin/plakoglobin. *J Cell Sci.* 1997; 110(Pt 8): 1013–22.
31. Palmeri D., van Zante A., Huang C.C., Hemmerich S., Rosen S.D. Vascular endothelial junction-associated molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily, is localized to intercellular boundaries of endothelial cells. *J Biol Chem.* 2000; 275(25): 19139–45.
32. Petty M.A., Lo E.H. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog Neurobiol.* 2002; 68(5): 311–23.
33. Ramsauer M., Krause D., Dermietzel R. Angiogenesis of the blood-brain barrier in vitro and the function of cerebral pericytes. *FASEB J.* 2002; 16(10): 1274–6.
34. Reese T.S., Karnovsky M.J. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol.* 1967; 34(1): 207–17.
35. Stern L. Le liquide céphalorachidien au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr.* 1921; 11: 373–8.
36. Takata F., Dohgu S., Nishioku T., Takahashi H., Harada E., Makino I. et al. Adrenomedullin-induced relaxation of rat brain pericytes is related to the reduced phosphorylation of myosin light chain through the cAMP/PKA signaling pathway. *Neurosci Lett.* 2009; 449(1): 71–5.
37. Takeichi M. Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr Opin Cell Biol.* 1995; 7(5): 619–27.
38. Tsukamoto T., Nigam S.K. Role of tyrosine phosphorylation in the reassembly of occludin and other tight junction proteins. *Am J Physiol.* 1999; 276(5 Pt 2): F737–50.
39. Tsukita S., Furuse M., Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2(4): 285–93.
40. Vernikos-Danellis J. Effects of hormones on the central nervous system. In: Levine S. *Hormones and Behavior.* New York: Academic Press; 1972.
41. Vorbrodt A.W., Dobrogowska D.H. Molecular anatomy of intercellular junctions in brain endothelial and epithelial barriers: electron microscopist's view. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003; 42(3): 221–42.
42. Wosik K., Cayrol R., Dodelet-Devillers A., Berthelet F., Bernard M., Moumdjian R., et al. Angiotensin II controls occludin function and is required for blood brain barrier maintenance: relevance to multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2007; 27(34): 9032–42.
43. Zenker D., Begley D., Bratzke H., Rubsamen-Waigmann H., von Briesen H. Human blood-derived macrophages enhance barrier function of cultured primary bovine and human brain capillary endothelial cells. *J Physiol.* 2003; 551(Pt 3): 1023–32.

## REFERENCES

1. Bradbury M. The concept of a blood-brain barrier. New York: John Wiley & Sons, 1979.
2. Mayzelis M.Ya. Gemato-entsefalicheskiy bar'yer i yego regulyatsiya. [The blood-brain barrier and its regulation]. M.: Meditsina; 1973. (in Russian).
3. Maryanovich A.T. Obshchaya teoriya peptidnoy regulyatsii fiziologicheskikh funktsiy: Gematoentsefalicheskiy bar'yer i evolyutsiya svyazey mezhdru periferiyey i mozgom. [Foundations of Peptide Regulation of the Physiological Functions: Blood-Brain Barrier and Evolution of Viscera-to-Brain Communications]. SPb.: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2014. (in Russian).
4. Rosin YA.A. Istoriya ucheniya o gemato-entsefalicheskom bar'yere i terminologiya. Fiziologiya gisto-gematcheskikh bar'yerov. [History of the doctrine of the blood-brain barrier and terminology. The physiology of histo-hematological barriers]. Seriya «Rukovodstvo po fiziologii». M.: Nauka; 1977: 119–26. (in Russian).
5. Abbott N.J., Khan E.U., Rollinson C.M., Reichel A., Janigro D., Dombrowski S.M., et al. Drug resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 38–47.



6. Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(1): 41–53.
7. Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E., Yusof S.R., Begley D.J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010; 37(1): 13–25.
8. Anastasiadis P.Z., Reynolds A.B. The p120 catenin family: complex roles in adhesion, signaling and cancer. *J Cell Sci.* 2000; 113(Pt 8): 1319–34.
9. Anderson J.M., Van Itallie C.M. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1(2): a002584.
10. Aurrand-Lions M, Johnson-Leger C, Lamagna C, Ozaki H, Kita T, Imhof B.A. Junctional adhesion molecules and interendothelial junctions. *Cells Tissues Organs.* 2002; 172(3): 152–60.
11. Balda M.S., Flores-Maldonado C., Cerejido M., Matter K. Multiple domains of occludin are involved in the regulation of paracellular permeability. *J Cell Biochem.* 2000; 78(1): 85–96.
12. Begley D.J. Peptides and the blood-brain barrier: The status of our understanding. *Ann N Y Acad Sci.* 1994; 739: 89–100.
13. Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwińska K., Małeck A. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(5): 600–22.
14. Bodor N., Prokai L., Wu W.M., Farag H., Jonalagadda S., Kawamura M., et al. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. *Science.* 1992; 257(5077): 1698–700.
15. Cordenonsi M., D'Atri F., Hammar E., Parry D.A., Kendrick-Jones J., Shore D., et al. Cingulin contains globular and coiled-coil domains and interacts with ZO-1, ZO-2, ZO-3, and myosin. *J Cell Biol.* 1999; 147(7): 1569–82.
16. Dente C.J., Steffes C.P., Speyer C., Tyburski J.G. Pericytes augment the capillary barrier in in vitro cocultures. *J Surg Res.* 2001; 97(1): 85–91.
17. Dietrich J.B. The adhesion molecule ICAM-1 and its regulation in relation with the blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* 2002; 128(1-2): 58–68.
18. Donahue S. A relationship between fine structure and function of blood vessels in the central nervous system of rabbit fetuses. *Am J Anat.* 1964; 115: 17–26.
19. Führtbauer L., Toft-Hansen H., Khorooshi R., Owens T. Expression of astrocytic type 2 angiotensin receptor in central nervous system inflammation correlates with blood-brain barrier breakdown. *J Mol Neurosci.* 2010; 42(1): 89–98.
20. Gimsa U., Øren A., Pandiyan P., Teichmann D., Bechmann I., Nitsch R., et al. Astrocytes protect the CNS: antigen-specific T helper cell responses are inhibited by astrocyte-induced upregulation of CTLA-4 (CD152). *J Mol Med.* 2004; 82(6): 364–72.
21. Hamm S., Dehouck B., Kraus J., Wolburg-Buchholz K., Wolburg H., Risau W., et al. Astrocyte mediated modulation of blood-brain barrier permeability does not correlate with a loss of tight junction proteins from the cellular contacts. *Cell Tissue Res.* 2004; 315(2): 157–66.
22. Hori S., Ohtsuki S., Hosoya K., Nakashima E., Terasaki T. A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *J Neurochem.* 2004; 89(2): 503–13.
23. Inglis V.I., Jones M.P., Tse A.D., Easton A.S. Neutrophils both reduce and increase permeability in a cell culture model of the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2004; 998(2): 218–29.
24. Izumi Y., Hirose T., Tamai Y., Hirai S., Nagashima Y., Fujimoto T., et al. An atypical PKC directly associates and colocalizes at the epithelial tight junction with ASIP, a mammalian homologue of *Caenorhabditis elegans* polarity protein PAR-3. *J Cell Biol.* 1998; 143(1): 95–106.
25. Kim J.A., Tran N.D., Li Z., Yang F., Zhou W., Fisher M.J. Brain endothelial hemostasis regulation by pericytes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006; 26(2): 209–17.
26. Kis B., Chen L., Ueta Y., Busija D.W. Autocrine peptide mediators of cerebral endothelial cells and their role in the regulation of blood-brain barrier. *Peptides.* 2006; 27(1): 211–22.
27. Kröger S., Schröder J.E. Agrin in the developing CNS: new roles for a synapse organizer. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 207–12.
28. Lampert P., Carpenter S. Electron microscopic studies on the vascular permeability and the mechanism of demyelination in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1965; 24: 11–24.
29. Mi H., Haeberle H., Barres B.A. Induction of astrocyte differentiation by endothelial cells. *J Neurosci.* 2001; 21(5): 1538–47.
30. Nieset J.E., Redfield A.R., Jin F., Knudsen K.A., Johnson K.R., Wheelock M.J. Characterization of the interactions of  $\alpha$ -catenin with  $\alpha$ -actinin and  $\beta$ -catenin/plakoglobin. *J Cell Sci.* 1997; 110(Pt 8): 1013–22.
31. Palmeri D., van Zante A., Huang C.C., Hemmerich S., Rosen S.D. Vascular endothelial junction-associated molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily, is localized to intercellular boundaries of endothelial cells. *J Biol Chem.* 2000; 275(25): 19139–45.
32. Petty M.A., Lo E.H. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog Neurobiol.* 2002; 68(5): 311–23.
33. Ramsauer M., Krause D., Dermietzel R. Angiogenesis of the blood-brain barrier in vitro and the function of cerebral pericytes. *FASEB J.* 2002; 16(10): 1274–6.
34. Reese T.S., Karnovsky M.J. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol.* 1967; 34(1): 207–17.
35. Stern L. Le liquide céphalorachidien au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal. *Schweiz Arch Neurol Psychiat.* 1921; 11: 373–8.
36. Takata F., Dohgu S., Nishioku T., Takahashi H., Harada E., Makino I. et al. Adrenomedullin-induced relaxation of rat brain pericytes is related to the reduced phosphorylation of myosin light chain through the cAMP/PKA signaling pathway. *Neurosci Lett.* 2009; 449(1): 71–5.
37. Takeichi M. Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr Opin Cell Biol.* 1995; 7(5): 619–27.

38. Tsukamoto T., Nigam S.K. Role of tyrosine phosphorylation in the reassembly of occludin and other tight junction proteins. *Am J Physiol.* 1999; 276(5 Pt 2): F737–50.
39. Tsukita S., Furuse M., Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2(4): 285–93.
40. Vernikos-Danellis J. Effects of hormones on the central nervous system. In: Levine S. *Hormones and Behavior*. New York: Academic Press; 1972.
41. Vorbrodt A.W., Dobrogowska D.H. Molecular anatomy of intercellular junctions in brain endothelial and epithelial barriers: electron microscopist's view. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003; 42(3): 221–42.
42. Wosik K., Cayrol R., Dodelet-Devillers A., Berthelet F., Bernard M., Mouldjian R., et al. Angiotensin II controls occludin function and is required for blood brain barrier maintenance: relevance to multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2007; 27(34): 9032–42.
43. Zenker D., Begley D., Bratzke H., Rubsamen-Waigmann H., von Briesen H. Human blood-derived macrophages enhance barrier function of cultured primary bovine and human brain capillary endothelial cells. *J Physiol.* 2003; 551(Pt 3): 1023–32.

## КОГНИТИВНЫЕ ДИСФУНКЦИИ У ОРТОПЕДИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

© Сергей Викторович Соколов<sup>1</sup>, Дмитрий Владиславович Заболотский<sup>2</sup>

<sup>1</sup> СПбГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн». 193079, Санкт-Петербург; ул. Народная, д. 21/2;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

**Контактная информация:** Соколов Сергей Викторович — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации.  
E-mail: medical-waste@rambler.ru

**Резюме.** Обзор посвящен когнитивным расстройствам в послеоперационном периоде у пациентов отделений травматологии и ортопедии. Рассматриваются эпидемиология, причины, патогенез и возможные способы профилактики развития послеоперационного делирия как у пожилых пациентов, так и в педиатрической практике. Предлагается применение длительно действующих опиатов в качестве компонента продленной эпидуральной анальгезии и тщательный контроль системной гемодинамики.

**Ключевые слова:** когнитивные расстройства, послеоперационный делирий, регионарное обезболивание, морфин.

## COGNITIVE DYSFUNCTIONS IN ORTHOPEDIC PATIENTS

© Sergey V. Sokolov<sup>1</sup>, Dmitry V. Zabolotsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SPbGPU "Hospital for veterans of wars". 193079, Saint Petersburg, Narodnaya street, D. 21/2;

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact Information:** Sokolov Sergey Viktorovich — anesthesiologist-resuscitator of the Department of anesthesiology and resuscitation. E-mail: medical-waste@rambler.ru

**Summary.** The review is devoted to cognitive disorders in the postoperative period in patients of the departments of traumatology and orthopedics. The epidemiology, causes, pathogenesis and possible ways to prevent the development of postoperative delirium are considered both in elderly patients and in pediatric practice. The use of long-acting opiates as a component of prolonged epidural analgesia and close monitoring of systemic hemodynamics is suggested.

**Keywords:** cognitive disorders, postoperative delirium, regional anesthesia, morphine.

По данным Всемирной организации здравоохранения количество ортопедических операций на крупных суставах у людей пожилого и старческого возраста имеет неуклонную тенденцию к ежегодному росту [2]. Одновременно с увеличением числа операций на опорно-двигательном аппарате у взрослых растет число ортопедической патологии детского возраста и, как следствие, рост оперативной активности в области детской травматологии и ортопедии [4]. Неадекватное обезболивание оказывает существенное влияние на увеличение частоты послеоперационных осложнений, в том числе послеоперационных психозов, рост материальных затрат клиники и снижение выживаемости пациентов [3]. Частота развития послеоперационного делирия в ОПИТ сегодня встречается у 20–80% больных [15]. В ортопедо-травматологической практике делирий развивается после эндопротезирования коленного сустава в 13% случаев, тазобедренного

сустава — в 26%, после двустороннего эндопротезирования коленного сустава — в 41%, при оперативных вмешательствах по поводу перелома шейки бедра — в 26–61% случаев [10]. В результате ретроспективного анализа более трех тысяч историй болезней пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, установлено, что когнитивные нарушения в послеоперационном периоде развились у 12,6% пациентов. Послеоперационный делирий регистрировался у 53,9% пациентов, имевших когнитивные дисфункции до операции и у 7,9% пациентов, у которых исходных когнитивных нарушений во время предоперационного тестирования выявлено не было. Делирий чаще возникал после оперативного лечения перелома проксимального отдела бедренной кости (24,3%), чем у больных, оперированных в связи с коксартрозом (11,7%) [1]. Среди факторов риска развития послеоперационного делирия выделяют разрегулиро-

ванную гипергликемию, исходное наличие когнитивной дисфункции, сопутствующую соматическую патологию, возраст пациентов [9]. Кроме того, на развитие послеоперационного делирия влияет низкий социальный статус пациентов [12]. Существуют работы, демонстрирующие влияние как высоких, так и низких значений среднего артериального давления интраоперационно на риск развития когнитивных дисфункций в раннем послеоперационном периоде [14]. Выраженный болевой синдром в раннем послеоперационном периоде и обоснованное назначение широкого спектра фармакологических средств также являются факторами риска развития делирия [1].

Наибольшая частота развития когнитивных дисфункций характерна для возрастных пациентов, однако делирий может возникнуть в любом возрасте, в том числе у детей, у которых делирий развивается в возрастной группе от 4–5 лет. Речь идет о так называемом детском неотложном делирии, развивающемся в период постнаркотического пробуждения [11]. Также выявлена генетическая предрасположенность к развитию послеоперационного делирия, не зависящая от возраста пациента и его соматического статуса [8].

Основными звеньями биохимических процессов развития когнитивных дисфункций принято считать следующие: в результате нарушения синтеза, выделения и инактивации нейротрансмиттеров, в частности повышения уровня дофамина и снижения уровня ацетилхолина, увеличивается возбудимость нейронов коры головного мозга, что приводит к развитию делирия. В настоящее время значимая роль таких нейромедиаторов, как ГАМК, эндорфины, глутамат и гистамин, не доказана. Триптофан, являясь аминокислотой, которая активно транспортируется через гематоэнцефалический барьер, в результате метаболических превращений трансформируется в серотонин и мелатонин. Пониженная концентрация триптофана и, как результат, серотонина и мелатонина, способствует развитию делирия гиперактивного типа. Высокий уровень триптофана и, соответственно, серотонина и мелатонина, способствует развитию гипоактивного типа делирия. Обусловлены ли эти эффекты непосредственно серотонином и мелатонином или же они являются проявлением нейротоксического эффекта промежуточных метаболитов триптофана в настоящее время не установлено. Фенилаланин проникает через гематоэнцефалический барьер также, как и триптофан, являясь его антагонистом. Высокое содержание фенилаланина в ткани головного мозга приводит к снижению концентраций серотонина и мелатонина. В цитоплазме нейрона фенилаланин трансформируется в L-тирозин, который гидроксилируется тирозингидроксилазой с образованием L-ДОФА, который является предшественником дофамина, норадреналина и адреналина. Принято считать, что высокий уровень фенилаланина в ткани головного мозга обуславливает развитие делирия. Окончательного ответа на вопрос, связано ли развитие делирия с повышением уровня норадреналина и дофамина, снижением серотонина и мелатонина или является реализацией обоих механизмов,

на сегодняшний день нет. Выброс значительного количества цитокинов (IL1, IL2, TNF) у пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, приводит к увеличению свертываемости крови с образованием микроэмболов, которые, попадая в церебральные сосуды, значительно снижают мозговой кровоток, что способствует развитию послеоперационного делирия. Кроме того, установлена связь между пониженным уровнем ацетилхолина и развитием послеоперационных когнитивных расстройств [13]. Последние несколько лет доказана роль регионарной анестезии в снижении стрессорного ответа на операционную травму, что способствует сохранению баланса нейромедиаторов центральной нервной системы, а с появлением современной визуализирующей аппаратуры этот метод приобретает широкое распространение [7]. Перспективной методикой улучшения качества послеоперационного обезболивания может являться применение раствора морфина в качестве компонента регионарной анальгезии. Опубликованы работы по применению раствора морфина для эпидуральной послеоперационной анальгезии таких тяжелых операций, как ампутация верхней конечности по поводу остеосаркомы плеча у детей и эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей у взрослых [5, 6].

Таким образом, по данным имеющихся литературных публикаций, проблема развития когнитивных расстройств в раннем послеоперационном периоде актуальна, имеет многофакторную этиологию и на настоящий момент универсального решения этой проблемы не найдено. Мы не можем повлиять на исходный когнитивный и социальный статус пациентов, это задачи иных государственных структур. Однако, учитывая доказанную зависимость частоты развития послеоперационного делирия от выраженности болевого синдрома и интраоперационных гемодинамических нарушений, следует обращать внимание на мониторинг и тщательную коррекцию интраоперационной гемодинамики, а также по показаниям расширять применение методов регионарного обезболивания, в том числе с применением длительно действующих опиатов, таких, как морфин в составе продленной эпидуральной анальгезии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корячкин В.А. Послеоперационный делирий: факторы риска и профилактика в ортопедо-травматологической практике. Травматология и ортопедия России. 2013; 68 (2).
2. Корячкин В.А., Заболотский Д.В., Кузьмин В.В., Анисимов О.Г., Ежовская А.А., Загреков В.И. Анестезиологическое обеспечение переломов проксимального отдела бедренной кости у пожилых и престарелых пациентов, клинические рекомендации. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2017; 11 (2): 133–142.
3. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015; 9 (2): 29–39.

4. Садовой М.А., Садовая Т.Н., Цыцорина И.А. Организация оказания специализированной ортопедической помощи детям с деформациями позвоночника. *Хирургия позвоночника*. 2011; (3): 99-105.
5. Салтанов А.И., Матинян Н.В., Буйденко Ю.В., Летягин И.А. Эпидуральная анестезия морфином при межлопаточно-грудной ампутации верхней конечности по поводу остеосаркомы у детей (клинические наблюдения); *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2011; (1).
6. Соколов С.В., Заболотский Д.В., Корячкин В.А. Профилактика послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возраста в ортопедической практике. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*; 2018; 12 (1).
7. Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мамедов А.Д., Страшнов А.В., Корячкин В.А.. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий. СПб; ЭЛБИ-СПб; 2015; 160 с.
8. Abelha F. J., Fernandes V., Botelho M. et al. Apolipoprotein E e4 allele does not increase the risk of early postoperative delirium after major surgery. *Journal of Anesthesia*. 2012.
9. Ansaloni L., Catena F., Chattat R. et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *British Journal of Surgery*. 2010; (97): 273–280.
10. Contín A.M., Perez-Jara J., Alonso-Contín A., Enguix A., Ramos F. Postoperative delirium after elective orthopedic surgery. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005; 20 (6): 507–607.
11. Costi D., Cyna A. M., Ahmed S. et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database of systematic review*; 2014; 12 (9).
12. Do T.-D., Lemogne C., Journois D. et al. Low social support is associated with an increased risk of postoperative delirium. *Journal of Clinical Anesthesiology*. 2012; (24): 126–132.
13. Figueroa-Ramos M., Arroyo-Novoa C., Lee K., Padilla G., Puntillo K. Sleep and delirium in ICU patients: A review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Medicine*. 2009; (35):781-795.
14. Hirsch J., DePalma G., Tsai T.T., Sands L.P., Leung J.M., Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesiology*. 2015; 115 (3): 418-426.
15. Neto A.S., Nassar A.P., Cardoso S.O. Manetta J.A., Pereira V.G., Espósito D.C. Delirium screening in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2012; 40 (6): 1946–51.
3. Ovechkin A.M. Posleoperacionnaja bol': sostojanie problemy i sovremennye tendencii posleoperacionnogo obezbolivaniya. [Postoperative pain: state of the problem and current trends in postoperative pain management]. *Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj boli*. 2015; 9 (2): 29–39. (in Russian).
4. Sadovoj M.A., Sadovaja T.N., Cyacorina I.A. Organizacija okazaniya specializirovannoj ortopedicheskoj pomoshhi detjam s deformacijami pozvonocznika. [Organization of specialized orthopedic care for children with spinal deformities]. *Hirurgija pozvonocznika*. 2011; (3): 99-105. (in Russian).
5. Saltanov A.I., Matinjan N.V., Bujdenok Ju.V., Letjagin I.A. Epidural'naja anestezija morfinom pri mezhlopatочно-grudnoj amputacii verhnej konechnosti po povodu osteosarkomy u detej (klinicheskie nabljudenija). [Epidural anesthesia with morphine in the interscapular-thoracic amputation of the upper limb for osteosarcoma in children (clinical observations)]. *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anestezologii i reanimatologii*. 2011; (1). (in Russian).
6. Sokolov S.V., Zabolotskij D.V., Korjachkin V.A. Profilaktika posleoperacionnogo delirija u bol'nyh pozhlilogo i starcheskogo vozrasta v ortopedicheskoj praktike. [Prevention of postoperative delirium in elderly patients in orthopedic practice]. *Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj boli*; 2018; 12 (1). (in Russian).
7. Strashnov V.I., Zabrodin O.N., Mamedov A.D., Strashnov A.V., Korjachkin V.A.. Preduprezhdenie intraoperacionnogo stressa i ego posledstvij. [Prevention of intraoperative stress and its consequences]. SPb; ELBI-SPb; 2015; 160 с. (in Russian).
8. Abelha F. J., Fernandes V., Botelho M. et al. Apolipoprotein E e4 allele does not increase the risk of early postoperative delirium after major surgery. *Journal of Anesthesia*. 2012.
9. Ansaloni L., Catena F., Chattat R. et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *British Journal of Surgery*. 2010; (97): 273–280.
10. Contín A.M., Perez-Jara J., Alonso-Contín A., Enguix A., Ramos F. Postoperative delirium after elective orthopedic surgery. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005; 20 (6): 507–607.
11. Costi D., Cyna A. M., Ahmed S. et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database of systematic review*; 2014; 12 (9).
12. Do T.-D., Lemogne C., Journois D. et al. Low social support is associated with an increased risk of postoperative delirium. *Journal of Clinical Anesthesiology*. 2012; (24): 126–132.
13. Figueroa-Ramos M., Arroyo-Novoa C., Lee K., Padilla G., Puntillo K. Sleep and delirium in ICU patients: A review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Medicine*. 2009; (35):781-795.
14. Hirsch J., DePalma G., Tsai T.T., Sands L.P., Leung J.M., Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesiology*. 2015; 115 (3): 418-426.
15. Neto A.S., Nassar A.P., Cardoso S.O. Manetta J.A., Pereira V.G., Espósito D.C. Delirium screening in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2012; 40 (6): 1946–51.

## REFERENCES

1. Korjachkin V.A. Posleoperacionnyj delirij: faktory riska i profilaktika v ortopedo-travmatologicheskoj praktike. [Postoperative delirium: risk factors and prevention in orthopedic and traumatological practice]. *Travmatologija i ortopedija Rossii*. 2013; 68 (2). (in Russian).
2. Korjachkin V.A., Zabolotskij D.V., Kuz'min V.V., Anisimov O.G., Ezhevskaja A.A., Zagrekov V.I. Anestezilogicheskoe obespechenie perelomov proksimal'nogo otdela bedrennoj kosti u pozhlilyh i prestarelyh pacientov, klinicheskie rekomendacii. [Anesthetic management of proximal femur fractures in elderly and elderly patients, clinical recommendations]. *Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj boli*. 2017; 11 (2): 133–142. (in Russian).
3. Ovechkin A.M. Posleoperacionnaja bol': sostojanie problemy i sovremennye tendencii posleoperacionnogo obezbolivaniya. [Postoperative pain: state of the problem and current trends in postoperative pain management]. *Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj boli*. 2015; 9 (2): 29–39. (in Russian).
4. Sadovoj M.A., Sadovaja T.N., Cyacorina I.A. Organizacija okazaniya specializirovannoj ortopedicheskoj pomoshhi detjam s deformacijami pozvonocznika. [Organization of specialized orthopedic care for children with spinal deformities]. *Hirurgija pozvonocznika*. 2011; (3): 99-105. (in Russian).
5. Saltanov A.I., Matinjan N.V., Bujdenok Ju.V., Letjagin I.A. Epidural'naja anestezija morfinom pri mezhlopatочно-grudnoj amputacii verhnej konechnosti po povodu osteosarkomy u detej (klinicheskie nabljudenija). [Epidural anesthesia with morphine in the interscapular-thoracic amputation of the upper limb for osteosarcoma in children (clinical observations)]. *Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anestezologii i reanimatologii*. 2011; (1). (in Russian).
6. Sokolov S.V., Zabolotskij D.V., Korjachkin V.A. Profilaktika posleoperacionnogo delirija u bol'nyh pozhlilogo i starcheskogo vozrasta v ortopedicheskoj praktike. [Prevention of postoperative delirium in elderly patients in orthopedic practice]. *Regionarnaja anestezija i lechenie ostroj boli*; 2018; 12 (1). (in Russian).
7. Strashnov V.I., Zabrodin O.N., Mamedov A.D., Strashnov A.V., Korjachkin V.A.. Preduprezhdenie intraoperacionnogo stressa i ego posledstvij. [Prevention of intraoperative stress and its consequences]. SPb; ELBI-SPb; 2015; 160 с. (in Russian).
8. Abelha F. J., Fernandes V., Botelho M. et al. Apolipoprotein E e4 allele does not increase the risk of early postoperative delirium after major surgery. *Journal of Anesthesia*. 2012.
9. Ansaloni L., Catena F., Chattat R. et al. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *British Journal of Surgery*. 2010; (97): 273–280.
10. Contín A.M., Perez-Jara J., Alonso-Contín A., Enguix A., Ramos F. Postoperative delirium after elective orthopedic surgery. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005; 20 (6): 507–607.
11. Costi D., Cyna A. M., Ahmed S. et al. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database of systematic review*; 2014; 12 (9).
12. Do T.-D., Lemogne C., Journois D. et al. Low social support is associated with an increased risk of postoperative delirium. *Journal of Clinical Anesthesiology*. 2012; (24): 126–132.
13. Figueroa-Ramos M., Arroyo-Novoa C., Lee K., Padilla G., Puntillo K. Sleep and delirium in ICU patients: A review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Medicine*. 2009; (35):781-795.
14. Hirsch J., DePalma G., Tsai T.T., Sands L.P., Leung J.M., Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesiology*. 2015; 115 (3): 418-426.
15. Neto A.S., Nassar A.P., Cardoso S.O. Manetta J.A., Pereira V.G., Espósito D.C. Delirium screening in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*. 2012; 40 (6): 1946–51.

## 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 разделе «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 «Педиатр» осуществляется только через он-лайн форму с сайта СПбГПМУ: <http://grma.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 он-лайн.

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 Заключения (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 он-лайн предварительно сканируется или фотографируется. Образец ЭЗ можно запросить по адресу: [scrcenter@mail.ru](mailto:scrcenter@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](mailto: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](mailto: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

**1. 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!

Ориентировочный размер статьи, включая указатель литературы, таблицы и резюме, — 10–12 стр. текста через полтора интервала или 20–25 тысяч знаков с пробелами. Рекомендуемый размер обзора — 18–20 страниц «машинописного» 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

- название статьи (русское и английское);
- ФИО авторов на русском и английском языке;
- текст статьи, включая таблицы и рисунки 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)2); просьба учитывать, что в печатной версии журнала рисунки будут воспроизводиться в черно-белом варианте.
- список литературы обязательно в алфавитном порядке (сперва все отечественные потом иностранные авторы (см.

пункт 5) с дополнительным транслитерированным списком (методика транслитерации описана подробно ниже).

**2. 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».

**3. 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.

**4.** 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].»)

#### 5. Литература (References)

Учитывая требования международных систем цитирования, список литературы приводится не только в обычном виде, но также и дополнительно в транслитерированном (см. п. 5.9. Транслитерация).

В статье приводятся ссылки на все упоминаемые в тексте источники.

Фамилии и инициалы авторов в приставном 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:**

#### 5.1. 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.

#### 5.2. 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](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).

#### 5.3. 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.

Айламазан Э. К., Новиков Б. Н., Зайнулина М.С., Палинка Г. К., Рябцева И. Т., Тарасова М. А. Акушерство: учебник. 6 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. N Y: Mosby; 1998

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

#### 5.4. 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.

#### 5.5. 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.

5.6. Тезисы докладов, материалы научных конференций  
Бабий А.И., Левашов М.М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: 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.

#### 5.7. Авторефераты:

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

#### 5.8. Прочее

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

#### 5.9. Транслитерация

Список литературы подается в двух вариантах: первый на языке оригинала (русскоязычные 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 nakhozhdeniya 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 vnutritrobnoy 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 reaktsii 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](http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576) (accessed 02.07.2012). (in Russian).

## 6. Пример списка литературы, включающего транслитерированный 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/0b136b567d25d4be1dfa26a8b39ec2b9.pdf> (дата обращения 18.09.2014).
  2. Николаева И.А., Максимова Н.Р., Николаева Т.Я., Пузырев В.П. Делеционный полиморфизм гена рецептора хемокина 5 и риск развития рассеянного склероза в Якутии. Якутский медицинский журнал. 2007; 2 (18): 10–12.
  3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M.K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunosystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.
  4. Hinks A., Martin P., 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.
  5. ...
  6. ...
- 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. Nikolaeva I.A., Maksimova N.R., Nikolaeva T.Ya., Puzyrev V.P. Deletсионny polimorfizm gena retseptora khemokina 5 i risk razvitiya rasseyannogo skleroza v Yakutii [Deletion polymorphism in the gene for the receptor of the chemokine 5 and the risk of developing multiple sclerosis in Yakutia]. Yakutskiy meditsinskiy zhurnal. 2007; 2 (18): 10–12. (in Russian).
3. Ghorban K., Dadmanesh M., Hassanshahi G., Momeni M., Zare-Bidaki M., Arababadi M. K., Kennedy D. Is the CCR5 Δ 32 mutation associated with immunosystem-related diseases? Inflammation. 2013; 36 (3): 633–42.

4. Hinks A., Martin P., 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.
  5. ...
  6. ...
  - Etc.
  7. Еще раз напоминаем, что рисунки, схемы, фотографии и прочих иллюстративный материал в печатной версии журнала будет выполнен в черно-белом варианте.
- 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.

**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) Редакции передается 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 соглаше-

#### ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

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 с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора по запросу.

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2  
e-mail: lt2007@inbox.ru. Сайт журнала: [http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian\\_Biomedical\\_Research](http://www.gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Russian_Biomedical_Research)

