

Rabinovich S.A. Anatomical-topographic and instrumental aspects of local anesthesia in odontology / S.A. Rabinovich, Ju.L. Vasiliev. – M.: Cheboksary, 2011. – 141 p.

22. Робустова Т.Г. Хирургическая стоматология : учебник / Т.Г. Робустова. – 3 изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – 504 с.

Robustova T.G. Surgical odontology: text book. – M.: Medicina, 2003. – 504 p.

23. Сохов С.Т. Эффективность альтернативных способов проводникового обезболивания на нижней челюсти / С.Т. Сохов, С.А. Рабинович // Образование, наука и практика в стоматологии по объединенной тематике «Обезболивание в стоматологии»: сб. тр. 6-й Всерос. науч.-практ. конф. / под ред. О.О. Янушевича, И.Ю. Лебеденко, С.А. Рабиновича. – СПб: Человек, 2009. – С.97-99.

Sohov S.T. Effectiveness of the alternate ways of a conduction anesthesia of mandible / S.T. Sohov, S.A. Rabinovich // Education, science and practice in odontology "Anesthesia in odontology". – SPb.: Chelovek, 2009. – P. 97-99.

24. Старобинский И.М. Местное обезболивание // Руководство по хирургической стоматологии / И.М. Старобинский; под ред. А. И. Евдокимова. – М.: Медицина, 1972. – С.41-72.

Starobinsky I.M. A local anesthesia / I.M. Starobinsky // Management on surgical odontology. – M.: Medicina, 1972. – P.41-72.

25. Столяренко П.Ю. Современные ишприцы и инъекционные системы в стоматологии / П.Ю. Столяренко // Стоматолог-практик. – 2014. – №3. – С.40-44.

Stolyarenko P.Ju. Modern syringes and injection systems in odontology / P.Ju. Stolyarenko // Dental expert. – 2014. – №3. – P.40-44.

26. Ушницкий И.Д. Стоматологические заболевания и их профилактика у жителей Севера / И.Д. Ушницкий, В.П. Зеновский, Т. В. Вилова. – М.: Наука, 2008. – 172 с.

Ushnitsky I.D. Dental diseases and their prophylaxis among inhabitants of the North / I. D. Ushnitsky, V.P. Zenovsky, T.V. Vilova. – M.: Science, 2008. – 172 p.

27. Akinosi J.O. A new approach to the mandibular nerve block / J.O. Akinosi // Br.J. Oral Surg. – 1977. – Vol.15. – P.83.

28. Brignardello-Petersen R. Uncertainty about the relative effects of upright versus supine positions for inferior alveolar nerve block / R. Brignardello-Petersen // J. Am. Dent. Assoc. – 2018. – Vol.149. – №5. – P.83-84.

29. Gow-Gates G. A. E. Mandibular conduction anesthesia a new technique using extraoral landmarks / G. A. E. Gow-Gates // Oral Surg. – 1973. – Vol.36, №3. – P.321-328.

30. Malamed S.F. Handbook of Local Anesthesia / S.F. Malamed. – 5th ed. – St. Louis: CV Mosby, 2004. – 400 p.

31. Malamed S.F. Modern dental pain control / S.F. Malamed // Dent. Today. – 2008. – Vol.27. – №11. – P.72-76.

32. Petrosky M. The Integration of Social Work into a Postgraduate Dental Training Program a Fifteen-Year Perspective / M. Petrosky, L. A. Colaruotolo, R. J. Billings [et al.] // J. Dent. Educ. – 2009. – Vol.73, № 6. – P.656–664.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.30

УДК 616.831

В.Л. Осаковский, Т.М. Сивцева

ВИЛЮЙСКИЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ КАК ПЕРВИЧНО-ХРОНИЧЕСКАЯ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Изложена новая концепция понимания природы виллюйского энцефаломиелита – уникального заболевания этноса саха, как первично-хронической нейродегенеративной патологии, основанная на анализе участия в развитии заболевания членов суперсемейства TNF: лигандов sTRAIL, sTNFα и sCD40L, ключевых игроков важных биологических процессов, включая поддержание гомеостаза клеток ткани с помощью механизмов иммунитета. При первично-хроническом дегенеративном процессе, протекающем чаще всего в субклинической форме, выпадение нейронов, по-видимому, индуцируется с участием лиганда sTRAIL. Другой лиганд sTNFα является участником воспалительного эпизода и фактором индукции некроза нейрона в условиях стресса с развитием воспаления (энцефалита). Повышенное содержание sCD40L, выявленное в плазме крови больных, может выступать как фактор развития микрососудистой патологии, причиной хронической гипоксии, индуцирующей и поддерживающей хронические процессы атрофии ткани головного мозга.

Ключевые слова: виллюйский энцефаломиелит, бохоорор, нейродегенерация, суперсемейство TNF, sTRAIL, sTNFα, sCD40L.

The paper presents a new concept of the nature of Viliuisk encephalomyelitis – the unique disease of the Sakha ethnic group as primary chronic neurodegenerative disorder. It is based on an analysis of the participation of TNF superfamily members in the pathogenesis of the disease. The ligands and receptors of TNF superfamily are key players of important biological processes, including the maintenance of tissue cell homeostasis using immunity mechanisms. It is suggested that sTRAIL ligand induce the loss of neurons in the cases of a primary chronic degenerative process. The sTNFα ligand is associated with an inflammatory complication of this disease under conditions of stress and perhaps participates in the neuronal necrosis in the acute stage. Elevated levels of sCD40L, detected in the plasma of patients, may act as a factor of the development of microvascular pathology, the cause of chronic hypoxia, inducing and supporting chronic processes of brain tissue atrophy.

Keywords: Viliuisk encephalomyelitis, Bokhooror, neurodegeneration, TNF superfamily, sTRAIL, sTNFα, sCD40L.

Введение. «Бохоорор» (в переводе с якутского – скованность) – народное название редкого первично-хронического дегенеративного заболевания центральной нервной системы человека, наблюдаемого среди представителей якутского населения на территории Якутии и известного меди-

цинской науке более 80 лет. В народном названии болезни (бохоорор), заложены основные клинические черты заболевания: трудности в инициации движения, эмоциональная неподвижность, потеря социально-значимых черт отношений в сочетании с проблемами репродуктивной памяти. Фенотипические проявления этой болезни связаны с парезом мышц гортанной области и нарушением двигательных функций, обусловленных поражением пирамидной, экстрапирамидной проводящих путей и мозжечка. Заболевание известно своей эндемичностью,

имеет спорадический характер начала болезни. Групповых случаев заболевания не наблюдается, зато прослеживаются родовые связи [9, 14, 17].

Отличительной чертой, этиологически сближающей болезнь с группой спонгиозных нейродегенераций, является атрофия тканей и отечные явления (спонгиоз) мозга. Атрофия (у 83 % больных) и значительное снижение массы мозга коррелируют с длительностью болезни [1, 8]. Патоморфологические находки указывают на диффузное выпадение нейронов, преимущественно коры головного мозга, мозжеч-

ка и верхних отделов спинного мозга. С другой стороны, у больного при воздействии провоцирующих факторов (сильное переохлаждение, чрезмерные физические и психологические нагрузки) возможен воспалительный эпизод (около 30% больных испытали острый энцефалит), клинически сходный с нейроинфекционными заболеваниями. Именно клиника этого воспалительного эпизода, уникального по своей природе, дала название болезни - виллоульский энцефаломиелит (ВЭ), она подробно изучена и описана П.А. Петровым, А.П. Шаповалом, Л.Г. Гольдфарбом, Р.С. Тазловой и А.И. Владимирцевым [2, 3, 6, 7, 9]. В патоморфологической картине у этих больных на фоне потери нейронов добавляются рассеянные очажки некрозов в паренхиме мозга с воспалительной реакцией в виде инфильтрата в фиброзной оболочке мелких сосудов [33]. Инфекционная природа этого воспаления, несмотря на многолетние попытки, так и не получила своего подтверждения, что наталкивает на мысль о его асептической природе, связанной с врожденной патологией иммунной системы у больных.

Характерной особенностью клиники острой формы ВЭ является потенциальная возможность самоограничения воспалительного процесса (указывает на контролируемый процесс) и перехода в хроническую дегенеративную форму. В последние годы с улучшением социально-бытовых условий воспалительные эпизоды у больных постепенно исчезают, и больше распространена первично хроническая форма заболевания, которая развивается постепенно с возрастом и имеет характер нейродегенеративного заболевания головного и спинного мозга с клиникой, диагностируемой как «бохоорор». Особенностью хронической формы этого заболевания является иммунносупрессия (иммунная толерантность) патогенного мозга. Больные показывают выраженное и устойчивое подавление иммунной системы [3, 4].

Причины и механизмы процессов атрофии ткани мозга, а также индукции контролируемого воспалительного процесса (энцефалита) являются ключевыми вопросами, решение которых позволит раскрыть патогенез заболевания и приблизить разработку терапии болезни. В статье излагается обзор клинических, патоморфологических данных, а также собственных исследований по иммунологии виллоульского энцефаломиелита, на основе ко-

торых предлагается гипотеза патогенеза заболевания.

Первично-хроническая дегенерация мозга – основа заболевания ВЭ. В этом разделе рассмотрены типичная клиническая картина и патоморфологические изменения ткани мозга при первично-хроническом заболевании, которому больше соответствует народное определение заболевания «бохоорор». Предполагается, что это состояние энцефалопатии является основой заболевания, которое может осложняться острым воспалительным эпизодом

Начальные симптомы энцефалопатии проявляются как стволовая симптоматика, связанная с нарушением контроля жизненно важных функций. Наиболее частыми жалобами являются головные боли, повышенная утомляемость и боли по телу. Это состояние организма возникает при сбое баланса функций возбуждательных и тормозных нейронных путей, растормаживании возбуждения и нарушении контроля корковыми структурами рефлексов спинного мозга. Затяжной характер растормаживания с чрезмерной возбудимостью нейронов пирамидной системы приводит к истощению этой нейронной цепи (дистрофии нейронов) и необратимым органическим неврологическим изменениям. Первый исследователь этой болезни А.Н. Шаповал отмечает те же жалобы и их устойчивость у больных с развернутой клинической картиной, что указывает на общую природу энцефалопатии и хронической формы заболевания [9]. Астенодепрессивные состояния - характерная черта этих больных. Ранняя инвалидность больных связана с усугублением симптомов спастического пареза и речевого расстройства. Нейровизуализация головного мозга больного выявляет диффузную атрофию, более выраженную в верхнелобных и височных долях и спонгиоз коры больших полушарий.

Патоморфология головного мозга после летального исхода больного показывает далеко зашедшие грубые морфологические изменения ткани мозга - результат насаивания вторичных деструктивных процессов и потому анализ этих изменений не имеет информационной ценности для выявления исконно начальных причин патогенеза. Первичными морфологическими признаками поражения ткани мозга, принятой консенсусом исследователей, являются гибель нейронов апоптозом без воспаления (выпадение клеток из ткани) и некрозом нейрона

(разрушение и выход содержимого клетки), индуцирующий острую иммунную реакцию, токсичную для соседних здоровых клеток.

У больных с хронической формой, у которых не регистрировалось острое воспалительное начало, констатируются преимущественно дистрофические изменения нейронов коры и их выпадение. Несмотря на отсутствие выраженного воспаления тканей мозга, обнаруживаются единичные очаги микронекроза, окруженные гипертрофическими астроцитами, которые в последующем иницируют корковые очаги спонгиоза [3, 20, 33]. У этих больных воспаление нервной паренхимы протекает в субклинической форме, это неустойчивое состояние мозга стабилизируется защитными механизмами головного мозга.

В отличие от них у больных с острым воспалительным началом (энцефалитом) обнаруживается выраженное высывание многочисленных микронекрозов, преимущественно в сером веществе коры головного мозга с активной иммунной реакцией. При этом дегенеративные процессы паренхимы мозга вне очага воспаления очень выражены и протекают в форме тяжелых дистрофических изменений нейронов, их выпадения и формирования полостей в ткани мозга. Для больного с астенодепрессивным состоянием экстремальный стресс является причиной срыва субклинической формы нейродегенерации и провоцирования острого энцефалита, осложняющего первичное дегенеративное течение болезни.

Патофизиологическая роль семейства TNF-рецепторов и лигандов. Одной из важных систем в поддержании гомеостаза здоровой ткани органа и формировании защитного иммунного ответа является суперсемейство TNF-рецепторов и их лигандов [10, 15, 18]. Члены суперсемейства TNF чаще всего экспрессируются на иммунных клетках, которые осуществляют мониторинг клеток ткани и специфически выявляют патогенные клетки (иммунные и другие клетки ткани). Реализация трех фенотипических проявлений клетки мишени: выживание клетки, апоптоз (механизм самоуничтожения клетки мишени) или некроптоз (регулируемый некроз), является результатом индукции биохимических сигналов путем взаимодействия лиганда и рецептора [12]. Выживание проблемной клетки мишени поддерживается индукцией экспрессии генов защиты от апоптоза и противовоспалитель-

тельных цитокинов. Запуск механизма уничтожения клетки осуществляется взаимодействием рецепторов (R) и лигандов (L) TNF-семейства. Наиболее известны системы L- R из семейства TNF, участвующие в этих процессах: TNF α , Fas, TRAIL, CD40.

Белковые рецепторы членов семейства, кроме CD40, имеют участок (домен), индуцирующий активацию механизма апоптоза клетки. Рецептор CD40 способен активировать процесс генерации токсических Т-клеток (CD8+) и также индуцировать апоптоз [13]. Если клетка-мишень подвергнута необратимым деструктивным изменениям, лиганд TNF α индуцирует формирование в цитоплазме токсического белкового комплекса, осуществляющего апоптоз. Шоковый стресс клетки мишени вызывает внутриклеточную активацию альтернативного механизма уничтожения клетки – программируемый некроптоз. В процессе некроптоза формируются специфические поры мембраны клетки, обеспечивающие утечку содержимого клетки и самоиндукцию токсического иммунного ответа и гибели клетки. Запуск этих механизмов зависит от состояния другой важной системы, одним из центральных компонентов которого является белок гена p53, осуществляющий общий контроль здоровья клеток ткани и его генома [25]. Многочисленные сигнальные пути (вне и внутри клеток) отслеживают состояние клеток и в случае возникновения патофизиологического кризиса клетки (неустойчивость генома или опасных метаболических изменений, возникающих при стрессе) вызывают активацию белка p53, который индуцирует уничтожение патогенных клеток.

Мембран-связанные лиганды или их рецепторы могут отщепляться и в растворимой форме участвовать в реакциях неспецифического иммунного ответа [32] с развитием патофизиологического процесса организма. Повышенные концентрации в циркулирующей крови растворимых форм L, R (sTNF α , sFas, sTRAIL, sCD40L, sCD40) могут быть индикатором развития этого процесса.

Лабораторные исследования TNF α , Fas, TRAIL, CD40 больных при ВЭ. Результаты наших исследований показывают, что уровни значений sTNF α , sFas, sTRAIL в периферической крови больных хроническим ВЭ не отличаются от здоровых лиц. Выявлено участие sTNF α в развитии воспалительного эпизода (энцефалита) среди больных (индикатор - интратекальный синтез IgG). Больные без воспаления

показывают двукратный низкий уровень sTNF α в крови, что свидетельствует об отсутствии у них иммунного ответа с участием sTNF α . После иммуносупрессии воспаления уровень sTNF α в крови снижается с продолжительностью хронического течения болезни. Остаточная активность sTNF α прослеживается и в спинномозговой жидкости (СМЖ).

В отличие от вышеуказанных лигандов больные хронической формы демонстрируют повышенное содержание sCD40 и sCD40L в периферической крови. При этом лиганд sCD40L на несколько порядков превышает содержание рецептора sCD40 как крови, так и СМЖ. Высокий уровень sCD40L, не уравновешенный растворимым рецептором CD40 в циркулирующей крови, способен индуцировать патофизиологические процессы в организме.

Содержание sTNF α , sFas в СМЖ низкое. В отличие от них уровень sTRAIL в СМЖ больных может быть повышен. Анализ роли исследованных лигандов в патогенезе выявляет участие только лигандов sTNF α и sTRAIL. Как показано, лиганд sTNF α является фактором индукции некроза нейрона с развитием воспаления (энцефалита) и участником воспалительного эпизода. Лиганд sTRAIL, по-видимому, нужно рассматривать как фактор, индуцирующий апоптоз (выпадение нейронов) при первично-хроническом дегенеративном процессе [16, 31].

Самоограничивающийся характер воспаления при заболевании указывает на индукцию иммуносупрессии и протекание некротических процессов механизмом регулируемого некроза. Каков механизм? Одно из возможных объяснений основывается на участии в этом процессе лиганда sCD40L. Показано участие sCD40L в иммуносупрессии иммунных клеток циркулирующей периферической крови. Лиганд sCD40L индуцирует пролиферацию супрессорных клеток (Treg) и миелоидных супрессорных клеток (MDSC), секрецию ими иммуносупрессивных цитокинов и ингибирование активации моноцитов и Т-клеток [27]. Возможно, лиганд sCD40L является фактором индукции процесса самоограничения воспалительного эпизода. В эпизодах острого воспаления головного мозга активность иммунных Т-клеток также может быть блокирована воспалительным рефлексом через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему секрецией глюкокортикоида [30]. Эти факты объясняют иммунную толерантность патогенного мозга больного

хронической формой. Как ранее было описано, больные показывают выраженное и стойкое угнетение иммунной системы с характерным иммунным статусом.

Известно, что основным продуцентом sCD40L в периферической крови являются тромбоциты [22, 28]. Показано, что кровь больных хроническим ВЭ характеризуется высоким содержанием тромбоцитов [5], которые могут быть источником sCD40L. Тромбоциты поддерживают целостность эндотелиального слоя микрососудов, контролируют внутрисосудистый иммунитет, являясь активными участниками иммунного ответа. Секреция sCD40L и воспалительных цитокинов тромбоцитами индуцирует экспрессию мембранных рецепторов (интегрины) иммунных и эндотелиальных клеток микрососудов, что позволяет связывать иммуноактивные клетки с внеклеточным матриксом и клетками эндотелия и провоцировать микрососудистую патологию. Показано участие sCD40L в повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера [24]. Небольшой размер молекул sCD40L способствует проникновению их в паренхиму головного мозга, индукции гипертрофии астроцитов, ограничивающих некротический очаг воспаления, глиолизу и в целом нарушению трофической функции, ухудшению доступа в ткани мозга кислорода. Развивающаяся микрососудистая патология может быть причиной хронической гипоксии, индуцирующей и поддерживающей хронические процессы апоптоза ткани головного мозга. Не исключается, что тромбоциты, хронически секретирующие sCD40L в циркулирующую кровь, могут быть основным фактором в патогенезе первично-хронического ВЭ.

Высокое содержание sCD40L в крови наблюдается при таких заболеваниях, как атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, системная красная волчанка и др. [19, 26]. Также известны нейродегенеративные болезни с повышенным уровнем sCD40L в крови (рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и др.) [24, 29]. Различные нозологии могут быть связаны с разной чувствительностью органов к циркулирующему sCD40L. В нашем случае избирательность патологии головного мозга при первично-хроническом ВЭ может быть связана с врожденной высокой чувствительностью микроциркуляторной системы паренхимы мозга к повышенному содержанию sCD40L в циркулирующей крови. Чувствительность к sCD40L головного мозга больных

может быть связана с избирательной постоянной экспрессией и/или большей плотностью рецепторов в клетках эндотелия микрососудистой системы паренхимы мозга. Молекулярная природа чувствительности паренхимы мозга при этой болезни остается нераскрытой.

Вопросы терапии. Лиганды TNF-семейства в настоящее время являются предметом большого внимания исследователей как перспективные инструменты для уничтожения патогенных и токсичных клеток, в том числе онкогенных. Ведутся интенсивные лабораторные исследования для разработки инновационных методов лечения с использованием этих лигандов. Например, на животных моделях ведутся разработки метода по снижению содержания или блокирования действия sCD40L лиганда в циркулирующей крови и преклинические испытания при атеросклерозе, системной красной волчанке и других заболеваниях [11, 21, 23]. Использование этих разработок в фармакотерапии данного заболевания может быть одним из перспективных подходов лечения болезни.

Заключение. Анализ участия членов семейства TNF в патогенезе ВЭ позволяет по-новому рассмотреть природу этого уникального заболевания этноса саха. Члены этого семейства являются ключевыми игроками важных биологических процессов жизни клетки, включая поддержание гомеостаза клеток ткани с помощью механизмов иммунитета. В нашем случае процессы атрофии ткани мозга связаны с участием лигандов sTRAIL и sTNF α . При первично-хроническом дегенеративном процессе, протекающем чаще всего в субклинической форме, выпадение нейронов, по-видимому, индуцируется с участием лиганда sTRAIL. В условиях стресса (сильное переохлаждение, чрезмерные физические и психологические нагрузки) больные с первично-хронической дегенерацией могут подвергнуться острому воспалению, клинически проявляющемуся как острая форма вилюйского энцефаломиелимита с продолжительной лихорадкой, сильной головной болью, нарушением сознания, воспалительными изменениями в ликворе. В этом случае в развитии воспаления в головном мозге участвует лиганд sTNF α , являясь одновременно фактором индукции некроза нейронов. У больных хронической формой, выживших после острого периода, уровень этого лиганда со временем падает.

Уровень другого лиганда этого семейства sCD40L статистически значимо повышен в крови больных. Предполагается, что он может являться фактором развития микрососудистой патологии, причиной хронической гипоксии, индуцирующей и поддерживающей хронические процессы атрофии ткани головного мозга. Ранее исследователи А.Н. Шаповал [9], А.П. Савинов [8], С.А. McLean [33] придерживались гипотезы первичности поражения нейронов на основании отсутствия воспаления паренхимы мозга у первично хронических больных, а также топографической разобщенности очажков некроза и инфильтратов фиброзной оболочки сосудов паренхимы мозга больных с воспалительным эпизодом. Другие авторы, А.П. Авцын и А.А. Жаворонков [1], указывали на важную роль ангиопатии при медленно развивающейся редукции микроциркуляторного русла при хронической форме болезни. На основании собственных исследований по патоморфологии заболевания F. Ikuta считал ангиопатию первичной [20]. Результаты последних исследований более всего согласуются с последней позицией.

Дальнейшее изучение молекулярных механизмов поддержания иммуннологического гомеостаза и его нарушения при патологических процессах в мозге может помочь в раскрытии этиологии и патогенеза этого уникального заболевания, а также в разработке новых подходов к терапии нейродегенеративных заболеваний.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект FSRG-2017-0016 "Клинико-генетические аспекты заболеваний характерных для коренных жителей Якутии в современных условиях").

Литература

1. Авцын А.П. Новые данные к эпидемиологии и морфологии вилюйского энцефаломиелимита / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков // Архив патологии. – 1994. – Т. 56, №4. – С. 39-44.
2. Avtsyn A.P. New data on the epidemiology and morphology of Viliuisk encephalomyelitis / A.P. Avtsyn, A.A. Zhavaronkov // Pathology Archive. – 1994. – V. 56. – №4. – p.39-44.
3. Гольдфарб Л.Г. Вилюйский энцефаломиелит / Гольдфарб Л.Г., Владимирцев В.А., Ренвик Н., Платонов Ф.А. – Новосибирск: Изд. дом Сибирского отд. РАН, 2014. – 242 с.
4. Goldfarb L.G. Viliuisk encephalomyelitis / L.G. Goldfarb, V.A. Vladimirtsev, N.M. Renwick, F.A. Platonov. – Novosibirsk: Publishing house of the Siberian Branch RAS, 2014. – 242 p.
5. Владимирцев А.И. Клинико-эпидемиологические наблюдения в очагах вилюйского

энцефалита: дис. ... канд. мед. наук / А.И. Владимирцев. – 1985.

Vladimirtsev A.I. Clinical and epidemiological observations in foci of Vilyui encephalitis: Diss. Cand. Med. Science / A.I. Vladimirtsev. – 1985.

4. Осаковский В.Л. Иммунопатология вилюйского энцефаломиелимита / В.Л. Осаковский, Т.М. Сивцева // Нейроиммунология. – 2012. – 3-4. – С.22-27.

Osakovsky V.L. Immunopathology of Viliuisk encephalomyelitis / V.L. Osakovsky, T.M. Sivtseva // Neuroimmunology. – 2012. – 3-4. – P. 22-27.

5. Особенности картины крови больных вилюйским энцефаломиелитом / Л.П. Сизикова, А.А. Дадаева, Е.Л. Субботина [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – N.3. – С. 47-50.

Features of a picture of blood of patients with the Viliuisk encephalomyelitis / L.P. Sizikova, A.A. Dadaeva, E.L. Subbotina [et.al.] // Siberian Medical Journal. – 2008. – №3. – p. 47-50.

6. Петров П.А. Вилюйский энцефалит / П.А. Петров // Невропатология и психиатрия. – 1958. – С. 669-674.

Petrov P.A. Viliuisk encephalitis / P.A. Petrov // Neuropathology and psychiatry. – 1958. – p. 669-674.

7. Тазлова Р.С. Психические нарушения при типичных формах вилюйского энцефалита (энцефаломиелимита) / Р.С. Тазлова. – Иркутск: Изд-во Иркут. ун-та, 1982. – 196 с.

Tazlova R.S. Mental disorders in typical forms of Viliuisk encephalitis (encephalomyelitis) / R.S. Tazlova. – Irkutsk: Irkutsk University Publishing House. – 1982. – 196 p.

8. Характеристика патоморфологического процесса в центральной нервной системе при вилюйском энцефаломиелите: отчет о законченной исслед. работе / А.П. Савинов, Г.Л. Зубри, И.А. Робинзон – 1973.

Characteristics of the pathomorphological process of the central nervous system in Viliuisk encephalomyelitis: report on the completed research work / A.P. Savinov, G.L. Zubri, I.A. Robinson. – 1973.

9. Шаповал А.Н. Вилюйский энцефалит / А.Н. Шаповал. – Якутск, 1959. – 154 с.

Shapoval A.N. Viliuisk encephalitis / A.N. Shapoval. – Yakutsk, 1959. – 154 p.

10. Bremer E. Targeting of the tumor necrosis factor receptor superfamily for cancer immunotherapy / E. Bremer // ISRN Oncol. – 2013. – 2013. – Article ID 371854, 25 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/371854>

11. CDP7657, an anti-CD40L antibody lacking an Fc domain, inhibits CD40L – dependent immune responses without thrombotic complications: an in vivo study / A. Shock, L. Burkly, I. Wakefield, [et. al.] // Arthritis Res. Ther. – 2015. – 17. – 234. doi: 10.1186/s13075-015-0757-4.

12. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy / V. Nikolettou, M. Markaki, K. Palikaras, N. Tavernarakis // Biochimica et Biophysica Acta. – 2013. – 1833(12). – P. 3448-3459. doi: 10.1016/j.bbamer.2013.06.001.

13. Elmetwali T. CD40 ligand-induced carcinoma cell death: a balance between activation of TNFR-associated factor (TRAF) 3-dependent death signals and suppression of TRAF6-dependent survival signals / T.Elmetwali, LS Young, DH Palmer // J. immunol. – 2010. – 184. – P. 1111-1120. doi: 10.4049/jimmunol.0900528.

14. Goldfarb L.G. Viliuisk encephalomyelitis in the Yakut people of Siberia / L.G. Goldfarb, D.C. Gajdusek // Brain. – 1992. – 115. – P. 961-78. doi: 10.1093/brain/115.4.961

15. Hehlhans T. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis fac-

tor receptor superfamily: Players, rules and the games / T. Hehlhans, K. Pfeffer // *Immunology*. – 2005. – 115. – P. 1-20. doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02143.x

16. Human brain-cell death induced by TNF related apoptosis- induced ligand (Trail). / R. Nitsch, I. Bechmann, RA Deisz, [et al.] // *Lancet*. – 2000. – 356. – P.827-82. doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02659-3

17. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgG in patients with Viliuisk encephalomyelitis: The relationship between oligoclonal bands and clinical features / T.M. Sivtseva, V.A. Vladimirtsev, R.S. Nikitina [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2018. – 384. – P. 84–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.030>

18. Locksley RM. The TNF and TNF receptor superfamilies. / RM. Locksley, N. Killeen, MJ. Leonardo // *Cell*. – 2001. – 104 (4). – P. 487-501. doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00237-9.

19. Michel N.A. CD40L and Its Receptors in Atherothrombosis – An Update /N.A. Michel, A. Zirikli, D. Wolf // *Front. Cardiovasc. Med*. – 2017. – 4. doi:10.3389/fcvm.2017.00040.

20. Multiple minute infarcts due to occlusion of CNS perforating arteries in viliuisk encephalitis: histological resemblance to NeuroBchet disease / F. Ikuta, S. Takeda [et al.] // *Abstracts XIII International Congress of neuropathology*. – Perth; Melbourne, 1997.

21. Pharmacokinetics/dynamics of 5c8, a

monoclonal antibody to CD154 (CD40 ligand) suppression of an immune response in monkeys / J.V. Gobburu, C. Tenhoor, M.C. Rogge [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. – 1998. – 286. – P. 925-930.

22. Platelet CD40L induces activation astrocytes and microglia in hypertension / SA. Bhat, R. Goel, R. Shukla, K. Hanif // *Brain Behav. Immun*. – 2016. – v.59. – P. 173-189. doi: 10.1016/j.bbi.2016.09.021.

23. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling / F. Mach, U. Schonbeck, G.K. Sukhova, [et al.] // *Nature*. – 1998. – 394. – P. 200-203.

24. Soluble CD40 ligand contributes to blood – brain barrier breakdown and central nervous system inflammation in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder / H. Masuda, M. Mori, T. Uchida, [et al.] // *J. Neuroimmunol*. – 2017. – 305. – P. 102–107. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.01.024.

25. Targeting the p53 pathway of apoptosis / J.D. Amaral, J.M. Xavier, C.J. Steer, C.M. Rodrigues // *Curr Pharm Des*. – 2010. – 16(22). – 2493-503. doi: 10.2174/138161210791959818

26. The association between impaired glucose tolerance and soluble CD40 ligand : a 15-year prospective cohort study / H. Linna, K. Suija, U.R.K. Herzig [et al.] // *Aging Clin Exp. Res*. – 2016. – 28. – 1243–1249. doi:10.1007/s40520-015-0524-z.

27. The role of soluble CD40L in immunosuppression. / J. Schlom, C. Jochems, J.L. Gulley, J. Huang// *Oncoimmunology*. – 2013. – 2. – e22546. <http://dx.doi.org/10.4161/onco.22546>

28. The signaling role of CD40L in platelet biology and in platelet component transfusion / C. Aloui, A. Prigent, C. Sut // *Int.J.Mol.Sci*. – 2014. – v.15 (12). – P. 22342-22364. doi: 10.3390/ijms151222342.

29. TNF-related apoptosis-inducing ligand level in Alzheimer disease / S. Genc, MY. Egrilmez, E. Yaka, et al. // *Neurol Sci*. – 2009. – Jun; 30(3). – P. 263-267. doi: 10.1007/s10072-009-0047-5.

30. Tracey K.J. Reflex control of immunity // K.J. Tracey // *Nat. Rev.Immunol*. – 2009. – 9(6). – P. 418-428. doi: 10.1038/nri2566.

31. Trail-induced apoptosis between tumor therapy and immunopathology / N. Corazza, D. Kassahn, S. Jakob, [et al.] // *Annals of the new York Academy of sciences*. – 2009. – 1171. – P. 50-58. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04905.x.

32. van Kooten C. CD40-CD40 ligand / C. van Kooten, J. Banchereau // *J Leukoc Biol*. – 2000. – 67. – P. 2–17. <https://doi.org/10.1002/jlb.67.1.2>

33. Viliuisk encephalomyelitis — review of the spectrum of pathological changes / C.A. McLean, C.L. Masters, V.A. Vladimirtsev, [et al.] // *Neuropathol. Appl. Neurobiol*. – 1997. – 23. –P. 212–217. DOI: 10.1111/j.1365-2990.1997.tb01204.x

М.И. Томский, Р.З. Алексеев, Н.А. Стручков, К.Р. Нифонтов, В.С. Фомина, В.А. Иванов, А.С. Андреев

ВЛИЯНИЕ НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ КРАЙНЕГО СЕВЕРА НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА ЖИВОТНЫХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

DOI 10.25789/YMJ.2019.68.31

УДК 619:616-07

Проведены экспериментальные исследования температуры тела свиней при естественной гипотермии в условиях натурального эксперимента. Представлены графики изменения температуры на различных участках тела с течением времени. Разрешение биоэтической комиссии имеется.

Ключевые слова: свинья, гипотермия, термометрия, низкие температуры, холодовая травма, обморожение.

We have carried out experimental studies of the temperature of the pig under natural hypothermia under conditions of a full-scale experiment. Graphs of temperature changes in various parts of the body over time are presented. The permission of the bioethical commission is available.

Keywords: pig, hypothermia, thermometry, low temperatures, cold injury, frostbite.

ТОМСКИЙ Михаил Иннокентьевич – д.м.н., проф., гл. врач ГБУ «Республиканский детский туберкулезный санаторий им. Т.П. Дмитриевой», ogus@list.ru; **АЛЕКСЕЕВ Рево Захарович** – д.м.н., проф., с.н.с. ЯНЦ КМП, arzrevo@mail.ru; **СТРУЧКОВ Николай Афанасьевич** – к.в.н., зав. кафедрой Якутской ГСХА, struchkovnik@mail.ru; **НИФОНТОВ Константин Револьевич** – к.в.н., доцент Якутской ГСХА, kosnif@yandex.ru; **ФОМИНА Валерия Симоновна** – врач анестезиолог-реаниматолог РБ №1 – НЦМ, fomina.valeria.89@mail.ru; **ИВАНОВ Василий Алексеевич** – д.т.н., в.н.с. Ин-та физ.-технич. проблем Севера им. В.П. Ларионова СО РАН, v.ivanov49@mail.ru; **АНДРЕЕВ Александр Семёнович** – вед. инженер ИФТПС им. В.П. Ларионова СО РАН, asandreev92@mail.ru.

Введение. И.М. Сеченов, русский физиолог и просветитель, писал: «Организм без внешней среды, поддерживающей его существование, невозможен, поэтому в научное определение организма должна входить и среда, влияющая на него». Одним из факторов внешнего мира, влияющих на организм человека, является низкая температура окружающей среды. Россия в силу своего географического расположения является самой холодной страной в мире. Якутия в России является самым экстремально холодным регионом. На Крайнем Севере России лета практически не бывает – девять месяцев в году снежные бураны. Средняя температура

наиболее холодного месяца в с. Оймякон – 50 °С.

Относительно большая распространенность гибели людей от воздействия холода в Якутии давно перестала быть сугубо судебно-медицинской проблемой, приобретая в настоящее время важную социально-экономическую составляющую, служа неким мериллом социального благополучия наших граждан. В мировой медицинской литературе нет источника, из которого можно было бы заимствовать эпидемиологическую характеристику смерти от воздействия холода. В Якутии ежегодно погибают от воздействия холода 180-200 чел., из них в г. Якутске – 80-90. В Великобритании ежегодно от хо-