



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

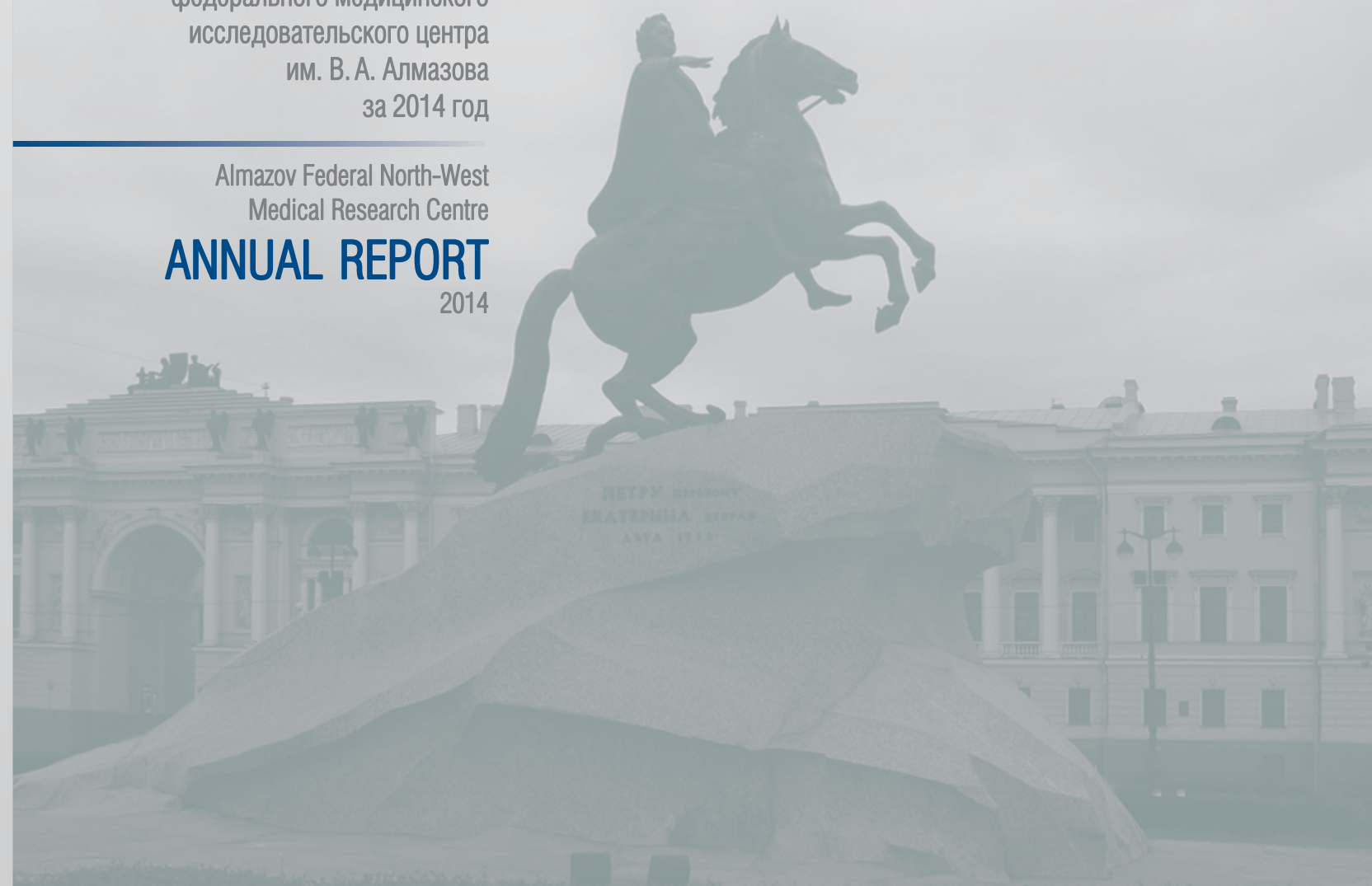
Приложение № 1 январь 2015 года

ИТОГИ РАБОТЫ

Северо-Западного
федерального медицинского
исследовательского центра
им. В. А. Алмазова
за 2014 год

Almazov Federal North-West
Medical Research Centre

ANNUAL REPORT
2014



Главный редактор
Е.В. Шляхто

Editor-in-Chief
E. Shlyakhto

Зам. главного редактора
А.О. Конради
М.М. Галагудза

Vice Editors
A. Konradi
M. Galagudza

Члены редакционной коллегии
С.В. Анисимов (Санкт-Петербург)
Е.И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е.Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т.В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А.В. Васильев (Москва)
М.Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е.Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А.А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А.Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э.Э. Звартау (Санкт-Петербург)
Д.О. Иванов (Санкт-Петербург)
М.А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Э.В. Комличенко (Санкт-Петербург)
А.А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д.С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю.Б. Лишманов (Томск)
О.М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А.О. Недошивин (Санкт-Петербург)
И.Л. Никитина (Санкт-Петербург)
Е.В. Пармон (Санкт-Петербург)
Д.В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

Editorial Board
S. Anisimov (St. Petersburg)
E. Baranova (St. Petersburg)
E. Barancevich (St. Petersburg)
T. Vavilova (St. Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)
M. Gordeev (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)
A. Zhloba (St. Petersburg)
A. Zaritskiy (St. Petersburg)
E. Zvartau (St. Petersburg)
D. Ivanov (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
E. Komlichenko (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)
D. Lebedev (St. Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
I. Nikitina (St. Petersburg)
E. Parmon (St. Petersburg)
D. Ryzhkova (St. Petersburg)

Технический редактор
Н.Г. Авдонина

Technical editor
N.G. Avdonina



Северо-Западный
федеральный медицинский
исследовательский центр
имени В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Подача рукописей и переписка с авторами,
размещение рекламы и подписка —
e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Издательство
Фонд «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702-37-16

Журнал зарегистрирован
в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-56793 от 29.01.2014 г.

Тираж 1100 экз.

Тематическая рассылка по специалистам.

**Подписка по каталогу агентства «Роспечать»:
подписной индекс 57996**

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведе-
ние материалов, опубликованных в журнале, допускается
только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание реклам-
ных материалов.

ISSN 2410-5155 (Online),
ISSN 2311-4495 (Print)

Верстка — П.В. Морозов

18+



Глубокоуважаемые читатели, коллеги, друзья!

Я рад представить вашему вниманию результаты работы Центра в 2014 году, ставшем во многом знаменательным в истории нашего учреждения. Ключевым событием стало решение Научного совета Минздрава России от 11.02.2014 о формировании научно-образовательного медицинского кластера на базе Центра. В настоящее время этот проект, направленный на создание современной междисциплинарной научно-образовательной и клинической базы, успешно реализуется.

В рамках кластера отрабатывается инновационная модель развития крупного федерального научно-клинического центра, базирующаяся на концепции трансляционной медицины и предусматривающая выполнение фундаментальных медико-биологических научных исследований в зависимости от потребностей здравоохранения в новых высокоэффективных лечебно-диагностических технологиях и лекарственных средствах, быстрое внедрение научных результатов в широкую медицинскую практику, целенаправленную подготовку специалистов, способных обеспечить создание новых биомедицинских технологий «прорывного характера».

Созданию кластера предшествовала многолетняя работа коллектива, направленная на повышение конкурентоспособности и имиджа в области науки, клинической работы, образования, постоянное расширение профилей деятельности. В настоящее время в семи научных институтах Центра осуществляются фундаментальные и прикладные научные исследования по 14 научным платформам Минздрава России в рамках 44 тем Государственного задания. Сотрудники Центра входят в экспертные советы в 5 платформах, принимают активное участие в работе Научного совета Минздрава России. В Центре имеется более 20 критических научных технологий; оказывается специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь жителям 78 регионов нашей страны по 23 профилям, с применением 59 эксклюзивных технологий. Институт послевузовского образования осуществляет подготовку специалистов по 27 специальностям на 7 кафедрах.

Масштабы задач, стоящих перед Центром, вышли далеко за рамки традиционных форм научно-образовательного и лечебно-диагностического процессов, и создание кластера стало логическим завершением становления нашего учреждения как ведущего многопрофильного научно-клинического центра Российской Федерации.

Можно с уверенностью заключить, что в минувшем году коллективом Центра были достигнуты очевидные успехи в научно-исследовательской, клинической и образовательной деятельности, но, тем не менее, многое еще предстоит сделать, и я убежден, что 2015 год принесет всем нам новые трудовые достижения и творческие успехи.

С уважением,
Генеральный директор Центра
академик РАН
Е. В. Шляхто

Попечительский совет Центра

В соответствии с Уставом ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, в целях содействия в решении актуальных задач развития, эффективного функционирования и повышения информированности общества о его деятельности, в 2013 году был создан Попечительский совет Центра, который возглавила Председатель Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации В. И. Матвиенко.

В состав совета входят такие выдающиеся деятели российской науки, культуры и предпринимательства, как Г. О. Греф, Ж. И. Алферов, В. А. Гергиев, В. Я. Ходырев, В. Н. Васильев.

Заседания Попечительского совета проходят ежегодно. 22 мая 2014 года под председательством В. И. Матвиенко

состоялось очередное заседание, на котором была обсуждена реализация стратегии развития Центра на 2014–2018 годы. В заседании принимала участие Министр здравоохранения Российской Федерации В. И. Скворцова.

Попечительский совет одобрил ход реализации стратегии развития Центра, определил на период 2014–2015 гг. приоритетным направлением развитие научных исследований и образовательной инфраструктуры в рамках медицинского научно-образовательного кластера, поддержал его дальнейшее развитие, интеграцию в концепцию национальной и региональной кластерной политики и структуру национальных и региональных инновационных кластеров.



Содержание

Наука	8
Международная деятельность	90
Клиника	92
Образование	108
Капитальное строительство	118
Приложения	121



Интеграция науки, клиники, образования и инноваций как основа научно-образовательного медицинского кластера



НАУКА

НАУКА

Структура научных подразделений в 2014 году

ИНСТИТУТ СЕРДЦА И СОСУДОВ

ИНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЙ
БИОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ

ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ИНСТИТУТ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ИНСТИТУТ ПЕРИНАТОЛОГИИ
И ПЕДИАТРИИ

ИНСТИТУТ ГЕМАТОЛОГИИ

РНХИ им. проф. Поленова
(филиал Центра)

БИОБАНК

НИО КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
И ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

НИО ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ

НИО НЕВРОЛОГИИ

НИЛ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ

НИЛ ПАТОМОРФОЛОГИИ

Структура научных исследований

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А.Алмазова» Минздрава России (далее Центр) состоит в 14 научных платформах Минздрава России; в 6 платформах сотрудники Центра входят в состав экспертных групп. Научные коллективы Центра принимали активное участие в формировании научных тематик платформ.





Платформа «Сердечно-сосудистые заболевания»



Тема

1+2

«Анализ распространенности факторов риска, стратификация риска и построение эпидемиологической модели сердечно-сосудистого риска в Российской Федерации»

Руководитель:

д.м.н, профессор **Конради А. О.**

Ответственные исполнители:

д.м.н, профессор **Баранова Е. И.**

к.м.н. **Ротарь О. П.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ эпидемиологии АГ НИО АГ

НИЛ метаболического синдрома

НИО организации медицинской помощи

НИЛ математического моделирования

Центральная клинко-диагностическая лаборатория

Биобанк Центра

Цель исследования

Изучение эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в 12 городах России и разработка модели профиля риска ССЗ для населения РФ на основе традиционных факторов (ФГБУ «СЗФМИЦ им В. А. Алмазова» МЗ РФ координировал проведение исследования в 3 регионах (Санкт-Петербург, Самара, Оренбург)), изучение вклада традиционных и «новых» факторов сердечно-сосудистого риска в смертность населения РФ.

Материал и методы

В Санкт-Петербурге, Оренбурге и Самаре были сформированы стратифицированные многоступенчатые случайные выборки по 1600 жителей (взрослое население обоих полов в возрасте 25–65 лет). Суммарно включено 4800 пациентов. Все участники заполнили опросник по факторам риска образа жизни, сопутствующим заболеваниям и терапии. Были выполнены антропометрия (рост, вес с расчетом индекса массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ)), двукратное измерение артериального давления (АД), пульса и ЭКГ. Произведен забор крови натощак для определения липидного спектра, мочевой кислоты, глюкозы, креатинина. Для каждого пациента произведено биобанкирование 3 образцов сыворотки и 1 — цельной крови для генетических исследований. В выборке жителей Санкт-Петербурга, которая была набрана и обследована в рамках темы № 1 выполнено дополнительное обследование:

1) Оценка субклинического поражения сосудов:

Ультразвуковое исследование общих сонных артерий (диагностическая система «My Sono U6» (Samsung, Корея)

Исследование сосудов на аппарате «VaSera» (Fukuda Denshi, Япония):

– Определение скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном участ-

ке с помощью аморфных датчиков

– Определение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI — Cardio-Ankle Vascular Index) и лодыжечно-плечевого индекса

2) Проведено выделение ДНК в образцах цельной крови 4800 пациентов с последующим определением генов, связанных с повышенным риском развития метаболического синдрома. Определение полиморфизма гена FTO и TCF7L2-2 выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме «реального времени» с помощью аллель-специфичных праймеров.

3) Выполнены дополнительные лабораторные исследования: липопротеин (а), аполипротеин AI и B, высокочувствительный СРБ, кортизол, лептин, адипонектин, ТТГ, инсулин, NT-Pro-BNP. Всем пациентам согласно инструкциям забрана моча, в которой определена концентрация белка в разовой порции.

Основные результаты

По результатам анализа выявлены гендерные и региональные различия распространенности факторов риска ССЗ. В целом проведенное исследование указывает на тесную сопряженность социально-демографических характеристик, состояний депрессивного спектра и неблагоприятных паттернов пищевого поведения. Сформирован биобанк биологических образцов, который позволит проводить выполнение дополнительных биомаркеров. При анализе метаболического здоровья ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) имели 430 пациентов (из них 144 (25,1 %) мужчин и 286 (27,9 %) женщин), среди которых «метаболически здоровое ожирение» регистрировалось у 148 (35,6 %) согласно критериям Meigs и 85 (21,5 %) согласно критериям Wildman без гендерных отличий. Только уровень адипонектина значимо различался у пациентов со «здоровым» и «нездоровым» ожирением независимо от пола; различия в уровне лептина отсутствовали.

Среди жителей Санкт-Петербурга аллель риска гена TCF7L2 (rs1225537 полиморфизм) ассоциирован только с гипергликемией. Частота встречаемости аллеля риска в данном регионе схожа с данным показателем в общей популяции.

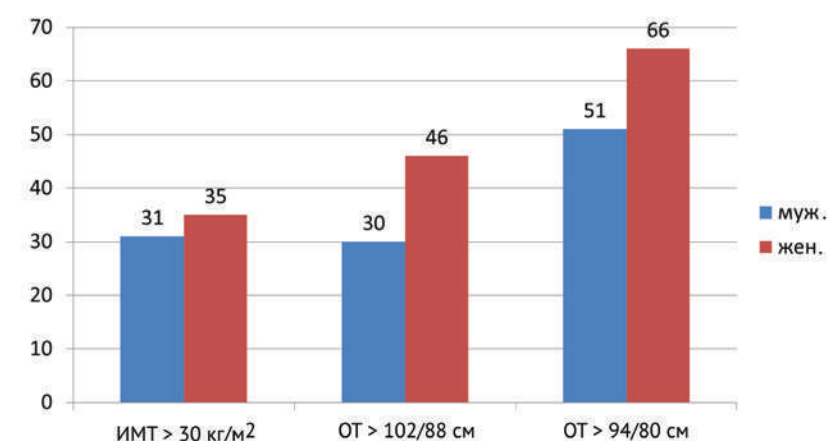
Проведено проспективное обследование пациентов в виде телефонных контактов с целью отслеживания заболеваемости и смертности: опрошено 1556 участников (64 пациента недоступны контакту), зарегистрировано 4 смертельные конечные точки, 13 суррогатные конечные точки.

Количество опубликованных статей за три года

18

Количество сделанных докладов международных, российских

5 докладов на международных конференциях, 10 — на российских



Распространенность ожирения по различным критериям у мужчин и женщин в выборке жителей Санкт-Петербурга. Распространенность абдоминального ожирения отмечается более чем у двух третей обследованных, а увеличение с возрастом распространенности ожирения как по критерию индекса массы тела, так и по окружности талии, особенно у женщин.



Разработка, апробация и внедрение регистров больных ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в 3 субъектах Российской Федерации

Руководитель:

Генеральный директор ФГБУ «СЗФМИЦ им В. А. Алмазова» Минздрава России
академик РАН, профессор **Шляхто Е. В.**

Ответственные исполнители:

д.м.н., профессор **Ситникова М. Ю.**

д.м.н., профессор **Панов А. В.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИО сердечной недостаточности

НИО ишемической болезни сердца

ГУЗ «Самарский областной клинический диспансер»

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России

Цель исследования

Целями исследования по ХСН были разработка, апробация и внедрение «Госпитального Регистра больных с ХСН» со сниженной фракцией выброса левого желудочка в 3 субъектах Российской Федерации и «Регистра больных ишемической болезнью сердца», перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), в 3 субъектах Российской Федерации.

Материал и методы

1) Регистр ХСН. На основании «Регистрационной карты больного ХСН» была разработана и внедрена компьютерная база данных «Регистр пациентов с систолической ХСН, или Регистр ХСН» в кардиологических стационарах 3 субъектов РФ (г. Санкт-Петербург – ФМИЦ, г. Самара – СОККД и г. Оренбург – ОрГМА) с последующим включением новых пациентов с октября 2012 г. по июнь 2014 г. и проспективным наблюдением за ними.

2) Регистр ИБС. Разработана регистрационная карта для больных ИБС, перенесших операцию коронарного шунтирования, создана компьютерная программа «Регистр больных со стабильной ИБС, перенесших коронарное шунтирование».

Основные результаты

1) Регистр ХСН. В субъектах РФ более чем в 50 % случаев госпитализации были связаны с декомпенсацией ХСН; на стационарном этапе возросла доля больных, получающих иАПФ/АРА, β-АБ и АМКР, став сопоставимой с показателями европейских регистров; улучшился профиль диуретической терапии. На догоспитальном/постгоспитальном этапах лечения терапия ХСН нейрогуморальными регуляторами проводится в недостаточном объеме. Амбулаторное лечение основными препаратами, рекомендованными для ХСН с низкой ФВ ЛЖ, проводится в недостаточном объеме, 7–18 % пациентов после выписки остаются без врачебного наблюдения.

2) Регистр ИБС. Более половины больных, направляемых на хирургическую реваскуляризацию миокарда, составляют лица мужского пола и пожилого возраста с преобладанием возрастной категории 60–64 года; необходимо создание стабильной системы диспансеризации больных, перенесших операции КШ. По данным Регистра показания к операции КШ соответствовали современным международным руководствам, однако широкое использование функциональных нагрузочных тестов при обследовании больных ИБС позволит повысить обоснованность операций реваскуляризации миокарда.

Количество опубликованных статей за три года

6 статей в отечественных журналах: 4 по Регистру ХСН и 2 по Регистру ИБС

Количество сделанных докладов международных, российских

5 докладов: 2 на российских конгрессах и 3 на международных



Изучение молекулярно-генетических и электрофизиологических механизмов нарушений ритма сердца и поиск новых подходов к лечению

Руководитель:

д.м.н. **Лебедев Д. С.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИО аритмологии;

НИЛ патоморфологии;

НИО некоронарогенных заболеваний сердца;

НИО физиологии кровообращения;

Институт молекулярной биологии и генетики.

Цель исследования

1) Изучение генетических вариантов, ассоциированных с синдромом внезапной смерти, в том числе при синдромах удлиненного и укороченного интервала QT, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатиях, аритмогенной дисплазии сердца, некомпактном миокарде.

2) Изучение патоморфологических основ предсердных и желудочковых тахикардий путем гистологического, иммуногистохимического анализа эндомикардиальных биоптатов.

3) Изучение электрофизиологических свойств проводящей системы сердца в условиях хронической ишемии и нарушений проводимости, механизмов и предикторов развития послеоперационных тахикардий.

4) Электромеханическое сопряжение гибернирующего миокарда у постинфарктных больных в 3D-модели электромеханического картирования.

5) Изучение электрофизиологических механизмов неустойчивых, полиморфных и некартируемых тахикардий в 3D-модели мультиэлектродного бесконтактного картирования и поверхностного картирования.

6) Изучение тканевых и клеточных механизмов использования клеточных технологий в лечении ишемии миокарда и нарушений проводимости.

Материал и методы

За 2013–2014 гг. обследовано и прооперировано 3256 пациентов. Перечень методик: генетические исследования, медико-генетическое консультирование, эндомикардиальная биопсия, световая микроскопия, электронная микроскопия, гистохимические исследования, поверхностное вычислительное картирование «Амикард», электромеханическое картирование НОГА, мультиспиральная компьютерная томография с построением трехмерных моделей сердца, картирование и имплантация мононуклеаров с помощью системы НОГА, электро-анатомическое картирование КАРТО и НОГА, эндокардиальное ЭФИ.

Основные результаты

Проведен анализ генетических причин синдромов, угрожающих внезапной смертью, изучены возможности и разработаны принципы использования современного секвенирования в диагностике нарушений ритма сердца у взрослых и детей.

Открыта новая структура проводящей системы сердца и изучены ее морфологические особенности.

Всесторонне изучен метод эндомикардиальной биопсии, его информативность и безопасность.

Показана необходимость более широкого его внедрения в клиническую практику.

Изучены морфологические аспекты этиологии желудочковых нарушений ритма, разработаны критерии диагностики аритмогенной кардиопатии/дисплазии правого желудочка. Изучены чувствительность и специфичность современных методов визуализации сердца — магнитно-резонансной томографии, эхокардиографии в диагностике.

Изучена роль вирусной патологии в генезе нарушений ритма сердца и принципы этиотропной терапии.

Проведен сравнительный анализ эффективности катетерной аблации в зависимости от этиологии аритмии.

Выявлены новые механизмы развития предсердной тахикардии у больных после катетерной аблации фибрилляции предсердий.

Изучены механизмы и распространенность тахиаритмий после перенесенной криобаллонной изоляции легочных вен.

Проведено исследование предсердного электрофизиологического субстрата персистирующих форм фибрилляции предсердий. Разработаны принципы персонализированного подхода к катетерной аблации фибрилляции предсердий. Изучена эффективность аблации в лечении персистирующих форм фибрилляции предсердий.

Выявлены клинические предикторы и факторы риска электрического шторма у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

Изучены возможности эндокардиального картирования рубцовых изменений и гибернирующего миокарда в лечении сердечной недостаточности у больных ИБС после перенесенного инфаркта миокарда.

Изучены электрофизиологические механизмы инцизионных послеоперационных тахиаритмий, усовершенствованы принципы их электроанатомического картирования и катетерной аблации.

С использованием новой системы поверхностного электрофизиологического картирования исследованы механизмы полиморфных желудочковых тахиаритмий.

Количество опубликованных статей за три года

23 статьи (9 иностранных, 14 российских)

Количество сделанных докладов международных, российских

26 международных и 43 российских

Патенты и другое при наличии

4 патента и 2 полезные модели

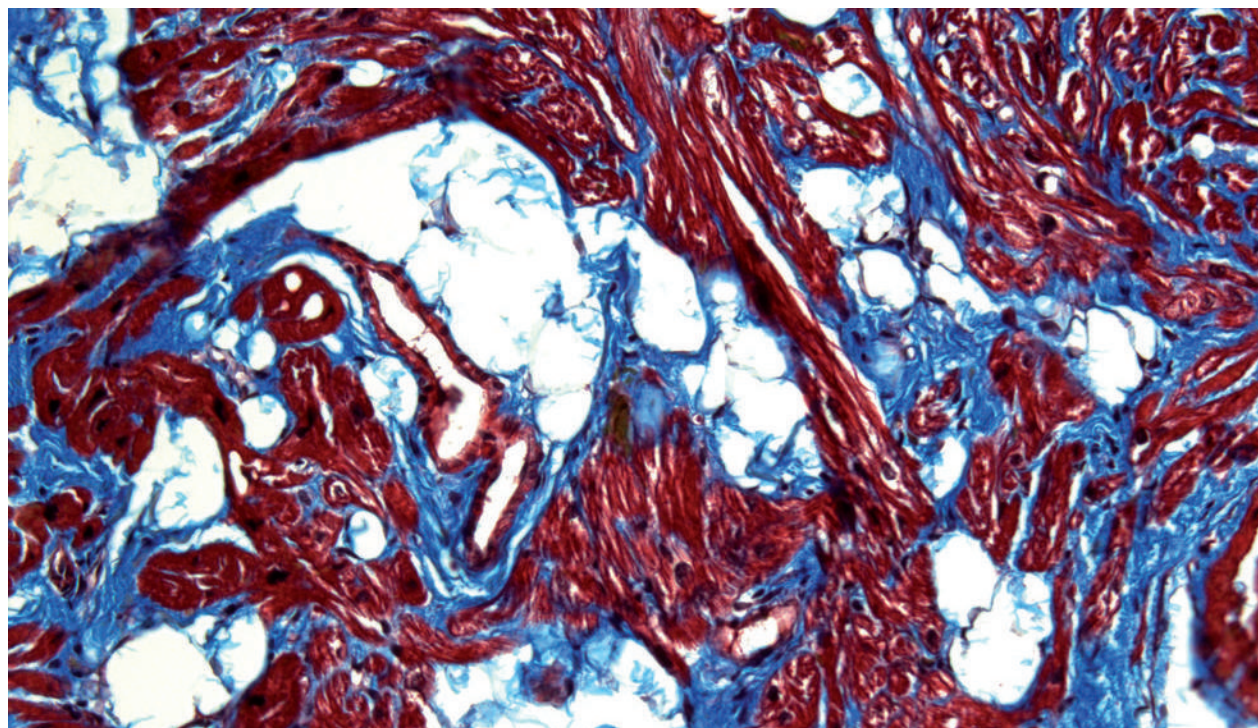


Рисунок 1

Эндомиокардиальная биопсия. Аритмогенная дисплазия правого желудочка. Дискомплексация мышечных волокон, атрофия кардиомиоцитов, липоматоз и фиброз передней стенки правого желудочка. Окраска трихромом Массона, $\times 200$.

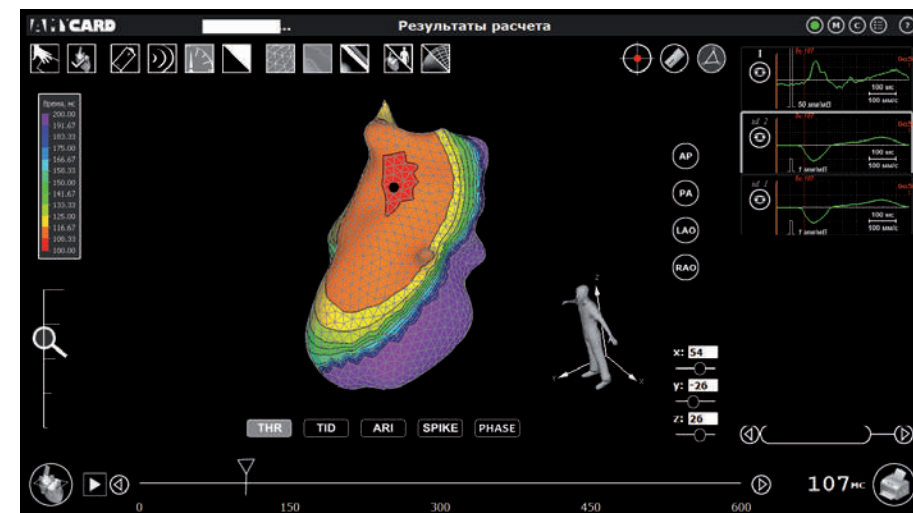


Рисунок 2а

Поверхностное электрофизиологическое картирование. Построение изохронных эпикардиальных карт. Показан очаг желудочковой тахиаритмии

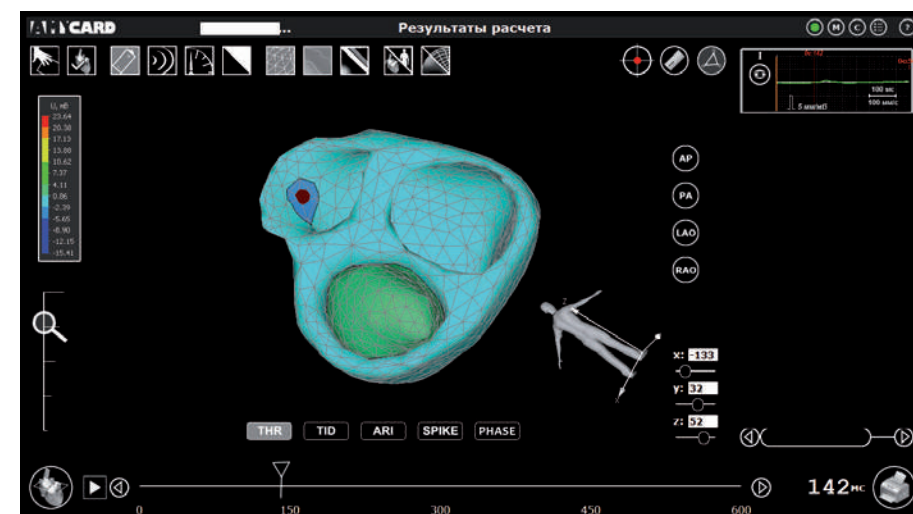


Рисунок 2б

Поверхностное электрофизиологическое картирование. Вычислительная реконструкция эндокардиальных электрограмм и построение изопотенциальных карт. Очаг аритмии на эндокарде выходного отдела правого желудочка

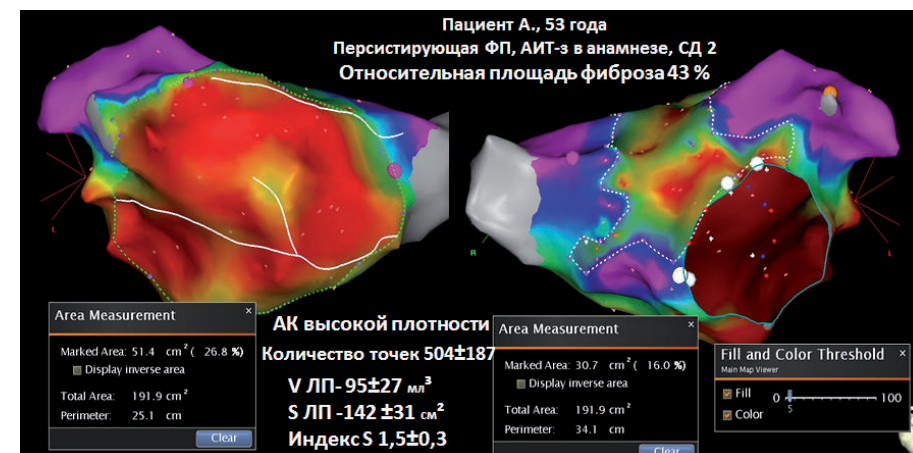


Рисунок 3

Измерение относительной площади электроанатомического субстрата при контактном картировании CARTO 3

Изучение патофизиологических механизмов формирования патологии аорты различной локализации, в том числе при системных заболеваниях соединительной ткани, и поиск новых прогностических биомаркеров и способов лечения

Руководитель:

академик РАН, профессор **Шляхто Е. В.**

Ответственные исполнители:

д.м.н., профессор **Гордеев М. Л.**

д.м.н. **Моисеева О. М.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

Институт сердца и сосудов

НИО кардиоторакальной хирургии
НИО некоронарогенных заболеваний сердца
НИЛ анестезиологии и реаниматологии
НИО артериальной гипертензии
НИЛ перфузиологии и кардиопротекции
НИО физиологии кровообращения

Институт молекулярной биологии и генетики

НИЛ молекулярной кардиологии
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт сельскохозяйственной микробиологии»

Цель исследования

На основе изучения молекулярно-генетических и патофизиологических механизмов развития и прогрессирования патологии восходящего отдела аорты провести стратификацию риска и разработать персонализированный подход к лечению пациентов с данной патологией.

Материал и методы

На основе ретроспективного анализа 14308 стандартных эхокардиографических исследований создан регистр больных ($n = 1069$) с расширением восходящего отдела аорты. Проведено проспективное обследование 94 больных с расширением восходящего отдела аорты для выявления основных факторов риска и потенциальных биомаркеров. Анализ полиморфных вариантов генов матриксных металлопротеиназ (ММП) 2,9 типов выполнен у 251 пациента с аневризмой восходящего отдела аорты. Параллельно проведен анализ активности и содержания ММП-2, 9, белков экстрацеллюлярного матрикса в интраоперационных биоптатах тканей аорты и культуре гладкомышечных клеток. С помощью секвенирования нового поколения осуществлен анализ мутаций и полиморфных вариантов гена *ACTA2* и *Notch1* у 83 пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты. Анализ полиморфных вариантов гена *Notch1* выполнен у 68 пациентов с коарктацией аорты.

Основные результаты

В результате проведенной работы показано, что атеросклероз — наиболее частая причина дилатации аорты, а наиболее частым модифицируемым фактором риска остается артериальная гипертензия. Достижение оптимальных значений центрального систолического и пульсового давления в процессе назначения антигипертензивной терапии — одно из перспективных направлений снижения темпов прироста аневризмы аорты у больных как с бicuspidальным, так и с tricuspidальным аортальным клапаном. Дополнительным фактором риска прогрессирования аневризмы восходящего отдела аорты может быть активность воспалительного процесса, маркером которого может служить уровень С-реактивного белка и остеопонтина в периферической крови. Важную роль в ремоделировании сосудистой стенки играет эндотелиальная дисфункция, что подтверждает тесная корреляционная связь

между диаметром аорты и сывороточным содержанием асимметричного диметиларгинина и гомоцистеина. Наряду с гемодинамическими факторами, темпы расширения аорты зависят от компонентного состава экстрацеллюлярного матрикса аорты.

Не выявлено различий в распределении генотипов гена ММП-9, ММП-2 у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты по сравнению с контрольной группой. Вместе с тем, установлено, что генотип -8202 AA гена ММП-9 сопряжен с большим диаметром аорты, а генотип -735TT гена ММП2 ассоциируется с риском внезапной смерти у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты. Использование пиросеквенирования для анализа последовательности *ACTA2* позволило доказать, что у пациентов с несемейным проявлением аневризмы восходящего отдела аорты нонсенс- и миссенс-мутации в кодирующей части гена *ACTA2* могут присутствовать с частотой, не превышающей 1,2 % (1/83). Напротив, нуклеотидные замены в гене *NOTCH1* были выявлены у 10,6 % больных с аневризмами восходящей аорты, две из которых диагностированы впервые: миссенс-мутация и один полиморфный вариант. В отличие от больных с аневризмой аорты, у пациентов с коарктацией аорты выявлены только полиморфные варианты гена *NOTCH1*. Девять из 29 описанных вариантов, 13 из которых в кодирующих областях, были описаны впервые. Показано, что замена R1279H в гене *NOTCH1* может представлять собой ассоциированный с болезнью аллель и при наличии неблагоприятных факторов способствовать развитию коарктации аорты. Паттерн мутаций в гене *NOTCH1* может определять характер нарушений функции бicuspidального аортального клапана.

Количество опубликованных статей

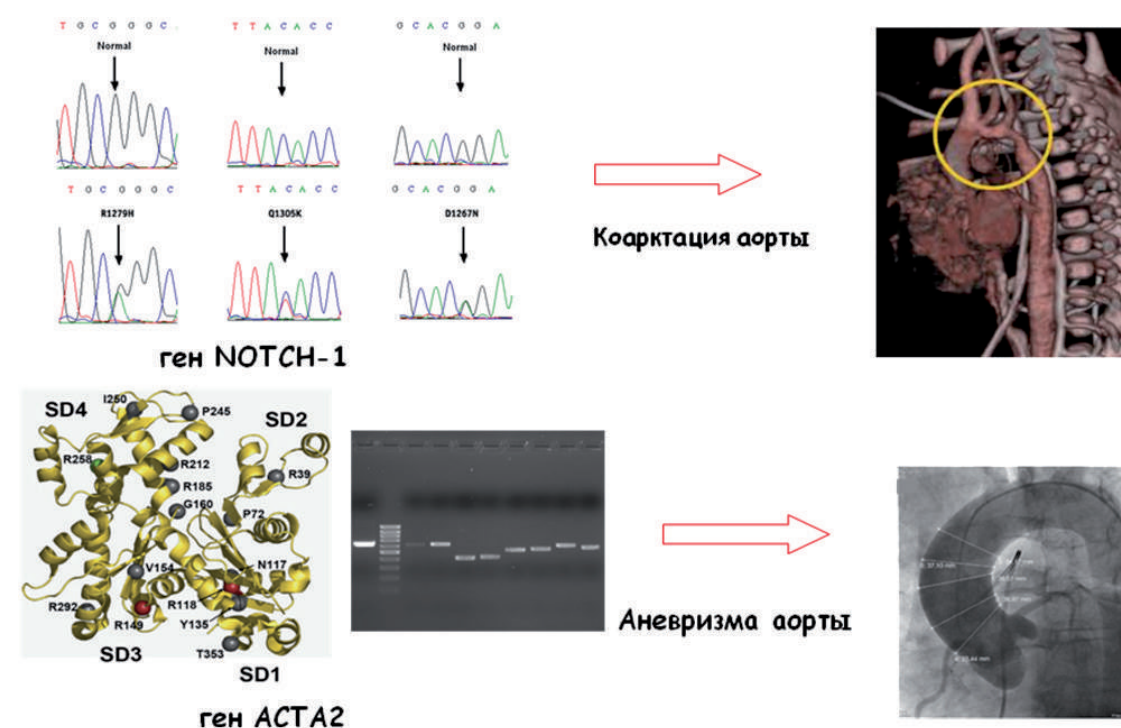
19 статей (5 иностранных, 14 российских) с суммарным импакт-фактором 13,910

Количество сделанных докладов международных, российских

24 доклада на российских и 18 докладов на международных конференциях

Патенты

4 патента



Результаты секвенирования генов *ACTA2* и *NOTCH1* у больных с аневризмой аорты и коарктацией аорты



Определение молекулярных мишеней для таргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний на основе антисенс-технологий

Руководитель:

к.м.н. **Костарева А. А.**

Ответственные исполнители:

к.б.н. **Федоров А. В.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

Институт молекулярной биологии и генетики

Институт экспериментальной медицины

Цель исследования

Определение молекулярных мишеней для таргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний на основе антисенс-технологий.

Материал и методы

Адаптированы методики количественного определения относительных уровней микроРНК, а также детекции эндогенных микроРНК в образцах культивируемых клеток и тканей методом гибридизации *in situ*. Произведена детекция предсказанных микроРНК в тканях миокарда и аорты лабораторных животных. Визуализация клеток с аномальным уровнем экспрессии микроРНК позволяет определить новые молекулярные мишени для диагностики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Основные результаты

Все задачи научно-исследовательской работы успешно решены. Предсказаны ключевые регуляторы генов участвующих в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Создана библиотека последовательностей для направленного синтеза антисенс-олигонуклеотидов, которые выступают в качестве зондов для детекции и подавления активности эндогенных микроРНК.

Количество опубликованных статей за три года

2 публикации в российских изданиях

Количество сделанных докладов международных, российских

2



Молекулярно-генетические механизмы развития вирусных миокардитов и совершенствование методов их диагностики

Руководитель:

академик РАН, профессор **Шляхто Е. В.**

Ответственные исполнители:

д.м.н. **Моисеева О. М.**

д.м.н. **Митрофанова Л. Б.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИО некоронарогенных заболеваний сердца

НИЛ патоморфологии

НИО аритмологии

НИЛ интервенционной кардиологии

НИО физиологии кровообращения

НИО лучевой диагностики

НИЛ ядерной кардиологии

Цель исследования

Разработать оптимальный алгоритм обследования больных с миокардитом на основе изучения молекулярно-генетических механизмов их развития.

Материал и методы

Выполнено 345 эндомикардиальных биопсий. Углубленное обследование проведено 74 пациентам с морфологически документированным лимфоцитарным миокардитом и 20 пациентам с дилатационной кардиомиопатией. Диагноз лимфоцитарного миокардита верифицирован на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов миокарда. Всем пациентам выполнены МРТ с контрастным усилением, исследование профиля маркерных кардиотропных аутоантител иммуноферментным методом, определение количества Т-регуляторных и Т-цитотоксических клеток в периферической крови методом проточной цитометрии. Присутствие специфических нуклеотидных последовательностей генома вируса определяют методом ПЦР. Сцинтиграфия с мечеными лимфоцитами выполнена 10 пациентам с лимфоцитарным миокардитом. С помощью ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени проведен анализ экспрессии генов в биоптатах миокарда.

Основные результаты

По данным эндомикардиальной биопсии миокардит диагностирован в 36 % случаев. Среди факторов, определяющих прогноз больных с лимфоцитарным миокардитом, ключевое значение имеет наличие клинических проявлений сердечной недостаточности в дебюте заболевания, а также степень снижения фракции выброса. Повышенный уровень аутоантител к β_1 -адренорецепторам — независимый предиктор развития неблагоприятного исхода у больных с лимфоцитарным миокардитом. Выявление вирусного генома не влияло на отдаленный прогноз больных с миокардитом. Для больных с лимфоцитарным миокардитом характерно увеличение популяции $CD4^+$ Т-регуляторных клеток. Наряду с этим, выявлено тенденция к увеличению пула цитотоксических $CD4^+CD28^{null}$ Т-лимфоцитов. Интерстициальный отек, регистрируемый с помощью T2-взвешенных МРТ-последовательностей, более характерен для больных с активным по морфологическим данным миокардитом. Раннее контрастное усиление выявляется у трети больных как с активным, так и с пограничным миокардитом. Томо-сцинтиграфия миокарда с мечеными аутолейкоцитами не может быть рекомендована для диагностики миокардита в связи с низкой чувствительностью метода.

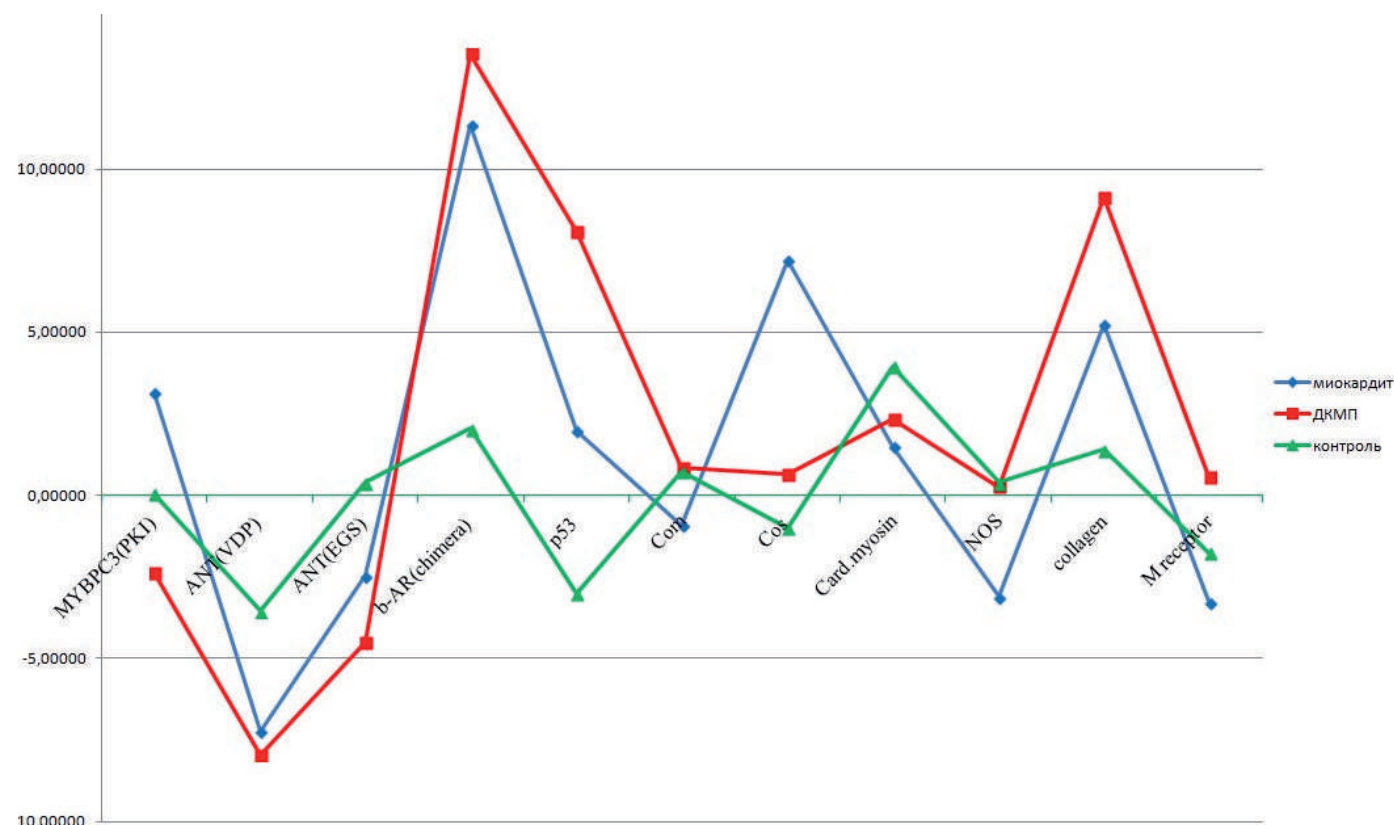
В работе проведен анализ содержания мРНК конститутивно экспрессируемых генов. Показано, что GAPDH и HPRT1 представляют собой наилучший минимальный набор референтных генов, обеспечивающих возможность поиска транскрипционных профилей – биомаркеров миокардита не только в тканях сердца, но и в клетках крови. В рамках настоящего исследования выявлен ряд генов, экспрессия которых меняется при развитии миокардита. Показана взаимосвязь между развитием воспалительного процесса в кардиомиоцитах и уровнем экспрессии таких генов, как NF-kB, IL2, NOTCH3, GLIPR, TMOD3, SEC24A, FCER1G, ITGB2, SIGLEC1, ADCY7. Дальнейший анализ полученных результатов позволит ответить на вопрос, является ли паттерн экспрессии мРНК в тканях сердца инструментом поиска потенциальных мишеней для терапевтических воздействий.

Количество опубликованных статей за три года

11 статей (2 иностранные, 9 российских) с суммарным импакт-фактором 7,075

Количество сделанных докладов международных, российских

18 докладов на российских и 9 докладов на международных конференциях



Профиль аутоантител у больных дилатационной кардиомиопатией, лимфоцитарным миокардитом и у практически здоровых лиц



Патофизиология атеротромбоза: роль структурных, иммунологических и биохимических факторов

Руководитель:

д.м.н., профессор Карпенко М. А.

Ответственные исполнители:

к. м. н. Березовская Г. А.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ сосудистой хирургии

НИЛ острого коронарного синдрома

НИЛ анестезиологии и реаниматологии

НИЛ РЭХ

Цель исследования

Провести анализ молекулярно-генетических, структурных, иммунологических факторов атеротромбоза с целью оптимизации подходов к прогнозированию, раннему выявлению, а также профилактике прогрессирования атеротромбоза аорты, коронарных артерий, магистральных сосудов нижних конечностей и развития острых кардиоваскулярных событий.

Материал и методы

В исследование вошли больные со стабильным и нестабильным течением ИБС (102 больных с ОКСБПСТ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений), после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием в экстренном и плановом порядке (90 больных) и коронарного шунтирования (КШ) (36 больных), а также после реконструктивных операций на аорте (36 больных) и артериях нижних конечностей (100 больных). Были проведены молекулярно-генетические, иммунологические, биохимические, рутинные гематологические исследования, тест генерации тромбина. Материал для морфологических исследований (атеросклеротические бляшки и фрагмента сосудистой стенки) был получен в ходе реконструктивных операций на аорте и артериях нижних конечностей. Пациентам проводились электрокардиография, стресс-эхокардиография, коронароангиография, магнитно-резонансная томография. Экспериментальные исследования проводились на свиньях (21 животное).

Основные результаты

1. Показатели теста генерации тромбина в богатой тромбоцитами плазме могут быть использованы для оценки действия двойной антиагрегантной терапии. Наиболее информативным показателем является скорость образования тромбина.

2. Оценка показателей теста генерации тромбина, выполненного в бедной тромбоцитами плазме, позволила сделать вывод о развитии гиперкоагуляции у больных ИБС в первые сутки после чрескожного коронарного вмешательства со стентированием, в то время как изменений показателей рутинного коагулограммы (АЧТВ, протомбинового индекса по Квику, уровня D-димеров, антитромбин III) выявлено не было. На основании этого наблюдения был сделан вывод о том, что показатели теста генерации тромбина более чувствительны, чем традиционные тесты, характеризующие состояние гемостаза, и в перспективе могут использоваться в клинической практике для интегральной оценки состояний гемостаза.

3. Выявленный при гистологическом исследовании V, VII и VIII тип атеросклеротической бляшки (классификация АНА 2005) может быть дополнительным критерием оценки прогноза отдаленного послеоперационного периода и указывать на низкий риск развития рестеноза зоны реконструированного артериального сегмента. Повышенная макрофагальная инфильтрация атеросклеротической

бляшки бедренной артерии (зона дистальной реконструкции) в сочетании с повышенным числом микрососудов бляшки, коррелирует с высоким риском поздних тромботических осложнений у больных, оперируемых по поводу ОАСНК.

4. Чрескожная коронарная реваскуляризация больных с рецидивом клиники ИБС после операции коронарного шунтирования при неэффективности консервативного лечения является безопасной и эффективной методикой, позволяющей достичь устойчивого антиангинального эффекта.

5. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что носительство FF генотипа гена рецептора витамина D снижает риск развития ИБС в 2,01 раза ($OR = 2,01 (1,12 \div 3,6)$). F аллель ассоциирована с повышенной транскрипционной активностью рецептора витамина D и, следовательно, с более выраженным атеропротективным эффектом.

6. Встречаемость L162V генотипа и V162 аллеля гена PPAR-alpha у больных ишемической болезнью сердца выше, чем у здоровых людей сопоставимого возраста. Носительство L162V генотипа гена PPAR-alpha ассоциировано с увеличением риска развития ишемической болезни сердца в возрасте до 55 лет. У больных ишемической болезнью сердца носителей L162V генотипа гена PPAR-alpha уровень маркеров дисфункции эндотелия – молекулы сосудистой адгезии 1 типа и интерлейкина-8 – выше, чем у больных носителей L162L генотипа.

7. Было установлено, что у больных гипертонической болезнью GG генотип тканевого фактора был ассоциирован с более ранним дебютом ишемической болезни сердца и повышением уровня провоспалительных цитокинов интерлейкина-8, интерферона-гамма, фактора некроза опухоли-альфа плазмы крови.

8. Оценка характеристик ЭКГ в остром периоде инфаркта миокарда, в частности, альтернация зубца T, по данным выполненной экспериментальной работы, позволяет прогнозировать объем поражения миокарда, оцениваемый в последующем с помощью магнитно-резонансной томографии. Таким образом, в ранние сроки ИМ и в период ишемии возможна неинвазивная оценка объема миокарда в зоне риска. Экспериментальные данные позволяют усовершенствовать методы стратификации риска и разработать методики неинвазивной оценки кардиопротективных эффектов при применении различных вмешательств для лечения ОКС.

9. Пациенты с ОКСбПСТ при отсутствии анамнеза ИБС, отсутствии ХСН до развития ОКСбПСТ, низком риске сердечно-сосудистых осложнений по шкале GRACE имеют высокую вероятность однососудистого поражения коронарного русла. Максимальную вероятность изолированного поражения одной из коронарных артерий имеют пациенты с ОКСбПСТ при наличии впервые возникшей стенокардии с отсутствием клинических признаков сердечной недостаточности и при сохраненной сократительной способности миокарда.

10. Местное применение транексамовой кислоты методом орошения полости перикарда перед закрытием грудины у пациентов, перенесших реконструктивную операцию на восходящем сегменте аорты, снижает кровопотерю в раннем послеоперационном периоде. Данный вид профилактики послеоперационных кровотечений может быть предложен для использования в рутинной практике.

Количество опубликованных статей за три года

14 (12 отечественных, 2 иностранных)

Количество сделанных докладов международных, российских

6 на российских конгрессах

4 на международных



Изучение вегетативной регуляции кровообращения и механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам

Руководитель:

академик РАН, профессор **Шляхто Е. В.**

Ответственные исполнители:

д.м.н., профессор **Цырлин В. А.**

Цель исследования

В эксперименте и в клинике изучить вклад артериального барорецепторного рефлекса в долговременную регуляцию артериального давления и предотвращение его повышения в ответ на возмущающее действие.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проводилось на культивируемых эксплантатах ткани сердца у крыс, у крыс линии Wistar и линии SHR.

Особенности автономной регуляции кровообращения в клинике изучались у больных резистентной артериальной гипертензией, которым выполнялись проба с острой солевой нагрузкой и ренальная денервация, у пациентов с синдромом обструктивного апноэ во сне. Исследование гипоксической тренировки проводилось у спортсменов-мужчин.

Основные результаты

Получены экспериментальные данные, доказывающие, что артериальный барорецепторный рефлекс принимает участие в долговременной регуляции артериального давления и препятствует его длительному повышению при возмущающем воздействии.

Изучено, как в условиях повышенной активности симпатической нервной системы функционируют механизмы, обеспечивающие контроль кровообращения во время физиологических гипертензивных реакций, и выявлено, что система артериального барорецепторного рефлекса оказывает противодействие длительному повышению артериального давления, влияя на нейрогенные механизмы регуляции кровообращения.

Показано, что длительное повышение артериального давления в условиях пережатия почечной артерии наблюдается у животных с исходно низкой величиной артериального барорецепторного рефлекса. Возникающая артериальная гипертензия в этих случаях сопровождается усилением активности симпатической нервной системы. При этом после спинализации животных происходит значительное уменьшение величин симпатического и соматического рефлексов как у нормотензивных крыс, так и у крыс линии SHR.

Экспериментальные результаты о взаимосвязи повышения активности симпатической нервной системы и состояния артериального барорецепторного рефлекса подтверждены клиническими данными у больных синдромом обструктивного апноэ во сне. Доказано, что в данной подгруппе снижение барорефлекторной регуляции ритма сердца ассоциируется с выраженностью апноэ, а ухудшение контроля артериального давления сочетается с повышением тонуса кожно-мышечных сосудов и неспецифической вазомоторной реактивности.

В экспериментальных условиях показано, что денервация ишемизированной почки хотя и снижает активность симпатической нервной системы, но не предотвращает развития артериальной гипертензии раннего генеза. Однако денервация обеих почек у крыс с устойчивой реноваскулярной гипертензией нормализует уровень артериального давления.

Экспериментальные предположения подтверждены клиническими данными после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов: наблюдалось выраженное снижение уровня артериального давления и концентрации метанефринов в плазме крови в течение 2 лет наблюдения.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что после курса гипоксических тренировок у спортсменов происходит увеличение объема кислорода и снижение максимального кислородного долга.

Количество опубликованных статей за три года

15 (3 иностранных и 12 российских)

Тема
10

Применение плюрипотентных и прогениторных стволовых клеток человека для моделирования in vitro патологических состояний заболеваний сердечно-сосудистой системы и системы крови

Руководитель:

К.М.Н. Костарева А. А.

Ответственные исполнители:

д.м.н. Малашичева А. Б.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ молекулярной кардиологии

НИЛ онкогематологии

Группа клеточной биологии

Цель исследования

Основной целью проекта является моделирование заболеваний, поиск новых терапевтических мишеней и тестирование новых фармакологических препаратов посредством использования прогениторных стволовых клеток человека, полученных из различных источников, а также индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

Материал и методы

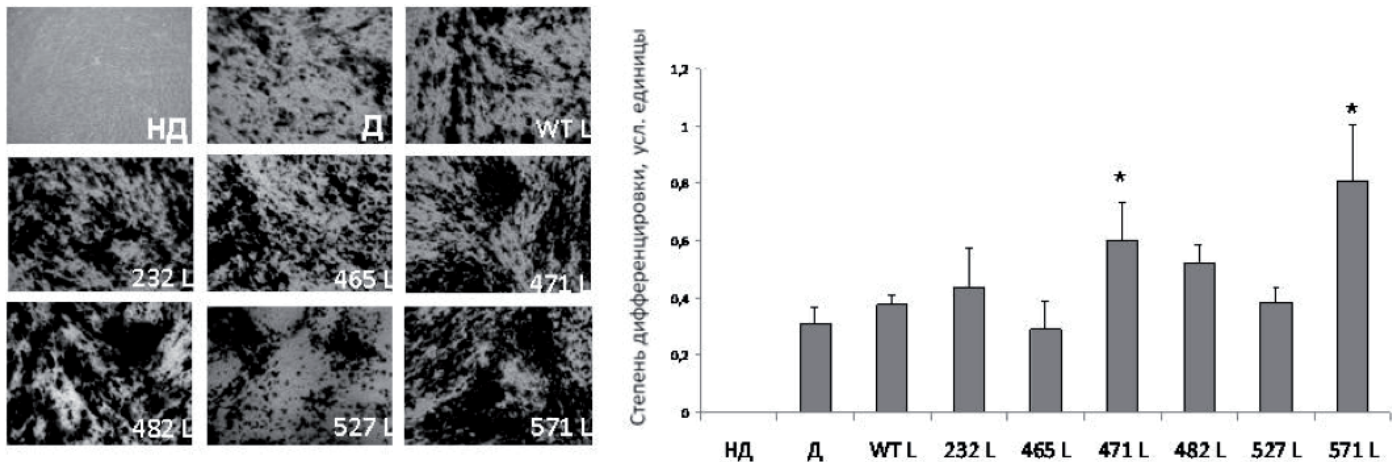
С целью выявления генетической природы заболевания проведено секвенирование 20 образцов ДНК пациентов с кардиомиопатиями и нарушениями ритма сердца методом секвенирования нового поколения с включением в исследуемую панель 108 генов. Для моделирования выявленных мутаций созданы вирусные конструкции на основе вирусного генома для последующей трансдукции стволовых клеток и изучения внутриклеточных механизмов развития заболевания.

Основные результаты

В результате проведенных работ была создана коллекция образцов ДНК и МСК больных с редкой патологией, проведено секвенирование нового поколения с определением причинных мутаций в группе из 46 пациентов, созданы и протестированы генетические конструкции, несущие мутации в генах ламина и плакофилина, начато изучение функциональных свойств клеток под действием данных мутаций. Продолжена работа по созданию коллекции иПК клеток от пациентов с редкой патологией, а также проведено изучение основных сигнальных путей в стромальных мультипотентных клетках, создана in vitro модель миелофиброза костного мозга.

Количество опубликованных статей за три года

5 статей (3 в российских изданиях и 2 в иностранных)



Влияние мутаций в гене LMNA на остеогенную дифференцировку ММСК, трансдуцированных контрольным вирусом, несущим ламин дикого типа (WT L) и гены ламина с мутациями (обозначены цифрами); а — фотографии клеточных культур, окрашенных Alizarin Red на отложения фосфата кальция на 21-е сутки дифференцировки, $\times 20$; б — результаты автоматизированного подсчета массива фотографий; по вертикали — относительная эффективность дифференцировки (число дифференцированных клеток на единицу площади). $P < 0,05$.

Тема
11

Поиск новых биомаркеров, предсказывающих риск развития гестационного сахарного диабета, и разработка способов его профилактики в группах высокого риска

Руководитель:

д.м.н. Гринёва Е.Н.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

Институт эндокринологии

НИЛ эндокринных заболеваний у беременных

Ответственные исполнители:

К.М.Н. Попова П.В.

Цель исследования

Выявление среди беременных женщин группы риска развития гестационного сахарного диабета.

Материал и методы

Обследовано 745 беременных женщин. На сроке беременности до 15 недель выполнены сбор анамнеза, объективное исследование, определение глюкозы в крови, забор и заморозка крови для последующего определения у женщин с ГСД и части женщин без ГСД уровня инсулина, С-пептида, лептина, адипонектина, 25(ОН)-витамина Д, С-реактивного белка, липидного спектра крови, гликозилированного альбумина, фруктозамина, плацентарного лактогена и плацентарного гормона роста. На сроке беременности 24–32 недели выполнен пероральный глюкозотолерантный тест (ГТТ) с 75 г глюкозы, проведено анкетирование с уточнением параметров питания и физической активности до и во время беременности.

Основные результаты

Развитие ГСД было ассоциировано с более высокими ИМТ, окружностью живота, возрастом, уровнем систолического и диастолического АД, уровнем глюкозы натощак, триглицеридов, инсулина, лептина, индексом НОМА и более низким уровнем адипонектина, а также отягощенной по СД наследственностью, невынашиванием беременности и макросомией плода в анамнезе. При построении дерева решений (классификации) методом CRT выявлено, что наиболее значимыми факторами для прогнозирования гестационного диабета из вышеуказанных были: окружность живота более 91,5 см, уровни триглицеридов более 1,1 ммоль/л, лептина более 46,7 нг/мл и индекс НОМА более 2,3.

Выявлено, что факторами, оказывающими наиболее значимое влияние на развитие ГСД, являлись длительность ходьбы в день и частота употребления цельнозернового хлеба. На основании логистической регрессии ходьба более 30 минут в день снижала риск развития ГСД в 2 раза (ОШ 0,512; 95 % ДИ 0,296–0,885), $p = 0,017$, а ходьба более 60 минут в день — в 3,5 раза (ОШ 0,286; 95 % ДИ 0,139–0,586, $p = 0,001$) по сравнению с женщинами, ходившими менее 30 минут в день. Употребление цельнозернового хлеба 1–3 раза в неделю снижало риск развития ГСД в 2 раза по сравнению с женщинами, употреблявшими его менее 1 раза в неделю (ОШ 0,480; 95 % ДИ 0,274–0,840, $p = 0,01$).

Применение новых Российских критериев существенно увеличивало частоту выявления ГСД, причем преимущественно за счет диагностики по гликемии натощак при первом обращении по беременности.

Количество опубликованных статей за три года 5 статей (1 иностранная, 4 российских)

Количество сделанных докладов международных, российских

8 докладов, из них 5 на международных и 3 на российских конференциях

Частота выявления гестационного диабета по результатам глюкозотолерантного теста у женщин с уровнем гликемии натощак при первом обращении $> 5,1$ ммоль/л и $< 5,1$ ммоль/л.

Глюкоза натощак, ммоль/л	Наличие ГСД по результатам ГТТ		Всего
	Нет	Да	
$< 5,1$	423 (59,7%)	120 (16,9%)	543 (76,7 %)
$\geq 5,1$	110 (15,5%)	55 (7,8 %)	165 (23,3 %)
Всего	533 (75,3%)	175 (24,7%)	708 (100 %)

Тема
12

Изучение клинико-лабораторных характеристик моногенного сахарного диабета и установление его вклада в структуру заболеваемости диабетом у детей

Руководитель:

д.м.н., профессор **Гринёва Е. Н.**

Ответственные исполнители:

к.м.н. **Никитина И. Л.**

к.м.н. **Костарева А. А.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ детской эндокринологии Института эндокринологии

Институт молекулярной биологии и генетики

Цель исследования

Проведение молекулярно-генетического обследования в соответствии с клиническими показаниями пациентов с диабетом для установления вклада моногенного диабета (MODY1,3, неонатального диабета) в структуру заболеваемости диабетом, коррекции метаболического контроля, прогнозирования семейного генетического риска, а также уточнения влияния моногенных расстройств секреции инсулина, включая врожденный гиперинсулинизм, на различные аспекты здоровья детей.

Материал и методы

Всего обследовано 82 чел., из них 5 детей с неонатальным диабетом, 7 — с врожденным гиперинсулинизмом. Молекулярно-генетическое обследование включало секвенс генов KCNJ11, ABCC8, HNF-1α, HNF-4α, EIF2AK3 в соответствии с существующими протоколами методом двунаправленного прямого секвенирования на аппарате ABI PRISM 3130 после выделения ДНК из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции.

Основные результаты

Уточнены показания (клинико-биохимического симптомокомплекса) для молекулярно-генетического обследования пациентов с сахарным диабетом и их кровных родственников; идентифицированы мутации, определяющие персонализацию терапевтических подходов (перевод на пероральные сахароснижающие препараты при моногенном диабете, выбор хирургической или медикаментозной тактики в отношении больных с врожденным гиперинсулинизмом); создана система ранней диагностики сахарного диабета среди кровных родственников пациента с генетически подтвержденным вариантом моногенного диабета. В процессе исследования выявлены афектные семьи с MODY3, при этом у части членов семьи диабет был диагностирован на доклинической стадии, им были сформированы протоколы наблюдения и даны рекомендации, направленные на превенцию клинической стадии диабета.

Количество опубликованных статей за три года

6 статей в российских рейтинговых и зарубежных журналах

Количество сделанных докладов международных, российских

4 устных доклада на российских конференциях

2 постерных доклада на международных конференциях

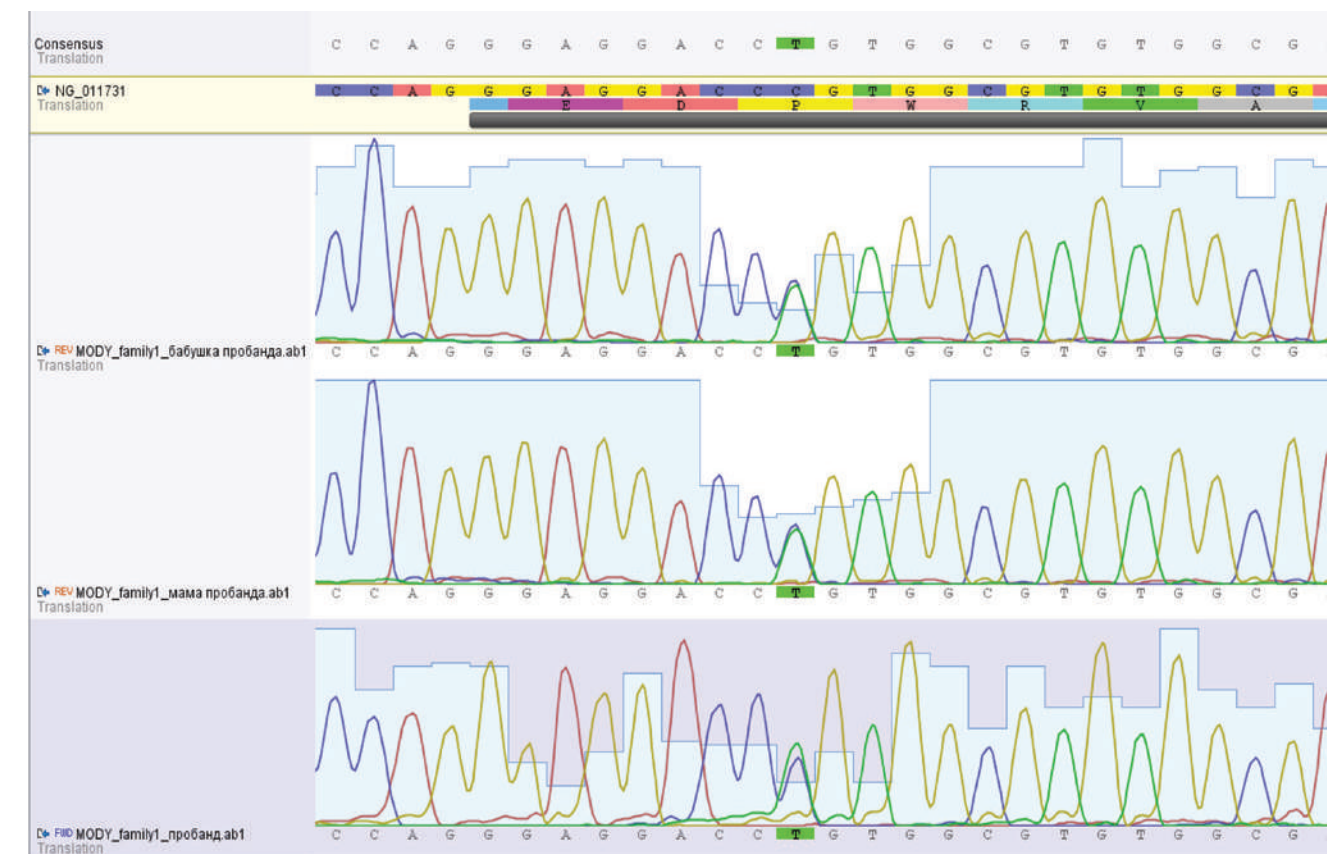


Рисунок 1

Семья 1. Наследование мутации rs137853243 P112L среди кровных родственников

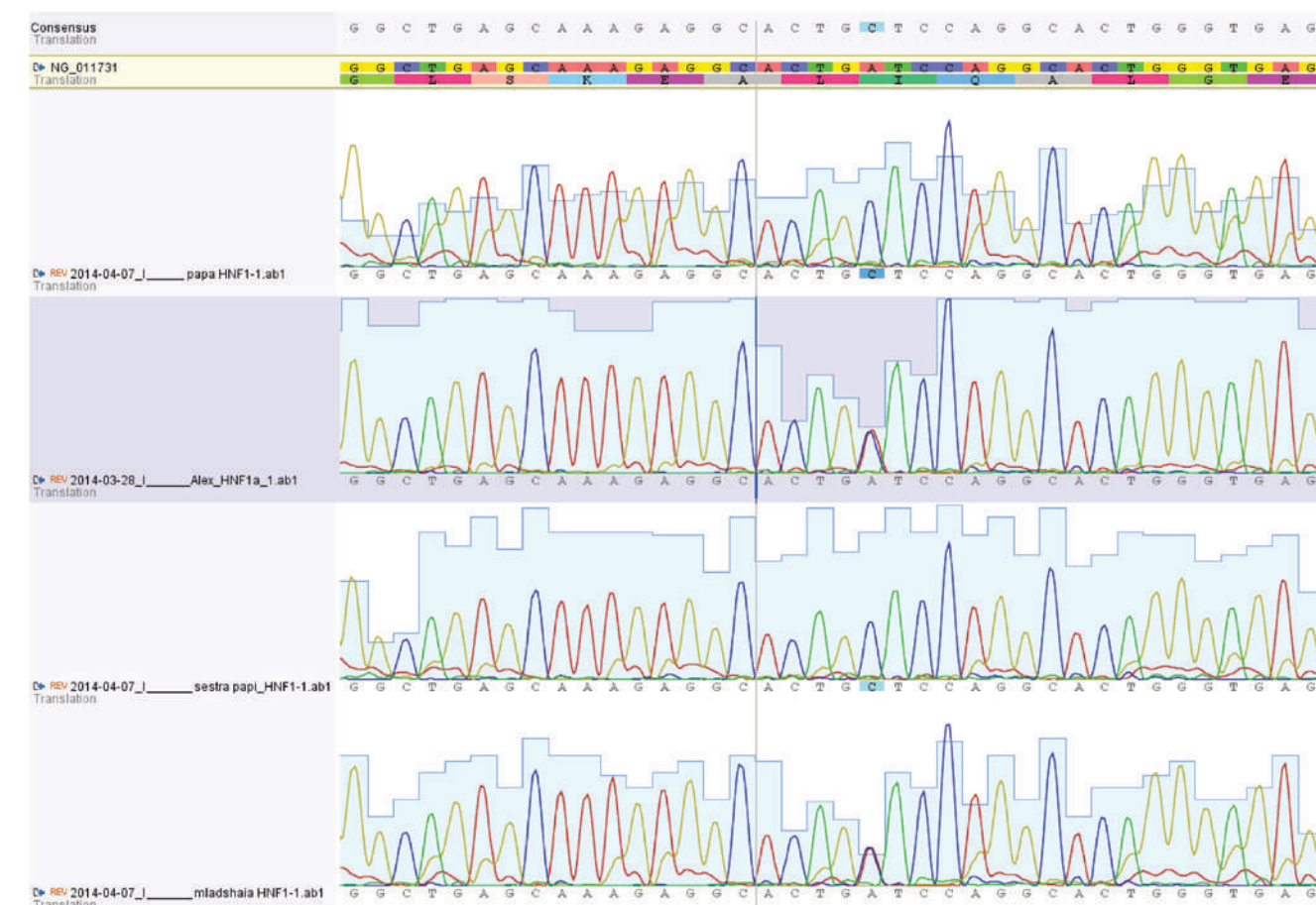


Рисунок 2

Семья 2. Результаты секвенса гена HNF-1α — однонуклеотидный полиморфизм в гене HNF-1β rs1169288 I27L



Молекулярно-генетические факторы и новые маркеры риска фибрилляции предсердий при патологии щитовидной железы

Руководитель:

д.м.н., профессор **Гринёва Е. Н.**

Ответственные исполнители:

д.м.н., доцент **Бабенко А. Ю.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

Институт эндокринологии
Институт молекулярной биологии и генетики
НИЛ математического моделирования

Цель исследования

Выявление новых маркеров риска, включая молекулярно-генетические, развития и сохранения фибрилляции предсердий (ФП) тиреотоксического генеза

Материал и методы

Обследовано 256 пациентов с тиреотоксикозом (ТТ) различного генеза и тяжести, в том числе 165 пациентов с диффузным токсическим зобом (ДТЗ). Методы обследования включали оценку уровня тироидных гормонов и ТТГ иммуноферментным методом, ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, ЭхоКГ. Определялись генотипы по ряду полиморфизмов генов: 1) ген, экспрессия которого в миокарде регулируется трийодтиронином (полиморфизм The92Ala гена дейодиназы 2 типа), 2) ген, играющий ключевую роль в изменении сократимости миокарда и аритмогенезе (полиморфизмы гена $\beta 1$ -адренорецептора ($\beta 1$ -AP) Gly389Arg и Ser49Gly).

Основные результаты

Выявлен ряд новых детерминант развития ФП — это длительность тиреотоксикоза, концентрический характер гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), степень повышения уровня свободного ТЗ. Был проведен многофакторный анализ с оценкой вклада известных (пол, возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС), размер левого предсердия (ЛП)) и вновь выявленных факторов в развитие и сохранение ФП. Установлено, что для развития ФП наиболее значимым фактором оказалась длительность ТТ. Факторами риска сохранения ФП после излечения ТТ являлись длительность тиреотоксикоза и существования ФП, концентрическая ГЛЖ и размер ЛП. Изучена роль полиморфизмов генов дейодиназы 2 типа и $\beta 1$ -адренорецептора в развитии и сохранении ФП. Полиморфизм гена дейодиназы 2 типа (D2) Thr92Ala оказывал существенное влияние на выраженность клинических проявлений, в том числе со стороны сердца. Генотип гена D2 существенно влиял на риск развития ДТЗ и ее клиническое течение: риск развития ДТЗ был в 2 раза выше у носителей аллеля T(Thr92). Генотип по полиморфизму гена D2 также влиял на сердечно-сосудистый прогноз — у носителей аллеля T не только вероятность развития ГЛЖ была выше, но и ее сохранение при годовом контроле у пациентов, сохранявших стойкий эутиреоз, также было выше.

Вероятность развития ремиссии на фоне консервативной терапии в течение стандартного периода лечения (18 месяцев) была в 7,9 раз выше у носителей аллеля A. Изученные полиморфизмы гена $\beta 1$ -AP (Gly389Arg и Ser49Gly) также не вошли в число ведущих предикторов развития и сохранения ФП при ТТ. У носителей генотипа Gly389Gly по полиморфизму Gly389Arg.

Количество опубликованных статей за три года 7 статей (из них 2 в иностранных журналах)

Количество сделанных докладов международных, российских 3 доклада на конференциях

Патенты и другое при наличии

Защищена диссертация на соискание степени д.м.н.



Изучение эпидемиологии первичного гиперальдостеронизма и отработка алгоритма его диагностики

Руководитель:

д.м.н., профессор **Гринёва Е. Н.**

Ответственные исполнители:

к.м.н. **Звартау Н. Э.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИО эндокринной хирургии
НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии
Группа детской кардиохирургии
Отделение эндокринологии

Цель исследования

Цель научно-исследовательских работ при реализации проекта состоит в оценке распространенности первичного гиперальдостеронизма среди больных артериальной гипертензией со случайно выявленными образованиями надпочечников, с отработкой алгоритма применения современных способов диагностики заболевания.

Материал и методы

В процессе исследования выполнены следующие работы:

1. Определено альдостерон-рениновое соотношение (АРС) у 314 больных артериальной гипертензией 1–3 степени, в том числе резистентной к терапии. Среди пациентов с повышенным АРС диагноз первичного гиперальдостеронизма был подтвержден у 27 пациентов (8,6 % из всех обследованных больных АГ, 19,2 % среди пациентов с повышенным АРС), у всех одновременно с увеличением АРС определялось и повышение уровня альдостерона.

2. Определено альдостерон-рениновое соотношение у 558 больных со случайно выявленными образованиями надпочечников и артериальной гипертензией; у них исключены другие причины артериальной гипертензии (в том числе на основании оценки уровня гормонов, эндокринной гипертензии).

3. Подтверждающая проба с внутривенной солевой нагрузкой для выявления несупрессируемой продукции альдостерона проведена 41 больному с альдостерон-рениновым соотношением выше 30 (при определении активности ренина плазмы) и 380 (при определении прямой концентрации ренина).

Основные результаты

Результаты проведенных работ показали, что распространенность первичного гиперальдостеронизма среди больных артериальной гипертензией составляет в среднем 8,6 %; при этом наиболее информативна комплексная оценка увеличения АРС совместно с повышением уровня альдостерона. В то же время в популяции больных со случайно выявленными образованиями надпочечников и артериальной гипертензией распространенность первичного гиперальдостеронизма оказалась довольно высокой и составила 15,4 %.

Количество опубликованных статей

за три года: 3 статьи в российских изданиях

Количество сделанных докладов

международных, российских: 3 доклада

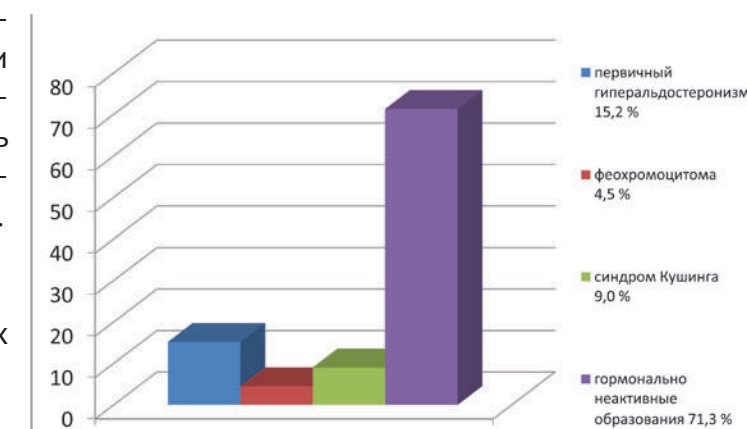


Рисунок 1

Распространенность первичного гиперальдостеронизма в обследованной группе пациентов



Механизмы плеiotропных влияний дефицита витамина D

Руководитель:

д.м.н., профессор **Гринёва Е. Н.**

Ответственные исполнители:

д.м.н. **Каронова Т. Л.**

д.м.н. **Никитина И. Л.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ клинической эндокринологии

НИЛ детской эндокринологии

Институт молекулярной биологии и генетики

Цель исследования

Оценить вклад дефицита витамина D и носительства полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (ApaI, BsmI, TaqI полиморфизмы) в развитии нарушений костного ремоделирования, отдельных компонентов метаболического синдрома и метаболического синдрома в целом.

Материал и методы

За 2012–2014 гг. было обследовано 1569 жителей Санкт-Петербурга и 95 жителей Республики Карелия (г. Петрозаводск).

Определение уровня 25(OH)D в сыворотке крови проводилось при помощи иммунохемилюминесцентного метода с использованием анализатора ARCHITECT i8000SR и коммерческих реактивов (Abbott, США). Уровень инсулина, ИФР-I, паратормона (ПТГ), адипонектина, лептина, сыворотки крови определялся методом иммуноферментного анализа.

Идентификации ApaI, BsmI, TaqI полиморфизмов гена рецептора витамина D проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом.

Оценку минеральной плотности костной ткани (МПК), количества и распределения жировой ткани проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) с использованием аппарата LunarProdigy (США).

Основные результаты

Показано, что у жителей северо-западного региона РФ распространенность дефицита и недостатка витамина D составила 83,2 % (45,7 % и 37,5 %, соответственно), дефицит витамина D чаще встречался у женщин жителей Санкт-Петербурга, чем у мужчин (50,4 % и 36,6 %, соответственно; $p < 0,05$), в то время как его недостаток был представлен с одинаковой частотой в обеих гендерных группах (33,7 % и 36,6 % соответственно; $p > 0,05$). Вместе с тем, распространенность недостатка и дефицита витамина D в Республике Карелия не зависела от пола обследованных, и была диагностирована у 90,4 % женщин и у 93,0 % мужчин соответственно ($p > 0,05$).

Была установлена тесная взаимосвязь между уровнем 25(OH)D и особенностями питания, а также количеством жировой ткани как у детей, так и у взрослых. Результаты генетического исследования показали отсутствие взаимосвязи между носительством определенных полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (ApaI, BsmI, TaqI полиморфизмы) с низким уровнем обеспеченности витамином D, однако установили связь между носительством отдельных генотипов (BB, AA+Аа) гена рецептора витамина D и концентрация атерогенных липопротеинов у женщин.

Результаты 3-месячного проспективного наблюдения за женщинами, получавшими терапию стандартными дозами витамина D (800 МЕ в сутки) показали отсутствие увеличения концентрации 25(OH) D в сыворотке крови, а результаты длительного 3-летнего наблюдения — прирост уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови только у лиц с исходным уровнем данного показателя ниже 39,0 нМоль/л.

Количество опубликованных статей за три года

8 статей в российских изданиях

1 в зарубежном издании

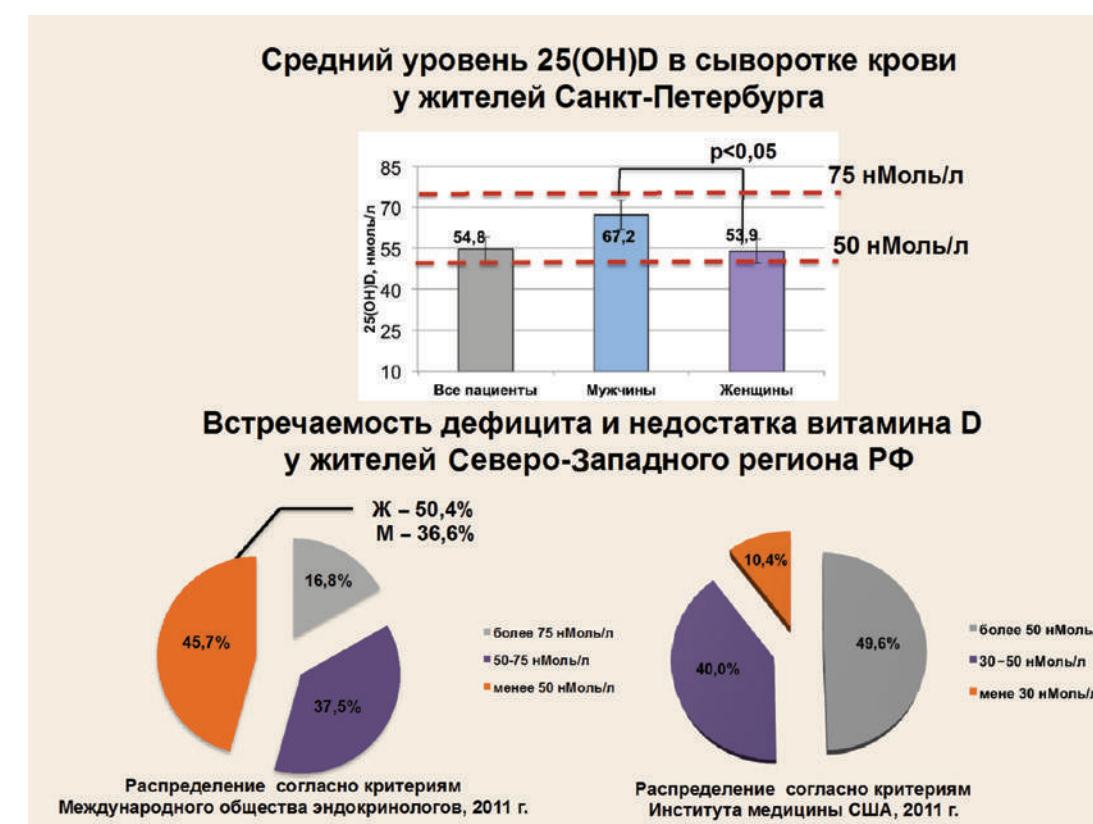
Количество сделанных докладов международных, российских

8 докладов на российских конференциях и конгрессах

7 постерных докладов на международных конгрессах

Патенты

Получен приоритетный номер заявки на патент № 2014111873 «Способ повышения уровня витамина D у женщин с абдоминальным ожирением с высоким риском развития метаболического синдрома» от 27.03.2014



Тема
16

Изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей опухолей гипофиза и их вклада в развитие сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности

Руководитель:

д.м.н., профессор **Гринёва Е. Н.**

Ответственный исполнитель:

к.м.н. **Цой У. А.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

Институт молекулярной биологии и генетики
 НИО патоморфологии
 НИО эндокринной хирургии
 НИЛ электрокардиологии кровообращения
 НИЛ кардиопульмонального тестирования
 НИО физиологии кровообращения
 НИЛ ангионеврологии
 НИО артериальной гипертензии
 НИЛ диабетологии
 НИЛ клинической эндокринологии

Цель исследования

Изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей опухолей гипофиза, а также особенностей поражения сердечно-сосудистой системы при этих заболеваниях.

Материал и методы

Методы исследования: полисомнографическое исследование (Система «Embla N7000» (Natus, США) и программного обеспечения Remlogica (США)), гормональное исследование (оценка гормона роста, ИФР-1), оценка экскреции метанефринов с мочой, суточное мониторирование АД (портативный прибор «SpaceLabs 90207» (SpaceLabs Medical, США)), холтеровское мониторирование ЭКГ 2.6, регистрация СУ ЭКГ в ортогональных отведениях по Симсону с помощью кардиографа «Кардиотехника – ЭКГ-8», катетеризация пещеристых и нижних каменистых синусов с селективным забором крови на АКТГ и пролактин, тест с инсулиновой гипогликемией, иммуногистохимическое исследование (экспрессия соматостатиновых рецепторов, допаминовых рецепторов, расчет индекса Ki-67) в гистологическом материале аденом гипофиза.

Обследовано 50 пациентов с активной акромегалией.

Основные результаты

Получены данные о том, что частота выявления нарушений дыхания во сне (НДС) среди больных активной акромегалией значительно превышает встречаемость этой патологии в общей популяции. У пациентов с акромегалией сходные по тяжести НДС развиваются при меньшем ИМТ, а при сопоставимом ИМТ у больных с активной акромегалией выявляются более тяжелые НДС. Продемонстрировано наличие положительной взаимосвязи между тяжестью НДС (ИАГ) и длительностью акромегалии и уровнем ИФР-1.

Получены данные о том, что катетеризация нижних каменистых синусов может приводить к неправильной диагностике источника гиперпродукции АКТГ, и только результаты катетеризации пещеристых синусов позволяют установить точный диагноз.

Не выявлено корреляций между инвазивным ростом аденом гипофиза и индексом Ki-67. Индекс Ki-67 был выше, хотя и не достоверно, в группе пациентов, у которых развился рецидив аденомы меньше чем через 2 года.

Количество опубликованных статей за три года

6 статей

Количество сделанных докладов международных, российских

Доклады на международных конференциях: 4

Устные доклады на российских конференциях: 4

Тема
17

Изучение молекулярно-биологических основ кардиопротективных и вазопротективных механизмов действия сахароснижающих препаратов (метформина, ингибиторов ДПП-4, аналогов/миметиков ГПП-1) с использованием экспериментальных моделей сахарного диабета

Руководитель:

д.м.н., профессор **Гринёва Е. Н.**

Ответственные исполнители:

д.м.н., профессор **Галагудза М. М.**д.м.н., доцент **Бабенко А. Ю.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

Институт эндокринологии
 Институт экспериментальной медицины
 Институт молекулярной биологии и генетики

Цель исследования

Изучение молекулярно-биологических основ кардиопротективных и вазопротективных механизмов действия сахароснижающих препаратов (метформина, ингибиторов ДПП-4, аналогов/миметиков ГПП-1) с использованием экспериментальных моделей сахарного диабета у животных

Материал и методы

В исследовании использована модель неонатального стрептозотоцинового СД, была разработана модель СД 2 типа (СД2) с ожирением и диабетическим гломерулосклерозом у геминефрэктомированных крыс со стрептозотин-никотинамид-индуцированным сахарным диабетом и метаболическим синдромом вследствие высокожирового питания. При изучении кардиопротективных эффектов различных сахароснижающих препаратов использовались следующие методики: 1) модель ретроградной перфузии изолированного сердца по Лангендорфу с индукцией 30-минутной глобальной ишемии с последующей 120-минутной реперфузией; 2) моделирование острого инфаркта миокарда путем индукции 40-минутной глобальной ишемии (наложение лигатуры на коронарную артерию) с последующей реперфузией in vivo. Измерение экспрессии активированной формы АМФК было выполнено при использовании методики Вестерн-блоттинга.

Основные результаты

Показано, что экспериментальный СД может обеспечивать метаболическое прекондиционирование миокарда, а умеренная гипергликемия может способствовать уменьшению повреждения миокарда при гипоксии. Метформин оказывал кардиопротективное действие при его локальном введении в сердце интактных животных, причем этот эффект был ассоциирован с активацией АМФК. При системном введении метформина до ишемии кардиопротективный эффект отсутствовал.

Эксенатид при применении после развития ишемии не оказывал кардиопротективного эффекта при экспериментальном СД2. В тоже время при начале введения препарата в период до развития ишемии было выявлено повышение устойчивости миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению при СД2. Инсулин, напротив, не оказывал эффекта на устойчивость миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению при СД2.

У нефрэктомированных крыс со стрептозотин-индуцированным сахарным диабетом на фоне высокожирового питания монотерапия вилдаглиптином, а также комбинация вилдаглиптина с метформином, достоверно уменьшали уровень рутинных маркеров повреждения почек и выраженность морфологических диабетических изменений.

Уровни KIM-1, NGAL у крыс с сахарным диабетом 2 типа выражено и статистически значимо коррелировали с рутинными маркерами ДН, что может указывать на их высокую диагностическую значимость в раннем выявлении диабетической нефропатии.

Метформин при экспериментальном СД2 уменьшал уровень маркеров канальцевой дисфункции.

Количество опубликованных статей за три года: 4 статьи, из них 1 в зарубежном издании

Количество сделанных докладов международных, российских

7 докладов на международных зарубежных конференциях

8 докладов на российских конференциях с международным участием



Изучение распространенности и механизмов развития когнитивных расстройств при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и факторах риска. Поиск ранних маркеров когнитивного дефицита

Руководитель:

д.м.н., профессор **Баранцевич Е. Р.**

Ответственный исполнитель:

д.м.н. **Зуева И. Б.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИО ангионеврологии

Цель исследования

Целью работы было изучить распространенность, методы диагностики и механизмы развития когнитивных нарушений у больных с сердечно-сосудистыми факторами риска.

Материал и методы

Обследовано при помощи нейропсихологических опросников 883 человека; из них 440 пациентов с факторами сердечно-сосудистого риска и без таковых были включены в трехлетнее проспективное наблюдение для изучения динамики когнитивного дефицита и построения математической модели. Проводились: исследование когнитивных функций с помощью опросников FAB, MMSE, тест «рисования часов», тест «10 слов по Лурии», тест Шульте, шифровка, тест памяти Векслера, тест вербальных ассоциаций, CFQ. Объективизация данных, полученных при тестировании, осуществлялась с помощью методики когнитивного вызванного потенциала.

Основные результаты

Установлено, что легкие когнитивные нарушения встречаются у 62 % лиц среднего возраста из Санкт-Петербурга. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с когнитивными расстройствами наряду с возрастом, являются: наличие абдоминального ожирения, уровень артериального давления, глюкозы и общего холестерина.

Доказано, что легкие когнитивные нарушения отмечаются у 76 % пациентов с метаболическим синдромом. У пациентов с метаболическим синдромом когнитивные расстройства более значимы, чем у больных с наличием отдельных компонентов данного синдрома.

Установлено, что у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными нарушениями, по данным нейропсихологических тестов, по сравнению с пациентами без когнитивных расстройств латентный период когнитивного вызванного потенциала головного мозга выше; выявляется нарушение метаболизма головного мозга, характеризующееся увеличением лактата и инозитола при отсутствии морфологических изменений головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии.

Определено, что у пациентов с метаболическим синдромом и когнитивными нарушениями по сравнению с больными без когнитивных расстройств выявляется более высокий уровень эндогенных каннабиноидов анандамида и 2-арахидоноилглицерола, а также лептина. Доказано, что уровень 2-арахидоноилглицерола ассоциируется с объемом оперативной памяти, быстротой реакции и способностью концентрировать внимание. Установлено, что носительство S и LG аллеля гена серотонинового транспортера, T аллеля гена метилтетрагидрофолатредуктазы и C аллеля гена регулятора транспорта дофамина ассоциируется с большей скоростью снижения когнитивных функций, а носительство ST генотипа гена фактора роста нейронов способствует сохранению когнитивных функций у больных с метаболическим синдромом.

Определено, что у больных метаболическим синдромом терапия эпросартаном и амлодипином в большей степени, чем лечение периндоприлом, улучшает показатели когнитивных функций.

Количество опубликованных статей за три года: 9 статей

Количество сделанных докладов международных, российских: 3 доклада



Изучение механизмов задержки внутриутробного развития плода и реализация этих механизмов в постнатальном периоде в виде повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета

Руководитель:

д.м.н. **Иванов Д. О.**

Ответственные исполнители:

к.м.н. **Петренко Ю. В.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ физиологии и патологии новорожденных

НИЛ онкогематологии

НИЛ физиологии и патологии беременности и родов

НИЛ патоморфологии

Цель исследования

Оценить влияние про- и контринсулярных факторов на риск формирования нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности у детей, рожденных с ЗВУР.

Материал и методы

В процессе работы всем детям основной группы, группы контроля и группы сравнения проводилась оценка основных антропометрических показателей в период новорожденности и в динамике на 1 году жизни; осуществлялся забор крови из вены у беременных женщин, забор пуповинной крови, а также венозной крови у детей в ранний неонатальный период и в возрасте 3 мес., 6 мес., 1 года для дальнейшего определения уровней IGF-1, IGF-2, IGFBP-3, СТГ, глюкозы и инсулина в сыворотке крови и оценки инсулиновой чувствительности и секреции; проводилось изучение изменений в содержании IGF-1 и СТГ у детей с ЗВУР в пуповинной крови, а также в возрасте 3 месяцев жизни в зависимости от типа ЗВУР и темпов постнатального роста.

Основные результаты

1. У всех беременных с СЗРП, особенно при СЗРП 3 степени, имеет место отягощенный соматический, акушерско-гинекологический анамнез, неблагоприятное течение беременности.

2. Организм больной матери функционирует с большой нагрузкой в результате накопления ЭТС и усиления воспалительного ответа в системе мать-плацента-плод, что подтверждалось сдвигами в основных показателях гомеостаза, в том числе иммунограмм.

3. Дифференцированное использование методов ЭТ (при 1–2 степени ЗВУР плода – МПА, при ЗВУР плода 3-й степени – АТ второго поколения) в сочетании с ВЛОК у беременных с ЗВУР плода на фоне различной патологии безопасно.

4. В целом при проведении ЭТ отмечается нормализующий эффект для исследованных показателей гомеостаза системы мать-плацента-плод с благоприятными исходами гестации для матерей и новорожденных.

5. Потери плодов у трех из 141 (2,1 %) женщин были только при запоздалом начале ЭТ у беременных при аутоиммунной патологии (АФС – у двух пациенток, дерматит Дюринга и врожденная тромбофилия – у одной).

Количество опубликованных статей за три года

9 статей в российских изданиях



Изучение распространенности компонентов метаболического синдрома среди детей и подростков

Руководитель:

К.М.Н. **Леонова И. А.**

Ответственные исполнители:

д.м.н. **Никитина И. Л.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ диагностики и лечения патологии детского возраста

НИЛ детской эндокринологии

НИЛ математического моделирования

НИЛ молекулярной кардиологии

НИЛ эпидемиологии

Цель исследования

Выявление распространенности компонентов метаболического синдрома у детей школьного возраста.

Материал и методы

Объектом обследования явились семьи, имеющие детей школьного возраста с ожирением — основная группа. Группа сравнения: дети и подростки с нормальными показателями массы тела и АД.

Первый этап — антропометрия, измерение артериального давления, УЗИ органов брюшной полости и почек, определение в крови липидограммы, креатинина, сахара натощак, мочевой кислоты, ЭКГ, консультации специалистов для исключения хронических очагов инфекции (консультация ЛОР-врача, стоматолога, гастроэнтеролога).

Второй этап (в условиях диагностического центра) — углубленное исследование у детей с прогрессированием избытка массы тела и/или отсутствием эффекта: биоимпедансометрия, эхокардиография, УЗИ почек с определением почечного кровотока (индекса резистентности) по данным доплерографии, суточное мониторирование АД, определение в крови сахара, мочевой кислоты, креатинина, цистатина С, липидограммы, С-реактивного белка, определение в утренней моче соотношение протеин/креатинин и альбумин/креатинин, определение в суточной моче креатинина, мочевой кислоты, белка, микроальбуминов, бета-2-микроглобулина, расчет скорости клубочковой фильтрации по креатинину и/или по цистатину С; клиренс и экскретируемая фракция мочевой кислоты

Третий этап — коррекция выявленных нарушений трофического статуса, индивидуальный подбор диеты и физической нагрузки, определение инструментальных и лабораторных показателей в динамике 1 раз в год.

Основные результаты

По результатам скрининга (антропометрия, измерение артериального давления) детей школьного возраста, проживающих в Приморском районе Санкт-Петербурга, получены объективные данные о распространенности избытка массы тела, ожирения и артериальной гипертензии у детей. Проведена комплексная оценка (компонентный состав тела, биохимические, гормональные, генетические маркеры, показателей функциональное состояние органов и систем организма) здоровья, что позволило изучить состояние сердечно-сосудистой системы, органов желудочно-кишечного тракта и почек, выявить наиболее значимые предикторы метаболического синдрома у детей школьного возраста и может являться основой для дальнейшей разработки программ лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития осложнений.

Количество опубликованных статей за три года

8 статей в российских изданиях

Количество сделанных докладов международных, российских: 4 доклада



Изучение этиопатогенеза врожденных пороков сердца у детей и разработка новых подходов профилактики, лечения и реабилитации

Руководитель:

К.М.Н. **Костарева А. А.**

Ответственные исполнители:

К.Б.Н. **Малашичева А. Б.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ молекулярной кардиологии

НИЛ детской эндокринологии

НИЛ детской кардиохирургии

НИЛ хирургии детского возраста

Цель исследования

Целью выполняемого проекта являлось исследование роли сократительных белков, транскрипционных факторов, а также хромосомных перестроек в возникновении врожденных пороков сердца и множественных пороков развития.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с различными врожденными пороками сердца (в том числе семейного характера), желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, а также пациенты с недифференцированной умственной отсталостью. В общей сложности обследовано 220 пациентов.

В качестве материала использовали геномную ДНК, выделенную из клеток периферической крови, препараты с хромосомами ФГА-стимулированных Т-лимфоцитов крови, препараты с некультивированными клетками крови и клетками буккального эпителия. В проекте использовались современные и актуальные методы молекулярной генетики, методы стандартной и молекулярной цитогенетики, в частности, секвенирование экзонов генов (совокупность белок-кодирующих участков генов) методом Сэнгера, метод дифференциальной окраски хромосом (метод G-окраски), флуоресцентная in situ гибридизация (FISH) и сравнительная геномная гибридизация на ДНК микрочипах (array-CGH).

Основные результаты

По итогам настоящего проекта созданы: подробная база данных по пациентам, коллекция образцов ДНК пациентов, список и коллекция праймеров, база протоколов, необходимые для проведения секвенирования исследуемых генов, кодирующих сократительные белки сердечного актина (ACTC1) и гладкомышечного актина (ACTA2), а также генов, кодирующих белки — транскрипционные факторы NKX2.5 и GATA4.

В результате секвенирования экзонов гена ACTA2 получена база данных расшифрованных нуклеотидных последовательностей от пациентов с открытым артериальным протоком и пороками аорты и от контрольной группы. При анализе этих последовательностей ни мутаций, ни полиморфизмов выявлено не было. Полученные результаты свидетельствуют о невысокой частоте встречаемости мутаций в экзонах данного гена у пациентов исследуемой группы. В результате секвенирования экзонов гена ACTC1 получена база данных расшифрованных нуклеотидных последовательностей от пациентов с дефектами межпредсердной/межжелудочковой перегородок и от контрольной группы. При анализе полученных нуклеотидных последовательностей лишь у одного пациента в 5-м экзоне гена была обнаружена гетерозиготная однонуклеотидная замена (Т/С). Данная нуклеотидная замена является синонимичной, то есть не приводит к замене аминокислоты в белке, и в базе данных, со-

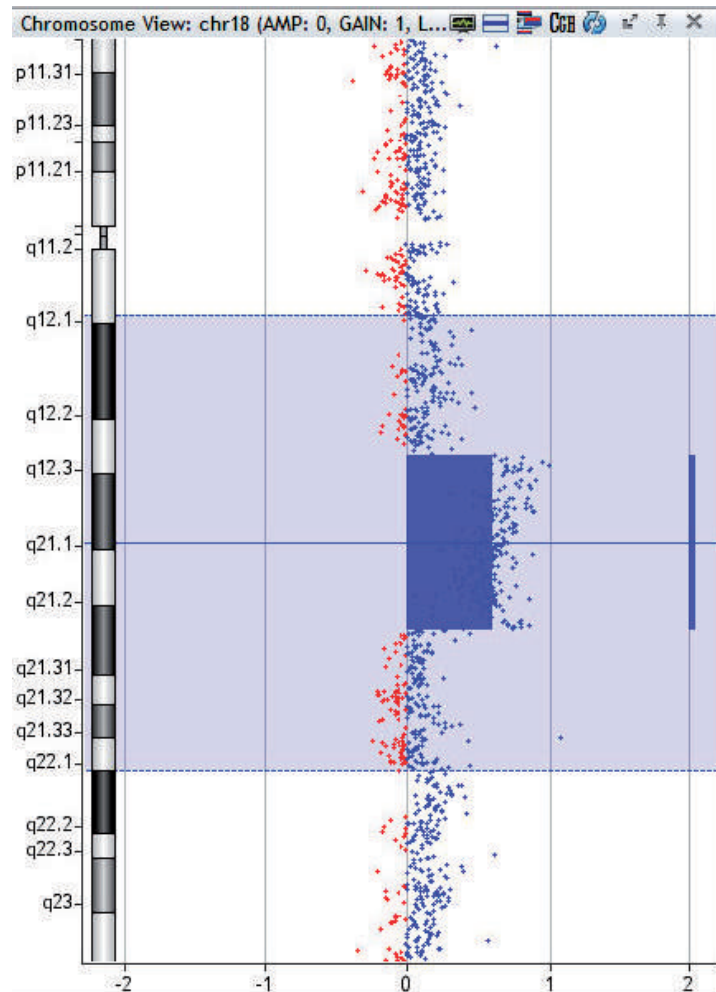
держатель информации об известных мутациях и полиморфизмах данного гена (www.ncbi.nlm.nih.gov), описана и отнесена к полиморфизмам.

Одновременно с выявлением моногенных поломок показано существование множества хромосомных перестроек, лежащих в основе возникновения врожденных аномалий развития и пороков. При этом хромосомные aberrации не всегда могут быть обнаружены методом стандартного кариотипирования. В ходе выполнения проекта разработан протокол FISH на мазках крови для определения тканевого хромосомного мозаицизма, отработан протокол array-CGH для проведения полногеномного высоко разрешающего молекулярно-цитогенетического анализа отобранных пациентов с врожденными пороками развития.

Выявлены мозаичные формы и определен спектр хромосомных aberrаций у больных с врожденными пороками сердца, диафрагмальной грыжей, пороками мочеполовой системы и дефектами развития нервной трубки. В результате постановки array-CGH с ДНК от 25 пациентов со сложными врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта, сердца и почек, а также недифференцируемой умственной отсталостью, нами был обнаружен спектр микроделций и микродупликаций хромосомных районов, которые содержат функционально значимые гены и, таким образом, лежат в основе наблюдаемых патологий.

Количество опубликованных статей за три года
6 статей, из них 2 в иностранных изданиях

Количество сделанных докладов международных, российских
4 доклада



Анализ ДНК пациентки с тяжелой формой недифференцированной умственной отсталости с помощью сравнительной геномной гибридизации на ДНК микрочипе. Изображен общий вид хромосомы 18, результаты гибридизации показаны красными и синими точками. Хромосомный район, где $\log_2 \sim 0,6$ (показан синим прямоугольником) соответствует дупликации района хромосомы 18q12.2-q21.2, содержащего функционально значимый ген SETBP1

Тема
22

Поиск новых терапевтических мишеней для лечения и профилактики преэклампсии

Руководитель:

д.м.н. Зазерская И. Е.

Ответственный исполнитель:

к.м.н. Солодовникова Н. Г.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ репродукции и здоровья женщины

НИЛ физиологии и патологии беременности и родов

НИО артериальной гипертензии

Цель исследования

Оптимизация методов ранней диагностики и лечения преэклампсии.

Материал и методы

В процессе работы проведено обследование 286 беременных женщин, определены уровни маринобуфагенина, кардиотонических стероидов, Na-K-аденозинтрифосфатазы протеолитического фермента – матриксной металлопротеиназы 12 (MMP12), факторов роста – эндотелия сосудов (VEGF), плацентарного (PlGF) и растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFlt-1). Также определялись индекс аугментации, скорости распространения пульсовой волны, время распространения отраженной волны, индекс ригидности артерий.

Применялись следующие методы исследования: метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, иммунофлуорометрический, спектрофотометрический метод, метод иммуноферментного анализа; хемилюминисцентный иммуноанализ. Использовался комплекс программно-аппаратного суточного мониторинга «BPLab» с диагностической системой «Vasotens», позволяющей совмещать оценку параметров центрального артериального давления и жесткости сосудов.

Основные результаты

Показано, что нейтрализацию кардиотонических стероидов можно рассматривать как компонент патогенетически обоснованной терапии преэклампсии. Выявлено, что при беременности, осложненной преэклампсией, с ранних сроков гестации отмечаются низкие уровни ангиогенных факторов (сосудистого и плацентарного), протеолитического фермента (матриксной металлопротеиназы-12). Изменение соотношения биохимических факторов подтверждает предположение о нарушениях процессов инвазии клеток цитотрофобласта в спиральные маточные артерии с последующим патологическим васкуло- и ангиогенезом, приводящим к системной эндотелиальной дисфункции – основному патофизиологическому звену, определяющему тяжесть развития преэклампсии. Отмечен низкий уровень матриксной металлопротеиназы-12 ($0,35 \pm 0,1$ нг/мл) на ранних сроках гестации (11–13 недель) при беременности, осложнившейся преэклампсией. Установлено, что у женщин как во время физиологической беременности, так и при беременности, осложненной преэклампсией, происходит адаптивный рост показателей артериальной жесткости ко второму триместру, связанный, по-видимому, с увеличением объема циркулирующей крови и частотой сердечных сокращений. Показатели артериальной жесткости возвращаются к нормальным через 6 месяцев после физиологической беременности. При преэклампсии показатели артериальной жесткости не возвращаются к целевым значениям, что позволяет считать изменение данных показателей через 6 месяцев после родов сердечно-сосудистым риском развития преэклампсии. Определены дополнительные факторы развития гипертонической болезни у женщин после родов: курение в течении длительного времени в сочетании с избыточной массой тела во время беременности.

Продemonстрировано, что у пациенток с преэклампсией в 2,5 раза чаще встречается низкий уровень витамина D в сыворотке крови, что сопровождается двукратным превышением уровня ПТГ. Выявлено достоверное снижение уровня кальция и магния в сыворотке крови у беременных с преэклампсией при недостаточном насыщении организма витамином D.

Количество опубликованных статей за три года: 5 статей (4 в российских, 1 в иностранном).

Количество сделанных докладов международных, российских: 2 доклада.

Тема
23

Изучение морфологических, гистохимических, электронномикроскопических характеристик миоцитов силового миометрия плодов человека при разных сроках гестации

Руководитель:д.м.н. *Иванов Д. О.***Ответственный исполнитель:**к.м.н. *Овсянников Ф. А.***Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:**

НИЛ патоморфологии

НИЛ физиологии и патологии беременности и родов

Цель исследования

Морфофункциональное исследование миометрия в различных возрастных периодах.

Материал и методы

Материалом для морфологического исследования явились забранные на аутопсии матки плодов (18–32 недели гестации, $n = 20$), новорожденных ($n = 20$), женщин репродуктивного возраста ($n = 10$), женщин постменопаузы ($n = 10$), интраоперационные биоптаты нижнего сегмента миометрия женщин в родах ($n = 20$).

Основные результаты

Гистологическая архитектура миометрия зависит от этапа его развития: 2-слойное строение к моменту рождения за счет дифференцировки мезенхимальных плюрипотентных клеток в ГМК становится однослойным у взрослых женщин. Размеры ГМК с момента рождения до периода менопаузы достоверно не изменяются. В постменопаузе отмечается атрофия миоцитов.

Пролиферативная активность ГМК наблюдается во всех возрастных периодах, в т.ч. в постменопаузе. В родах она почти в 3 раза выше, чем у женщин репродуктивного возраста. Относительная площадь интерстициума миометрия с возрастом достоверно не изменяется. Постоянным остается и соотношение площади экспрессии коллагенов I, III и V типов, при котором количество коллагена III типа меньше, чем остальных.

В родах отмечается увеличение плотности сосудов миометрия без увеличения относительной площади фиброзной ткани интерстициума, преобладает коллаген I типа, наблюдается максимальный уровень экспрессии MMP-1, MMP-9 и TIMP1. Экспрессия эстрогеновых рецепторов α на гладкомышечных клетках миометрия отмечается только у плодов и в репродуктивном возрасте.

В родах максимальная экспрессия ацетилхолиновых рецепторов (1 и 2 типов), а также ангиотензина II и ангиотензиновых рецепторов 1 типа. В процессе роста матки количество коннексина 43 увеличивается. Его максимальное значение определяется в репродуктивном возрасте и при родах.

Количество опубликованных статей за три года

Опубликовано 5 статей (4 в российских изданиях и 1 в иностранном)

Количество сделанных докладов международных, российских

2 доклада на российских конференциях

Тема
24

Роль дефицита витамина D в генезе невынашивания и акушерских осложнений, гестационного диабета и перинатальных потерь

Руководитель:д.м.н. *Зазерская И. Е.***Ответственный исполнитель:**к.м.н. *Кузнецова Л. В.***Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:**

НИЛ репродукции и здоровья женщины

НИЛ репродуктивных технологий

НИЛ диагностики и лечения патологии детского возраста

Цель исследования

Изучить распространенность дефицита и недостаточности витамина D у женщин при физиологической беременности и гестационных осложнениях.

Материал и методы

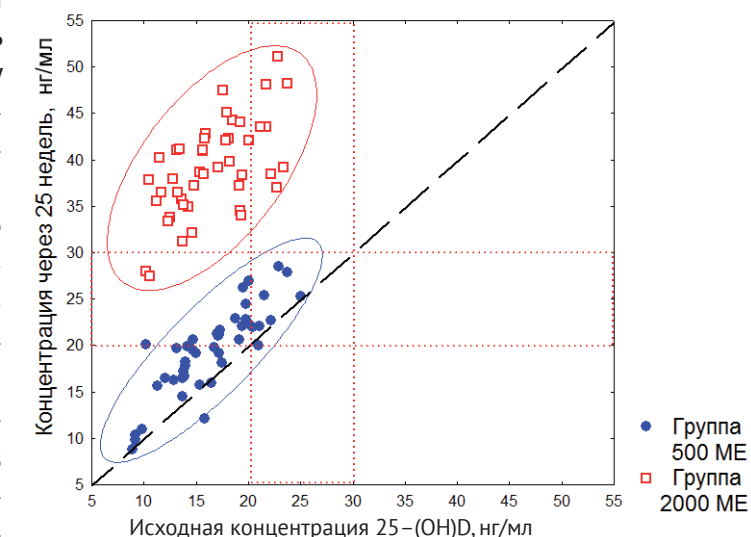
Насыщенность организма витамином D определена у 800 беременных женщин, из них у 150 — в динамике на протяжении гестационного процесса. В процессе работы определен уровень регуляторов кальциево-фосфорного обмена и костного обменов (паратгормона, паратгормонсвязывающего протеина, 25-гидроксикальциферола (25-(OH)D), 1,25-дигидрооксихолекальциферола (1,25-(OH) $_2$ -D) эстрадиола, пролактина), показателей минерального обмена (кальция, фосфора, магния), показателей костного обмена (остеокальцина, СТХ).

Применялись следующие методы исследования: анкетирование, иммуноферментный анализ, хемилюминисцентный иммуноанализ, проточная цитофлуометрия, ПЦР, двухэнергетическая рентгеновская остеоденситометрия, ионселективный метод, эхографическая оценка органов малого таза и плода, статистические методы обработки данных.

Основные результаты

Результаты проведенного исследования подтверждают высокую распространенность дефицита и недостаточности витамина D у женщин во время беременности (85,6 %). В циклах ВРТ установлено, что у всех женщин уровень витамина D в фолликулярной жидкости коррелирует с его содержанием в сыворотке крови, несколько превышая последний. Однако не получено достоверной разницы в качестве эмбрионов в зависимости от насыщенности организма женщины витамином D.

Дефицит 25-(OH)D выявлен у 48 % женщин с угрозой прерывания беременности в основной группе, по сравнению с 11,4 % пациенток с физиологически протекающей беременностью. В группе беременных, получавших дидрогестерон в сочетании с витамином D (1200 ME) продемонстрирован более значи-



Совместная диаграмма рассеяния исходной и итоговой концентрации 25-(OH)D

мый прирост противовоспалительных цитокинов в течение всего периода гестации.

У пациенток с преэклампсией в 2,5 раза чаще встречается низкий уровень витамина D в сыворотке крови, что сопровождается двукратным превышением уровня ПТГ. Выявлено, что частота встречаемости остеопении у родильниц в 1,7 раза выше, чем у небеременных женщин репродуктивного возраста. В поясничном отделе позвоночника в послеродовом периоде остеопения встречается в 2,3 раза чаще, а в дистальном отделе предплечья — в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения. У родильниц с остеопенией установлен равномерный тип снижения минеральной плотности костной ткани по регионам скелета.

Установлены следующие факторы риска развития остеопении в послеродовом периоде: несбалансированное питание с недостаточным содержанием в диете молочных продуктов, что соответствует потреблению менее 800 мг кальция в сутки, низкая масса тела (ИМТ < 20) до наступления беременности, уровень витамина D менее 32 нг/мл.

Установлена отрицательная корреляционная связь между концентрацией инсулиноподобного фактора роста I типа во II триместре беременности и риском развития остеопении дистального отдела предплечья. Уровень инсулиноподобного фактора роста I типа при сроке беременности 22–24 недели, превышающий 250 нг/мл, является предиктором развития остеопении при беременности.

Выявлен дозозависимый эффект количества потребляемого кальция на процессы ремоделирования костной ткани при беременности.

Количество опубликованных статей за три года

3 статьи в российских изданиях

Количество сделанных докладов международных, российских

5 докладов на российских конференциях



Изучение роли молекулярных маркеров в оценке эффективности терапии гемобластозов

Руководитель:

д.м.н. проф. **Зарицкий А. Ю.**

Ответственные исполнители:

к.м.н. **Ломаиа Е. Г.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ онкогематологии

Группа межклеточных взаимодействий и регенерации

Институт молекулярной биологии и генетики

Центральная клиничко-диагностическая лаборатория

Цель исследования

Повышение эффективности специфической терапии путем использования молекулярных маркеров прогноза достижения ремиссии и увеличения безрецидивной выживаемости у пациентов с гемобластозами.

Материал и методы

В работе изучалась корреляция ряда молекулярных маркеров наиболее распространенных вариантов гемобластозов с показателями ответа на терапию и выживаемости. В исследование было включено 153 пациента с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), 116 больных с диагнозом хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), 60 пациентов с острыми миелобластными лейкозами (ОМЛ) (всего 329 человек). Образцы крови и костного мозга, полученные от пациентов, криоконсервировались в биобанке. Молекулярно-генетические маркеры, такие как уровень экспрессии WT1, BCR-ABL, AML1-ETO (в динамике), наличие мутации BCR-ABL, NOTCH1, IGHV и др. исследовались с помощью ПЦР и Sanger-секвенирования по стандартизированным методикам. Анализ стереотипии IGHV проводился с применением биоинформатических подходов. Для определения минимальной остаточной болезни при ХЛЛ использовалась проточная цитофлуориметрия.

Основные результаты

В НИР продемонстрирована прогностическая значимость ранней эрадикации лейкоэмических клеток при гемобластозах. Выявлена возможность использования гиперэкспрессии гена WT1 для оценки минимальной остаточной болезни при ОМЛ. В рамках НИР разработана, стандартизована и внедрена в клиническую практику методика определения мутаций гена BCR-ABL. Показана корреляция между мутационным статусом гена BCR-ABL и эффективностью различных ингибиторов тирозинкиназ. Также выявлена прогностическая значимость мутаций генов NOTCH1 и IGHV при ХЛЛ. На основании полученных данных были разработаны и опубликованы рекомендации по тактике ведения больных с ХМЛ, ХЛЛ и ОМЛ.

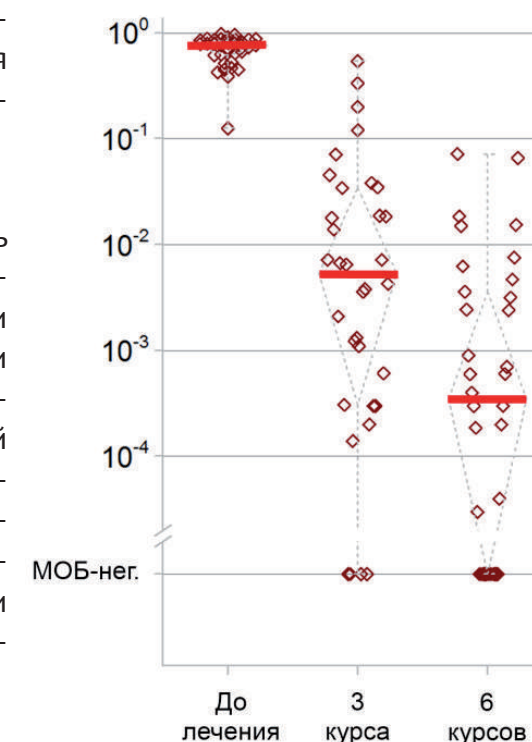
Количество опубликованных статей за три года

18 статей

Количество сделанных докладов международных, российских

7 докладов

www.almazovcentre.ru



Уровень минимальной остаточной болезни у больных ХЛЛ на фоне терапии

Уровень МОБ < 10⁻² после 3 курсов ассоциирован с достижением МОБ-негативности к моменту завершения терапии (p = .0001)

Изучение механизмов пролиферации и дифференцировки мезенхимных стволовых клеток для оценки их пригодности к клеточной терапии, в том числе для лечения ишемии/реперфузии и сердечной недостаточности

Исследование функциональных особенностей стволовых клеток различного происхождения и выявление сигнальных путей, модулирующих процессы регенерации

Руководители:

к.б.н. **Дмитриева Р. И.**
д.м.н. **Галагудза М. М.**

Ответственные исполнители:

к.б.н. **Карпушев А. В.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

Институт молекулярной биологии и генетики
Институт экспериментальной медицины центра
НИЛ сердечной недостаточности
Биобанк Центра

Цель исследования

Цель данного проекта заключалась в разработке и апробации экспериментальных подходов к исследованию стволовых клеток в репарационных процессах сердечно-сосудистой системы, в том числе при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с такими коморбидностями, как ожирение и/или сахарный диабет. Также планировалось исследование сигнальных путей, которые могли бы модулировать процессы регенерации сердечно-сосудистой системы.

Материал и методы

Получение первичных культур стволовых клеток из подкожной жировой ткани и красного костного мозга; получение первичных культур сателлитных клеток мышечной ткани мыши; работа с коммерческой линией миобластов C2C12;

Направленная дифференцировка стволовых клеток разного происхождения; исследование экспрессии генов (Q-PCR); иммуногистохимия, иммуноцитохимия;

Моделирование ишемически-реперфузионного повреждения миокарда; иммуноферментный анализ; проточная иммуноцитометрия; исследование функционального состояния левого желудочка на модели изолированного сердца, перфузируемого по Лангендорфу; исследование кардиопротективного действия КМ-ММСК и ЖТ-ММСК после ишемического-реперфузионного повреждения миокарда.

Основные результаты

В ММСК пациентов с сердечной недостаточностью активированы гены, отвечающие за различные этапы репарации пораженной ткани: воспалительный, пролиферативный и этап ремоделирования. При этом сопутствующие заболевания модулируют профиль активации. Эти эффекты могут быть обусловлены комбинацией активации следующих механизмов: в культуре снижается доля клеток с фенотипом CD146⁺/SMA^α, характерным для миофибробластов, а также происходит активация TGF β сигнального пути. Созданы предпосылки для выбора потенциальных мишеней исследования молекулярных механизмов регенерации, роли стволовых клеток в модуляции этих процессов, влиянии индивидуальных особенностей потенциальных доноров стволовых клеток на их регенеративный потенциал, а также для поиска путей направленной стимуляции регенеративного потенциала стволовых клеток in vitro.)

Культивирование МСК в условиях умеренной гипоксии (5 % O₂) не только способствует длительному поддержанию высокого уровня пролиферативной активности, но и способствует поддержанию/сохранению функциональных свойств МСК.

Создана эффективная, репрезентативная модель ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у крыс в хроническом эксперименте. Методика может быть широко использована для тестирования самых различных кардиопротективных воздействий, направленных на уменьшение последствий постинфарктного ремоделирования миокарда. Отработан интраоперационный мониторинг ишемического повреждения миокарда у крыс, что позволило увеличить объективность и воспроизводимость модели ишемического повреждения миокарда, а также расширило возможности контроля ритма работы сердца в ходе операции. Было показано кардиопротективное действие ММСК красного костного мозга и отсутствие такового у ММСК, полученных из жировой ткани.

Получена экспериментальная клеточная модель исследования механизмов регенерации и дегенерации мышечной ткани in vitro.

Количество опубликованных статей за три года

8 статей (3 иностранных и 5 российских)

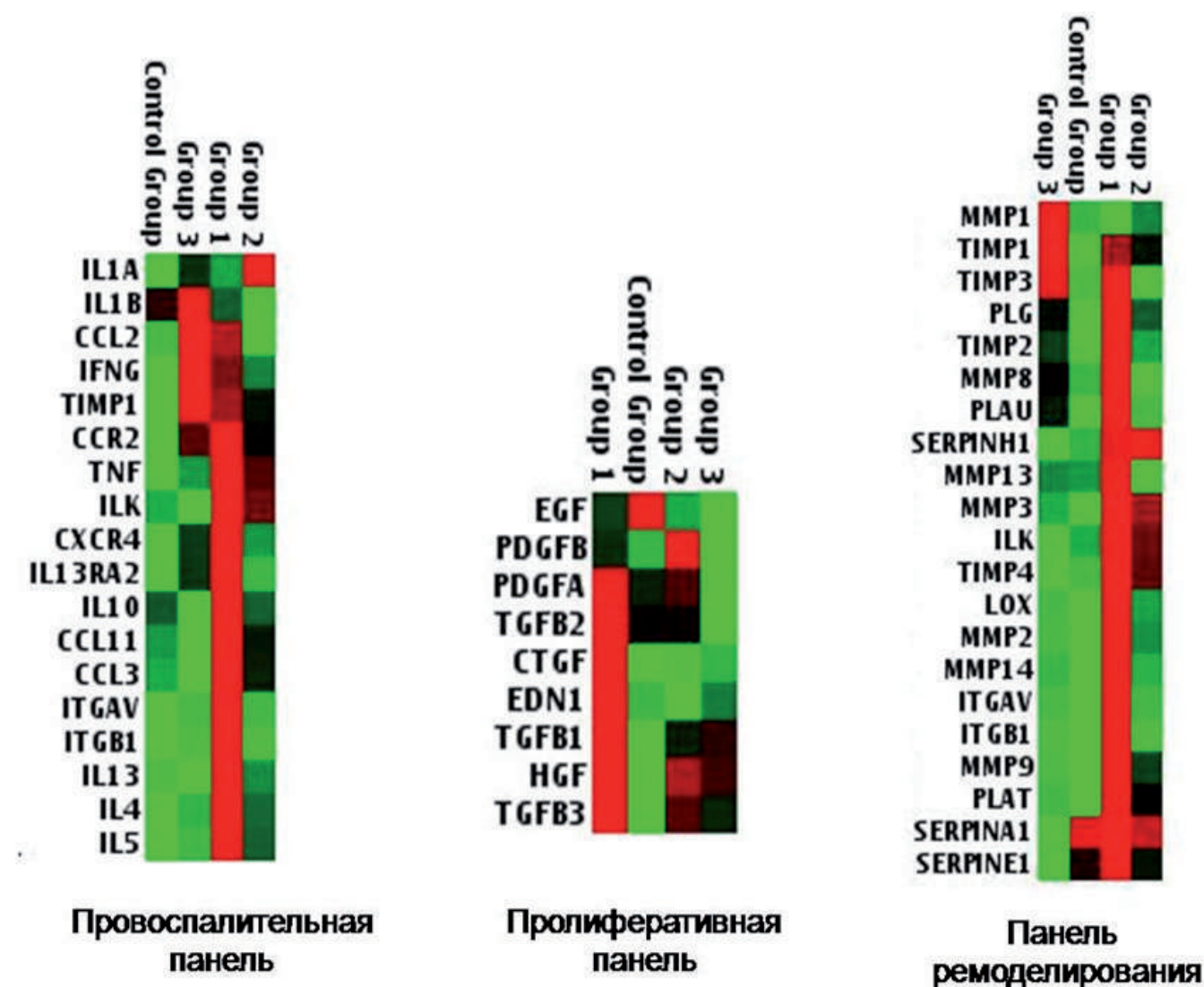
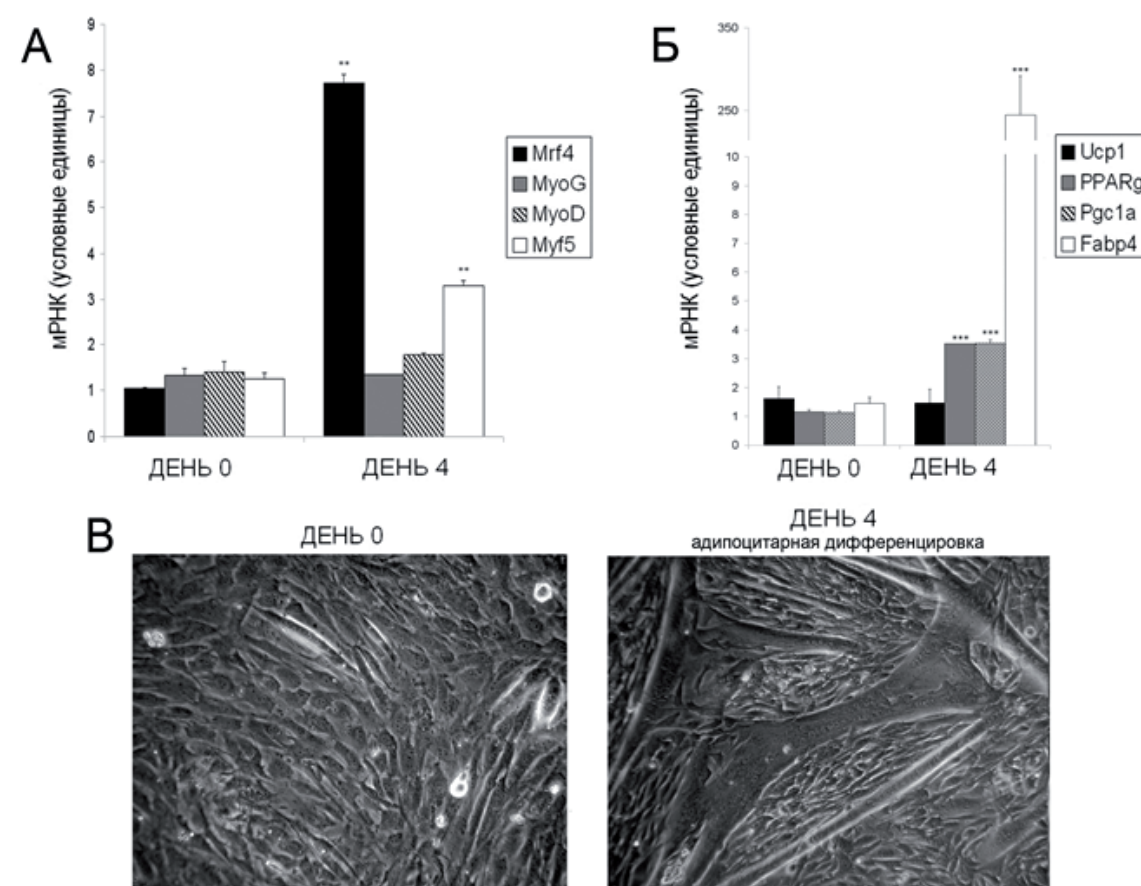
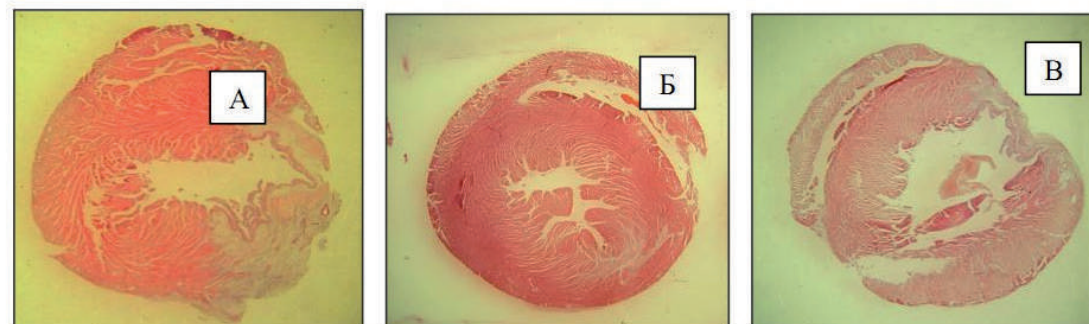


Рисунок 1

Обобщенная визуализация сравнительного анализа активации генов, отвечающих за фазы регенеративного процесса. (Обозначения: Control Group — здоровые доноры; Group 1 — пациенты с сердечной недостаточностью; Group 2 — пациенты с сердечной недостаточностью и ожирением; Group 3 — пациенты с сердечной недостаточностью, ожирением и диабетом)



Тема
27

Изучение взаимодействия мезенхимных стволовых клеток и эндотелиальных клеток внутри модели сосудистой ниши костного мозга

Руководитель:

д.м.н. профессор **Зарицкий А. Ю.**

Ответственные исполнители:

к.б.н. **Бутылин П. А.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ онкогематологии

НИЛ трансфузиологии и эфферентной терапии

Группа клеточных взаимодействий и регенерации

Цель исследования

Целью работы являлось моделирование основных компонентов ниши ГСК-эндотелиальных клеток (ЭК) с конститутивно активным АКТ1, а также мезенхимных клеток с экспрессией лигандов NOTCH1.

Материал и методы

В работе используется система генетической модификации клеток с помощью вирусных векторов, несущих кодирующую последовательность трансгенов: тирозинкиназу Akt1 с сигналом меристелирования, лиганды NOTCH-DLL1 и Jag1. Модифицированные эндотелиальные и мезенхимные клетки были проанализированы по способности к поддержанию самообновления и пролиферации гемопоэтических стволовых клеток, полученных из пуповинной крови.

Основные результаты

Созданные в процессе работы эндотелиальные клетки, экспрессирующие конститутивно активную киназу Akt1, могут быть использованы в опытах по сокультивированию с ГСК для изучения процессов в сосудистой нише в норме и при патологии.

МСК Вартоновского студня, модифицированные лигандами NOTCH, в особенности DLL1, способны к поддержанию пролиферации незрелых гемопоэтических клеток-предшественников.

В результате работы были разработаны системы позволяющие модулировать основные компоненты микроокружения ГСК in vitro, что позволяет исследовать различные стороны физиологии ГСК, в том числе при патологиях, и может быть использовано при создании и тестировании новых схем терапии, направленных на взаимодействие между ГСК и клетками микроокружения.

Количество опубликованных статей за три года

1 (русский журнал)

Количество сделанных докладов международных, российских

5

Платформа «Сердечно-сосудистые заболевания»



Создание тест-систем для выявления заболеваний сердечно-сосудистой системы наследственной природы

Руководитель:

К.м.н. **Костарева А. А.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ молекулярной кардиологии
Группа клеточной биологии
Соисполнитель – ООО «Амбер»

Цель исследования

Целью работ являлось создание тест-систем для ускоренной генетической диагностики мутаций, вызывающих развитие ряда врожденных заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как синдром удлиненного интервала QT, синдром Бругада, гипертрофические и дилатационные кардиомиопатии, катехолазависимая желудочковая тахикардия.

Материал и методы и основные результаты

В результате проведенных работ была разработана теоретическая основа для создания тест-систем с использованием универсальных адаптерных праймеров, проведен выбор генов-кандидатов, кодирующих белки саркомера, ионных каналов, белков цитоскелета, осуществлен дизайн праймеров и компонентов тест-систем для выбранных генов-кандидатов с подбором условий полимеразной цепной реакции и разработкой быстрых, одно-двух этапных протоколов секвенирования. Для универсализации всех температурных условий и сокращения трудозатрат была проведена работа по выбору оптимального адаптерного праймера, разработаны условия его использования и проведены тестовые эксперименты. В результате были разработаны тест-системы для генотипирования следующих генов: MYH7, MYBPC3, TNNI3, TNNT2, ACTC1, KCNQ1, KCNH2, SCN5A, DES, PKP2, DSP, LMNA, PTPN11 для диагностики таких заболеваний, как ГКМП, ДКМП, РКМП, АДПЖ, наследственные аритмогенные синдромы. Основным преимуществом разработанных тест-систем является возможность использования универсальных температурных условий амплификации в ПЦР-реакциях в сочетании с одновременной возможностью использования универсального праймера для последующего секвенирования. Возможность использования разработанных протоколов генотипирования в диагностических целях подтверждена выявлением с их помощью причинных мутаций при генетически обусловленных кардиомиопатиях и нарушениях ритма.

Количество сделанных докладов международных, российских

5 докладов

Патенты

1 патент – «Способ диагностики десминовой кардиомиопатии»



Создание микрочипов для диагностики генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям

Руководитель:

д.м.н. **Анисимов С. В.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ молекулярной кардиологии
НИО инфильтративных заболеваний миокарда
Группа генно-клеточной инженерии
Группа амилоидоза
Группа тканевой патологии

Цель исследования

Разработка теоретических основ и практических подходов для диагностики предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям при помощи микрочиповой технологии.

Материал и методы

Целью проекта является не создание микрочиповой платформы, «рекордной» в отношении числа точек нанесения, плотности печати и т.д., а создание микрочиповой платформы, максимально полно отвечающей текущим нуждам генетической эпидемиологии, и максимально сбалансированной с точки зрения стоимости производства и применения, удобства использования, надежности и пр. Режим производства может быть весьма гибким, что обеспечивает возможность применения широкой номенклатуры микрочипов целевого назначения.

Основные результаты

В работе проводились теоретические исследования, направленные на отбор типа микрочиповой платформы, наиболее полно отвечающего по своим параметрам запланированному формату применения. Избранный формат платформы основан на применении олигонуклеотидов (а не кДНК), принцип детекции сигнала флуоресцентный (а не радиоизотопный); в дизайне микрочиповых платформ используется принцип «Чип чипов», подразумевающий одномоментное генотипирование многих (десятков-сотен) образцов в отношении многих (десятков-сотен) ЕНП/точечных мутаций: один микрочип = много «Блоков»; один «Блок» = много мишеней; платформы будут содержать несколько (минимум 2) копий точек нанесения генетического материала для каждого маркера, а также необходимые контроли. Применение выбранной микрочиповой технологии позволит на три порядка повысить производительность генетического анализа. Разработка и производство биомедицинских микрочипов в России позволяет многократно снизить стоимость чрезвычайно актуальных исследований в области генетической эпидемиологии.

Создание тест-системы диагностики степени повреждения миокарда на основе определений разных типов микроРНК

Руководитель:

К.М.Н. Костарева А. А.

Ответственные исполнители:

К.М.Н. Курапеев Д. И.

К.Б.Н. Федоров А. В.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

Институт молекулярной биологии и генетики,
Институт экспериментальной медицины

Цель исследования

Целью исследования, выполняемого в рамках тем госзадания, являлась разработка метода оценки ишемического/реперфузионного повреждения миокарда с помощью определения абсолютных уровней циркулирующих микроРНК, а также определение молекулярных мишеней для таргетной терапии сердечно-сосудистых заболеваний на основе антисенс-технологий.

Материал и методы

В ходе реализации проекта были разработаны методики исчерпывающего удаления гепарина из образцов РНК, анализа ингибирования ферментативных реакций, методики количественного определения абсолютных уровней циркулирующих микроРНК в плазме пациентов в ходе операций по аортокоронарному шунтированию в условиях искусственного кровообращения, а также протоколы детекции эндогенных микроРНК в образцах культивируемых клеток человека и тканей лабораторных животных методом гибридизации in situ.

Основные результаты

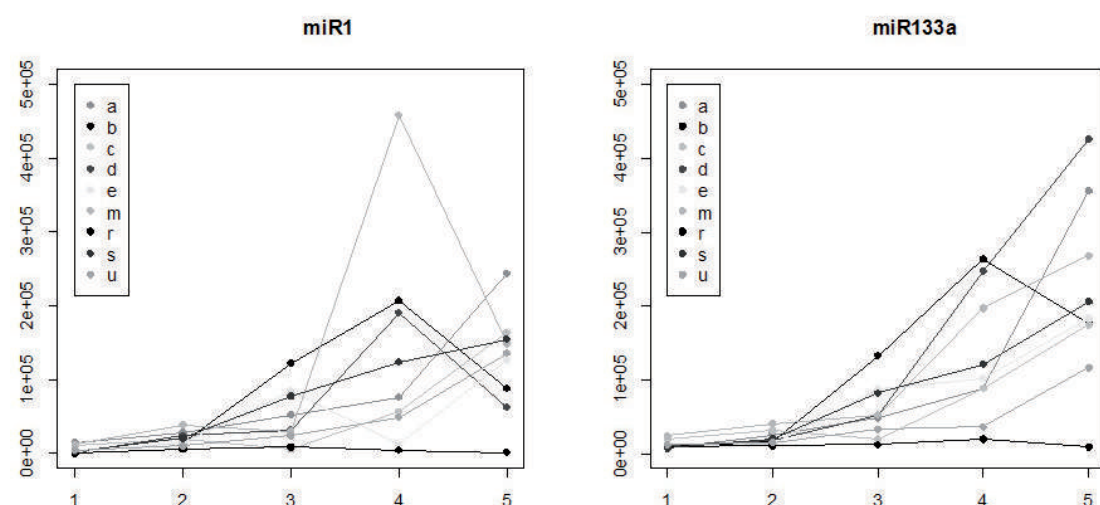
Была определена динамика изменения уровней циркулирующих микроРНК у пациентов в ходе операций по аортокоронарному шунтированию в условиях искусственного кровообращения и в послеоперационном периоде. Выявлены микроРНК, претендующие на роль специфичных биомаркеров интраоперационного повреждения миокарда.

Предсказаны ключевые регуляторы генов участвующих в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Визуализация клеток с аномальным уровнем экспрессии предсказанных микроРНК в тканях миокарда и аорты позволяет определить новые молекулярные мишени для диагностики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Разработанные методики могут применяться для экспресс оценки ишемического/реперфузионного повреждения миокарда на базе измерения абсолютных уровней циркулирующих микроРНК.

Количество опубликованных статей за три года: 4 публикации в российских изданиях

Количество сделанных докладов международных, российских: 3



Абсолютные уровни циркулирующих микроРНК-1 и -133а до начала аортокоронарного шунтирования (1), в ходе операции (2–4) и через 2 часа после ее окончания (5)

Создание опытного образца лазерного оптического плетизмографа

Руководитель:

академик РАН Шляхто Е. В.

Ответственные исполнители:

К.М.Н. Мамонтов О. В.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИО физиологии кровообращения

Цель исследования

Исследование точностных и временных характеристик методов определения объема конечности с использованием оригинального макета и программного обеспечения с целью реализации в бесконтактном устройстве для определения объемной скорости кровотока на основе принципов машинного зрения.

Материал и методы

- 1) Патентный поиск;
- 2) Разработка принципиальной схемы бесконтактного оптического плетизмографа;
- 3) Расчет основных параметров блока измерения конечности;
- 4) Разработка оптических методов измерения;
- 5) Разработка теории функционирования;
- 6) Разработка технической документации;
- 7) Сборка и настройка макета блока измерения геометрических параметров конечности;
- 8) Разработка и отладка программного обеспечения (ПО) макета;
- 9) Тестирование макета;
- 10) Селекция наиболее перспективного метода для последующей реализации.
- 11) Сравнительный анализ точностных и временных характеристик известных методов оценки объема;
- 12) Модификация оптических методов измерения;
- 13) Отладка программного обеспечения макета;
- 14) Селекция наиболее перспективного метода.

Основные результаты

Создан макет блока измерения геометрических параметров конечности, который позволил изучить точностные и скоростные характеристики различных методов МЗ. На основе проведенных измерительных тестов выполнен анализ реальной пригодности методов для предлагаемого прибора.

Патенты

Патент на ПМ № 121719 от 10.11.2012, заявка № 2011106271 от 11.02.2011. Оклюзионный плетизмограф. Авторы: Шляхто Е. В., Мамонтов О. В., Расланова М. В., Тараканов С. А.

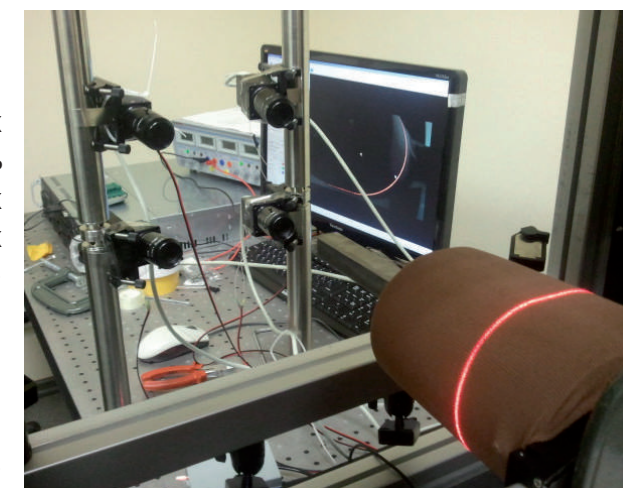


Рисунок 1

Внешний вид макета блока измерения геометрических параметров конечности лазерно-оптического плетизмографа



Создание опытного образца прибора для определения жесткости сосудов и центрального давления

Руководитель:

д.м.н., профессор **Конради А. О.**

Ответственный исполнитель:

д.м.н. **Емельянов И. В.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИО артериальной гипертензии
НИУ ИТМО

Цель исследования

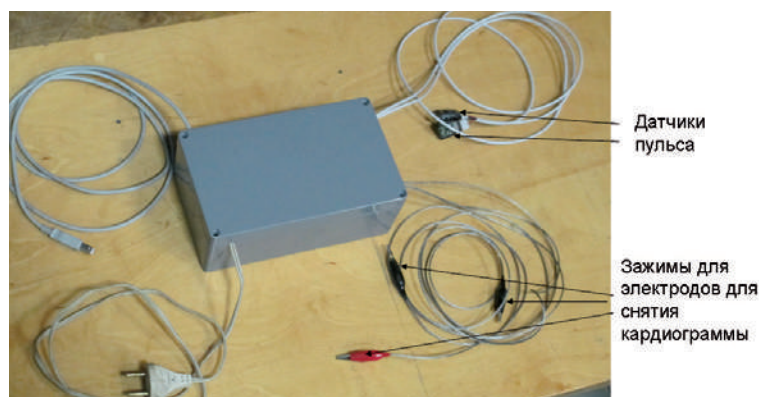
Объектом и целью научно-исследовательских работ является создание прибора для количественного неинвазивного определения скорости распространения пульсовой волны и центрального давления в аорте у человека.

Материал и методы

Проведены предварительные клинические испытания, а также определены принципы и алгоритмы расчетов давления в аорте при использовании передаточной функции с учетом амплификации пульсовой волны, сформулированы требования к аппаратно-программному обеспечению процедуры исследования, разработана программа комплексной оценки жесткости сосудистой стенки.

Основные результаты

В результате выполненного исследования разработан и апробирован опытный образец аппаратно-программного комплекса, который предназначен для определения скорости распространения пульсовой волны и расчета центрального давления в аорте, выполнены технические и предварительные клинические испытания прибора. Степень готовности аппарата — готов к эксплуатации в режиме клинических испытаний в сравнении с прототипом. В результате испытаний проведена сравнительная оценка разработанного прибора и аппаратно-программного комплекса «SphygmoCor» (AtCor, Австралия). В целом прибор позволяет с достаточной точностью с использованием метода аппланационной тонометрии и передаточной функции определять давление в аорте неинвазивным способом, а также рассчитывать скорость распространения пульсовой волны. Проведенные в 2012–2014 годах прикладные научные исследования по тематике проекта позволяют в настоящее время создать прибор, пригодный для серийного промышленного производства.



Внешний вид макета прибора



Создание клапанных и сосудистых криоконсервированных гомографтов с элементами тканевой модификации

Руководитель:

к.м.н. **Курапеев Д. И.**

Ответственный исполнитель:

Попов М. А.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ биопротезирования и кардиопротекции
НИЛ патоморфологии

Цель исследования

Разработать способ создания артериального сосуда с помощью методов тканевой инженерии, идентичный по морфологическим и механическим свойствам нативной артерии. Разработать новый эффективный способ децеллюляризации аортальных гомографтов и оценить их морфологические, биофизические свойства и способности к заселению мультпотентными стволовыми клетками человека.

Материал и методы

Объектом исследования являются кровеносные сосуды малого калибра, в качестве которых в эксперименте использовали артерии пуповины человека, а также створки аортального клапана.

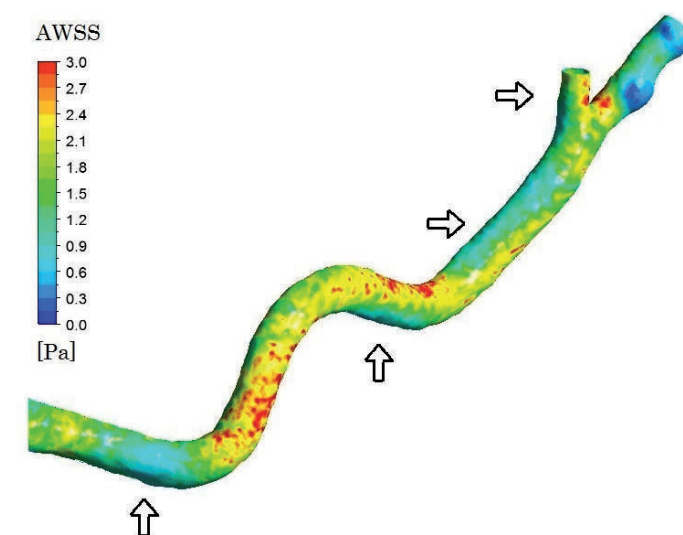
Основные результаты

Полученные в ходе реализации проекта результаты соответствуют результатам аналогичных работ мирового уровня по качеству рецеллюляризации и сохранности биомеханических свойств сосудистого кондуита.

Разработанная математическая модель позволила провести расчет кровотока в общей сонной артерии с S-образной извитостью (см. рис.). Рассчитаны скорости кровотока и касательные напряжения жидкости на стенке сосуда. Показаны области на стенке общей сонной артерии, опасные с точки зрения развития атеросклероза.

Количество опубликованных статей за три года

3 статьи в российских изданиях



Расчет кровотока в общей сонной артерии с S-образной извитостью

Тема

7

Создание хроматомембранного оксигенатора крови

Руководитель:

д.м.н. Галагудза М. М.

Ответственные исполнители:

Александров И. В.

Попов М. А.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ метаболизма миокарда

НИЛ нанотехнологий

ООО «Росаналит-Технология»

Цель исследования

Разработка экспериментального образца хроматомембранного оксигенатора крови и исследование газотранспортных характеристик оксигенатора, а также его биосовместимости с элементами крови в стендовых испытаниях.

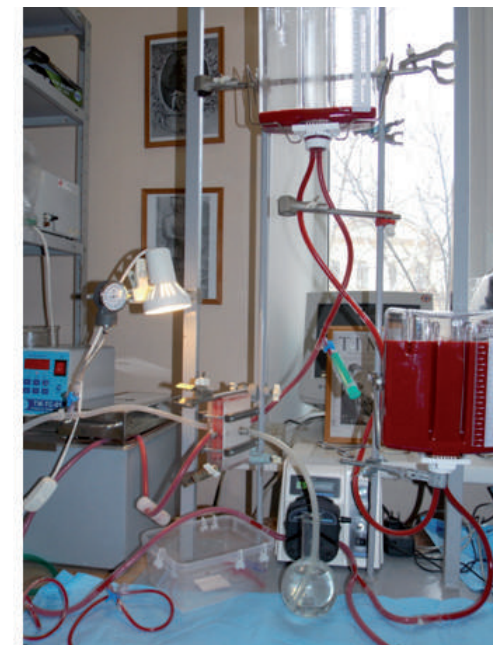
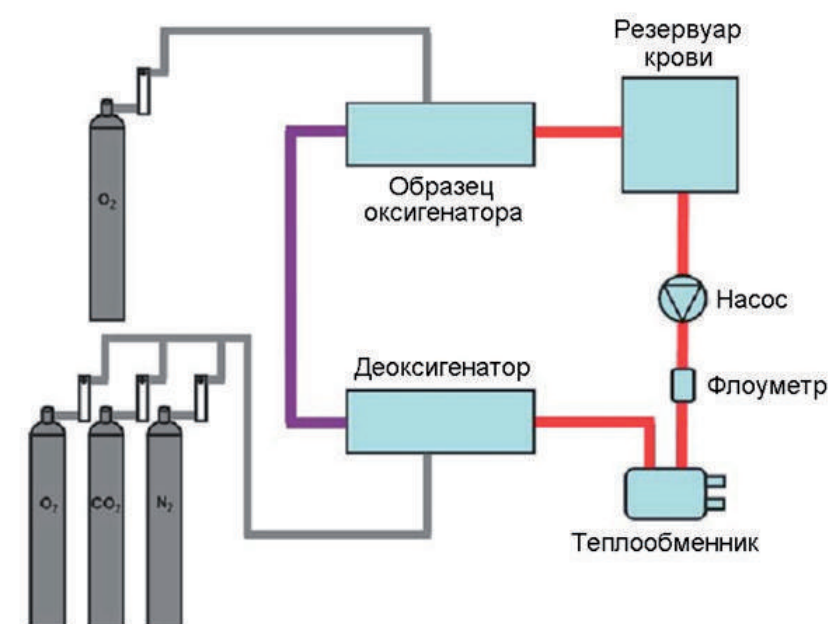
Материал и методы, основные результаты

Изготовлены экспериментальные образцы хроматомембранных матриц для оксигенации крови и проведены их лабораторные испытания. Установлено, что изготовленные образцы хроматомембранных матриц отвечают предъявляемым к ним требованиям для применения в оксигенаторах крови.

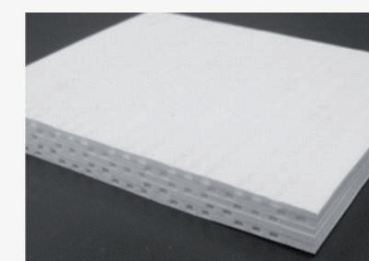
Разработана конструкция корпуса для опытных образцов малопоточного хроматомембранного оксигенатора. Проведено прототипирование деталей корпуса для сборки лабораторных образцов малопоточного оксигенатора для длительной вспомогательной оксигенации крови.

Изготовлены комплекты деталей для сборки корпусов и хроматомембранные матрицы для сборки лабораторных образцов малопоточного оксигенатора для длительной вспомогательной оксигенации крови.

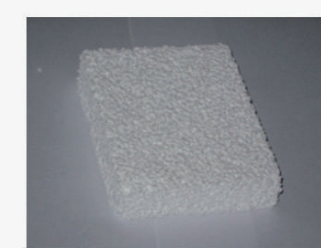
Собраны и подготовлены к проведению испытаний экспериментальные образцы малопоточного оксигенатора для длительной вспомогательной оксигенации крови. Собран и прокалиброван экспериментальный стенд для изучения эффективности малопоточных хроматомембранных оксигенаторов для вспомогательного кровообращения. Изготовлены экспериментальные образцы хроматомембранных матриц по доработанной технологии для оксигенации крови и проведены их лабораторные испытания. Образец хроматомембранного оксигенатора в процессе полного экстракорпорального кровообращения показал функциональные характеристики, превышающие таковые у современных волоконных мембранных оксигенаторов. По результатам экспериментов выявлено, что критерий эффективности хроматомембранных оксигенаторов обратно пропорционален увеличению внутреннего объема оксигенатора. Разработанные образцы хроматомембранного оксигенатора обладают хорошей биосовместимостью с кровью и высокими газотранспортными характеристиками. Данные экспериментов *in vivo* подтвердили эффективную работу и безопасность работы хроматомембранного оксигенатора при подключении в систему кровообращения животного.



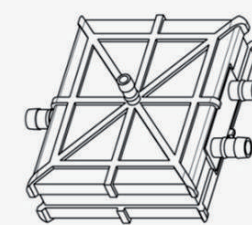
Принципиальная схема и внешний вид экспериментального стенда для исследования функциональных характеристик хроматомембранного оксигенатора



Внешний вид поликапиллярной хроматомембранной матрицы



Бипористый хроматомембранный массообменный блок



Доработанный корпус оксигенатора



Корпус оксигенатора в сборе

Конструктивные элементы хроматомембранного оксигенатора и экспериментальный образец в сборе

Тема
8

Создание опытного образца тест-системы для оценки функционального и метаболического статуса пациента с помощью кардиопульмонального нагрузочного тестирования

Руководитель:

К.М.Н. Козленок А. В.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИО физиологии кровообращения
НИО интервенционной аритмологии
ФТИ им. А. Ф. Иоффе – партнер

Цель исследования

Объектом и целью научно-исследовательских работ является создание прибора для количественного неинвазивного определения скорости распространения пульсовой волны и центрального давления в аорте у человека.

Материал и методы

Разработана физическая модель движения молекулярных ионов целевых соединений в потоке газа от источника с ионизацией при атмосферном давлении в область высокого вакуума портативного масс-спектрометра без существенной фрагментации. Проведен расчет траекторий и скоростей ионов в процессе транспортировки.

Используя результаты проведенного расчета и численного моделирования, выбраны основные параметры систем ионизации и транспортировки ионов.

Основные результаты

В настоящем проекте выбрана схема масс-анализатора, обеспечивающая высокую чувствительность и динамический диапазон проводимых исследований, позволяющая существенно уменьшить его вес и одновременно снижающая требования к точности изготовления, без снижения разрешающей способности инструмента.

Изготовлены элементы конструкций основных блоков системы транспортировки ионов от источника ионов при атмосферном давлении в вакуумную камеру статического масс-спектрометра. Проведена пюблочная и общая сборка и юстировка системы транспортировки ионов.



Общий вид экспериментальной установки

Тема
9

Создание аппаратно-программного комплекса для дистанционной детекции и передачи на расстояние кардиосигналов, в том числе многосуточного мониторингирования ЭКГ

Руководитель:

К.М.Н. Козленок А. В.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИО физиологии кровообращения
ЗАО «ИНКАРТ» – партнер

Цель исследования

Разработка действующего образца носимых датчиков аппаратно-программного комплекса удаленного неинвазивного автономного детектирования кардиособытий и характеристик вихревых потоков в дыхательных путях с созданием базы записей суточных и многосуточных ЭКГ и отладкой алгоритмов оценки кардиособытий.

Материал и методы

Разработана теория функционирования аппаратно-программного комплекса.

Проведена разработка технической документации.

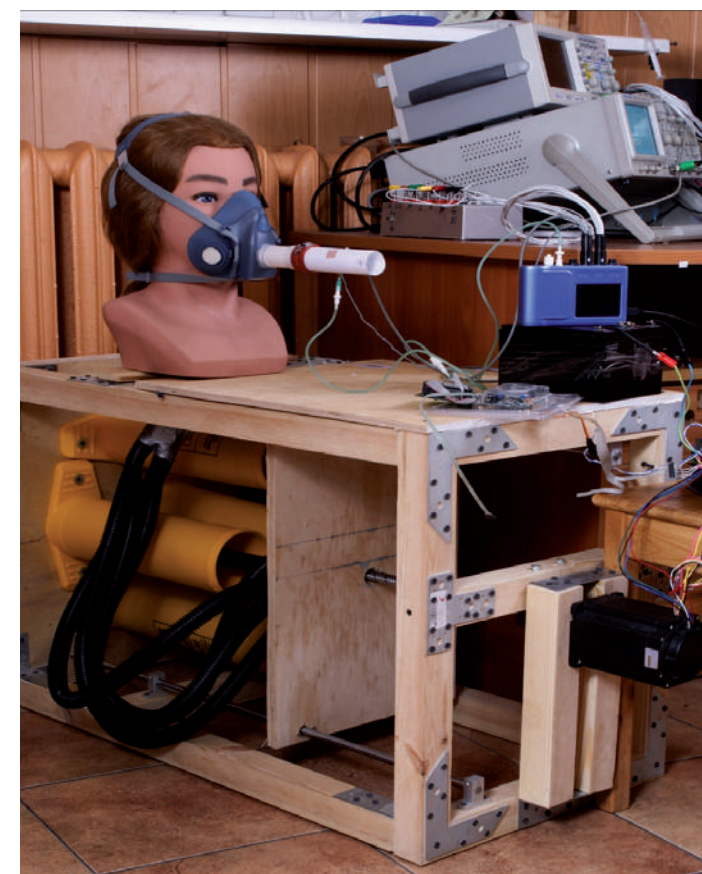
Выполнена разработка программной документации.

Разработана методика тестирования.

Разработана База длительных записей ЭКГ.

Основные результаты

Изготовлен действующий образец носимых датчиков аппаратно-программного комплекса удаленного неинвазивного автономного детектирования кардиособытий и характеристик вихревых потоков в дыхательных путях.



Общий вид экспериментальной установки

Разработка лекарственных препаратов направленной доставки лекарственных средств на неорганических носителях для лечения ишемии миокарда

Руководитель:

д.м.н. Галагудза М. М.

Ответственные исполнители:

к.т.н. Королёв Д. В.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ нанотехнологий

НИЛ метаболизма миокарда

ООО «БиоМедСистем» – партнер

Цель исследования

Разработка способов направленной доставки лекарственных препаратов из группы кардиопротекторов в ишемизированную сердечную мышцу с использованием нанотехнологий.

Материал и методы, основные результаты

Отработаны методы функционализации кремнеземных наночастиц. При отработке методов функционализации выбраны молекулы-спейсеры, и отработаны методы синтеза соединений «наночастица – спейсер – целевой агент». Проведен синтез кремнеземных наночастиц, модифицированных целевыми агентами. Для различных стадий синтеза разработаны методы контроля параметров.

Проведены исследования биораспределения наночастиц, при этом в качестве флуорофоров выбраны флуоресцеин натрия и индоцианин зеленый. Полученные данные позволяют рекомендовать использование инфракрасных флуорофоров для флуоресцентной маркировки наночастиц и исследования их биораспределения. Отработанная методика может использоваться для контроля направленной доставки лекарственных препаратов в пораженные ткани.

Результаты экспериментов показывают повышенное содержание наночастиц кремния в образцах сердечной мышцы, взятых у животных, подвергшихся ишемии-реперфузии миокарда. Полученные данные подтверждают гипотезу о возможности использования пассивной направленной доставки для адресной доставки лекарственных препаратов в ишемизированный миокард.

Пассивная направленная доставка обеспечивает усиление инфаркт-лимитирующего эффекта аденозина, адсорбированного на поверхности наночастиц кремнезема.

Показано отсутствие каких-либо негативных эффектов внутривенной инфузии суспензии наночастиц кремнезема на показатели системной гемодинамики, а также отсутствие хронической токсичности.

Показана хорошая биodeградируемость кремнеземных носителей как in vitro, так и in vivo.

Разработана методика синтеза биоксидных магнитных наночастиц $ZrO_2 \times Fe_3O_4$.

Исследованы физико-химические свойства биоксидных магнитных наночастиц. Разработана методика стабилизации в водных растворах биоксидных магнитных наночастиц. Исследована биосовместимость магнитных наночастиц и влияние их на уровень гемоглобина в крови лабораторных животных.

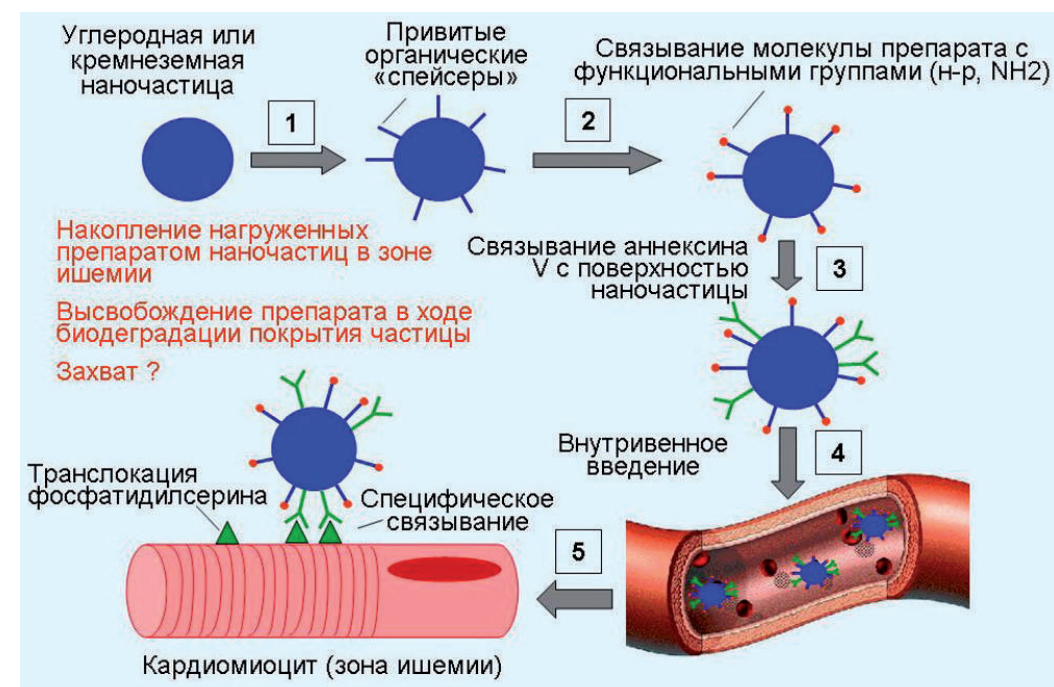
Отработана методика адресной доставки препаратов при помощи МНЧ.

Разработана модель активной направленной доставки лекарственных препаратов в пораженный миокард.

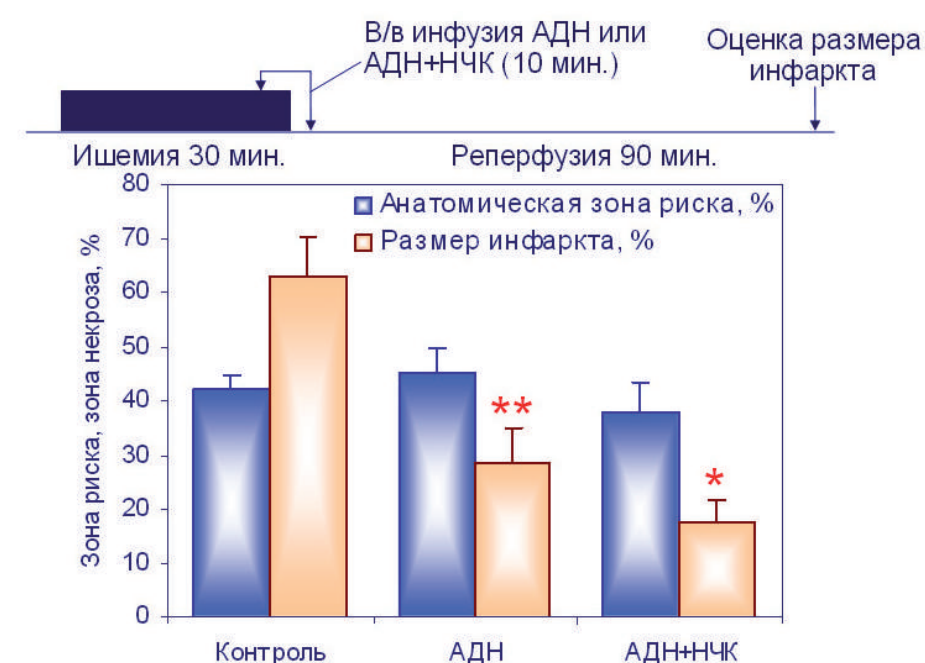
Сделан анализ литературы по свойствам направляющего лиганда – аннексина V. Предложены и проанализированы методы получения направляющего лиганда – аннексина V.

Количество опубликованных статей за три года

14



Алгоритм направленной доставки в миокард



** – $p < 0,01$ в сравнении с контролем; * – $p < 0,005$ в сравнении с АДН

Усиление инфаркт-лимитирующего эффекта аденозина при его адсорбционной иммобилизации на поверхности наночастиц кремнезема

Тема

11

Создание аппаратно-программного комплекса для оценки функционального и метаболического статуса тканей с помощью флуоресцентной визуализации

Руководители

д.м.н. Галагудза М. М.

д.м.н., профессор Гордеев М. Л.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

Институт экспериментальной медицины

НИО кардиоторакальной хирургии Института сердца и сосудов

НИЛ микроциркуляции

НИЛ метаболизма миокарда

«Научно-производственное предприятие волоконно-оптического и лазерного оборудования»

Цель исследования

Создание экспериментального образца программно-аппаратного комплекса для интраоперационной оценки метаболического статуса различных органов на основе феномена аутофлуоресценции.

Материал и методы, основные результаты

Разработан и изготовлен комплекс аппаратуры для контактной и бесконтактной регистрации автофлуоресценции миокарда в экспериментальных условиях. Для контактных измерений созданы действующие экспериментальные образцы: 1) волоконного спектрометра для флуоресцентно-отражательных биомедицинских исследований с одним источником возбуждающего излучения (365 нм) и широкополосным источником света для регистрации отраженного спектра (350–750 нм), 2) волоконного спектрофлуориметра с многоволновым источником света для регистрации спектров флуоресценции при 3 длинах волн возбуждения (365 нм, 405 нм, 450 нм), а также спектров диффузного отражения в диапазоне 430–640 нм, 3) волоконного щупа с устройствами для смыва крови, образуемого в операционном поле, 4) устройства для динамического контакта щупа с поверхностью работающего сердца экспериментального животного (рис. 1).

Для бесконтактных измерений созданы действующие экспериментальные образцы: 1) лампового ртутного осветителя, обеспечивающего возможность освещения объекта белым светом, а также возбуждающим флуоресценцию излучением, центральная длина которого определяется применяемым фильтром и лежит в пределах диапазона длин волн от 360 нм до 450 нм, при этом мощность на выходе жидкостного световода лежит в пределах 1,9–4 Вт; 2) полупроводниковый лазерный осветитель с длиной волны 405 нм и мощностью 0,6 Вт на выходе волоконного кабеля диаметром 400 мкм.

В результате проведения пилотных экспериментальных исследований подтверждены данные о повышении интенсивности флуоресценции миокарда в условиях ишемии (рис. 2). Количественная характеристика данного феномена и ряд производных показателей (крутизна нарастания фронта, смещение изолинии, расчетный индекс ишемии и пр.) может способствовать раннему выявлению признаков ишемии. В перспективе методика может быть использована для оценки эффективности применяемых кардиопротективных подходов и методик интраоперационной защиты миокарда (новых протоколов кардиоплегии, пре- и посткондиционирования и др.).

Для мониторинга ишемии на изолированном сердце крысы использовались два принципа измерения автофлуоресценции: путем анализа фото- и видео изображений, полученных с помощью мультиспектрального органоскопа, позволяющего следить за пространственным и временным распределением процесса, а также с помощью волоконного спектрометра методом локальной спектроскопии, обеспечивающим непрерывное слежение за состоянием ткани в выбранной точке органа. Исходя из полученных данных, для мониторинга ишемии может использоваться возбуждение как 365 нм, так и 450 нм. Длина волны 405 нм также может рассматриваться как потенциально возможная для возбуждения, требующая дополнительного исследования. Проведенные эксперименты как *ex vivo*, так и *in vivo* показывают, что измерения аутофлуоресценции в субэпикардальном миокарде адекватно отражают ишемические

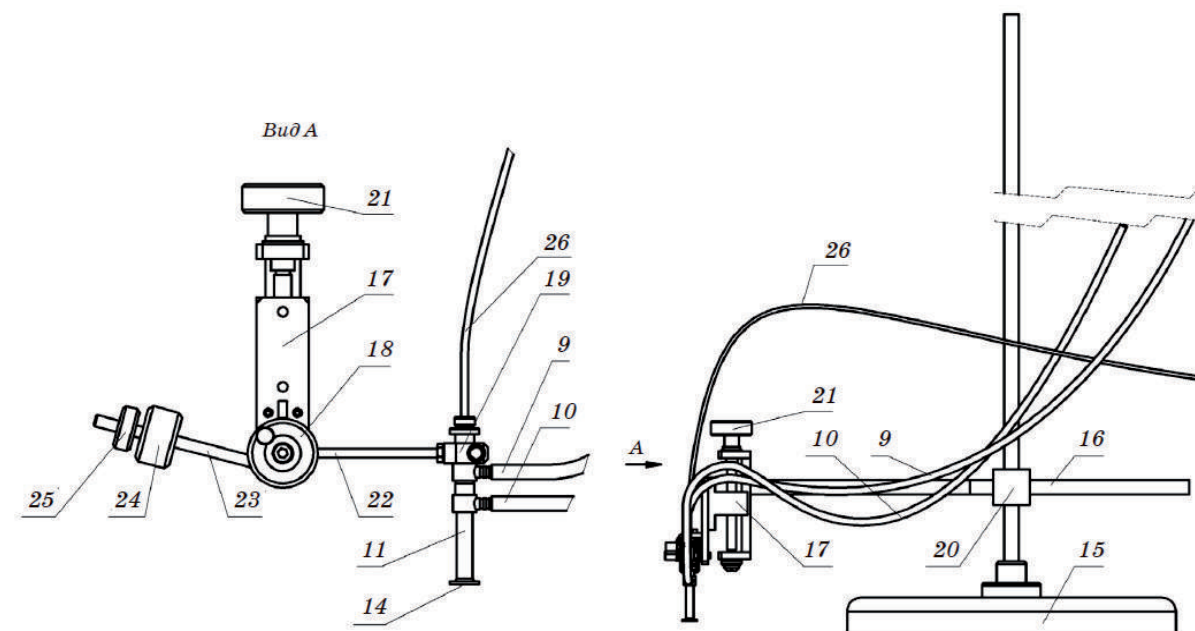
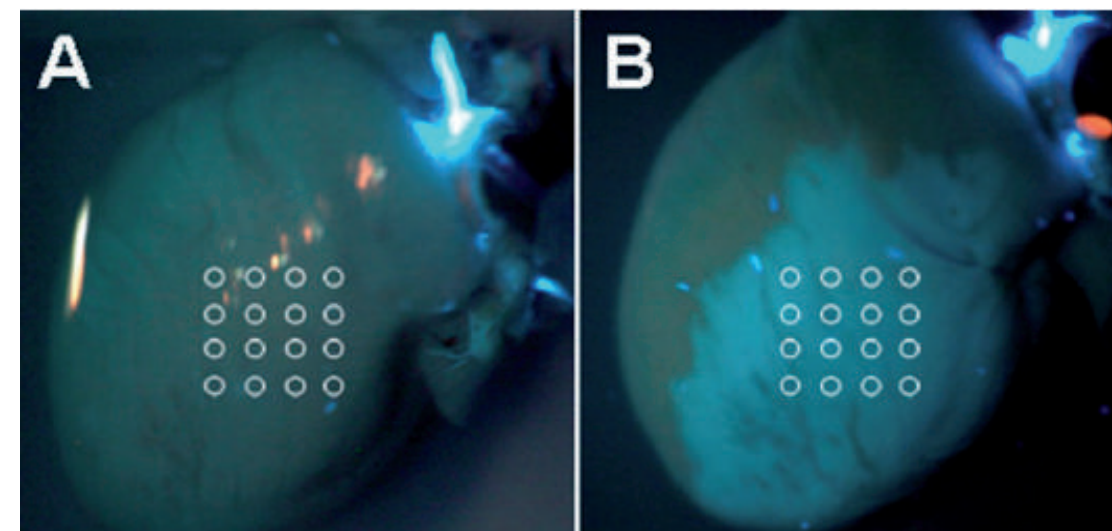


Схема устройства для динамической фиксации волоконно-оптического зонда на работающем сердце

процессы, имеющие место в глубине миокарда. Короткие эпизоды глобальной ишемии миокарда сопровождаются прогрессивным снижением амплитуды подъема уровня автофлуоресценции, что может отражать процесс метаболической адаптации, характерный для ишемического preconditionирования.

Количество опубликованных статей за три года: 5



Изменения уровня NADH флуоресценции при регионарной ишемии изолированного сердца крысы. А — репрезентативное изображение сердца в исходном состоянии; В — через 30 с после начала ишемии

Тема
12

Разработка диагностического прибора для определения степени нарушений вибрационной чувствительности

Руководитель:

д.м.н., профессор Гринёва Е. Н.

Ответственные исполнители:

д.м.н. Бреговский В. Б.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ диабетологии Института эндокринологии
НИУ ИТМО

Цель исследования

Создание прибора для измерения вибрационной чувствительности для ранней диагностики диабетической полинейропатии.

Материал и методы

Произведен патентный поиск, который позволил установить возможность создания оригинального прибора. Проведены опытно-конструкторские работы, в результате которых создан опытный образец прибора, позволяющего не только определять порог вибрационной чувствительности, но и учитывать отраженную от испытуемого сегмента конечности вибрацию. Впервые решена проблема измерения вибрационной чувствительности у детей, т.к. прототип («Biothesiometer», США) отличается малой чувствительностью в субнормальном диапазоне.

Произведены стендовые и клинические испытания.

Обследовано 54 здоровых добровольца (108 стоп) и 34 больных сахарным диабетом (68 стоп).

Обследование выполнялось при температуре комфорта в положении лежа.

Измерялась вибрационная чувствительность прототипом («Biothesiometer», США), а затем опытным прибором.

Оценивалась тяжесть сенсорного дефицита нижних конечностей по модифицированной шкале нейропатического дисфункционального счета (НДСм).

Основные результаты

В результате выполненного исследования создан прибор для измерения вибрационной чувствительности у человека. Разработан алгоритм практического применения прибора, проведены предварительные клинические испытания у здоровых лиц и у больных сахарным диабетом. Показано соответствие параметров вибрационной чувствительности, определенной при помощи испытуемого прибора результатам измерения на прототипе («Biothesiometer»). Прибор готов для проведения клинических испытаний у здоровых лиц для определения возрастных норм для вибрационной чувствительности с поправкой на индуцированную источником вибрацию. Это позволит создать образец, пригодный для серийного производства.

Тема
13

Разработка нового лекарственного препарата на основе солей янтарной кислоты для лечения остеопороза

Руководитель:

д. м. н., профессор Гринёва Е. Н.

Ответственные исполнители:

д.м.н. Шабанов П. Д.

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ клинической эндокринологии
Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино

Цель исследования

Создание нового лекарственного препарата на основе комплекса солей природных конформеров янтарной кислоты и макро- и микроэлементов костного метаболизма для профилактики и лечения постменопаузального и сенильного остеопороза, а также остеопороза при D3-дефицитных состояниях и различных эндокринопатиях.

Материал и методы

В качестве субстратов для синтеза нового препарата были использованы кислые аквахелатные формы солей янтарной кислоты, по характеристикам идентичные к высокоактивным природным конформерам этой кислоты, а также основные макро- и микроэлементы, участвующие в метаболизме костной ткани.

В работе были применены методы:

– химико-технологические и фармацевтические методы для синтеза препарата, гранулирования и микрокапсулирования субстанций, контроля качества.

– метод поляризационно-лазерно-радиоволновой спектроскопии для визуализации спектральной характеристики конформеров.

– экспериментальная модель остеопороза у крыс линии Wistar для оценки фармакологической активности образцов препарата.

Основные результаты

Выполнен преклинический этап создания нового препарата.

Создан дизайн молекул и композитов веществ.

Составлена лабораторная пропись для нового препарата и осуществлен пилотный синтез образцов нового препарата для скрининга.

В скрининговом исследовании на экспериментальной модели остеопороза у крыс линии Wistar по данным денситометрии и пламенной фотометрии костной ткани (бедренной кости) была доказана высокая эффективность образцов нового препарата (рис. 1 и 2).

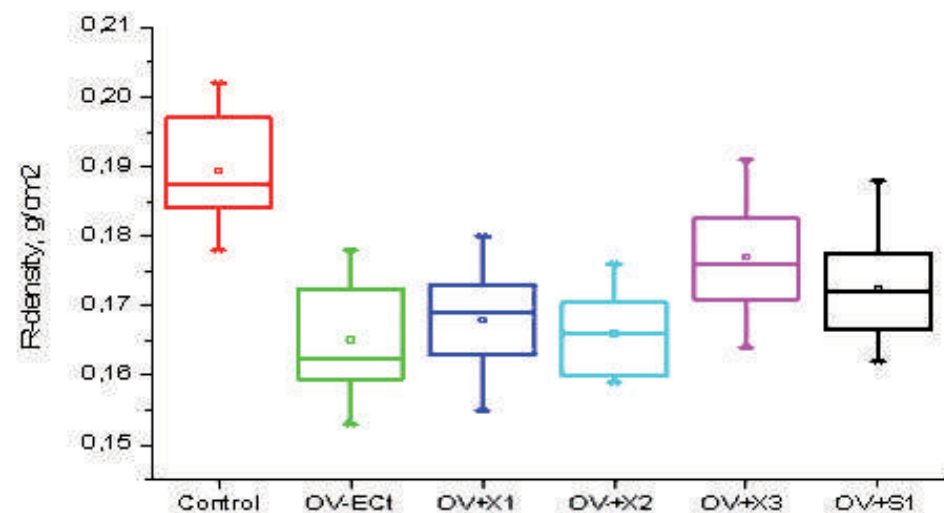
Осуществлен лабораторный синтез нового препарата

Составлен Регламент по лабораторному синтезу нового препарата.

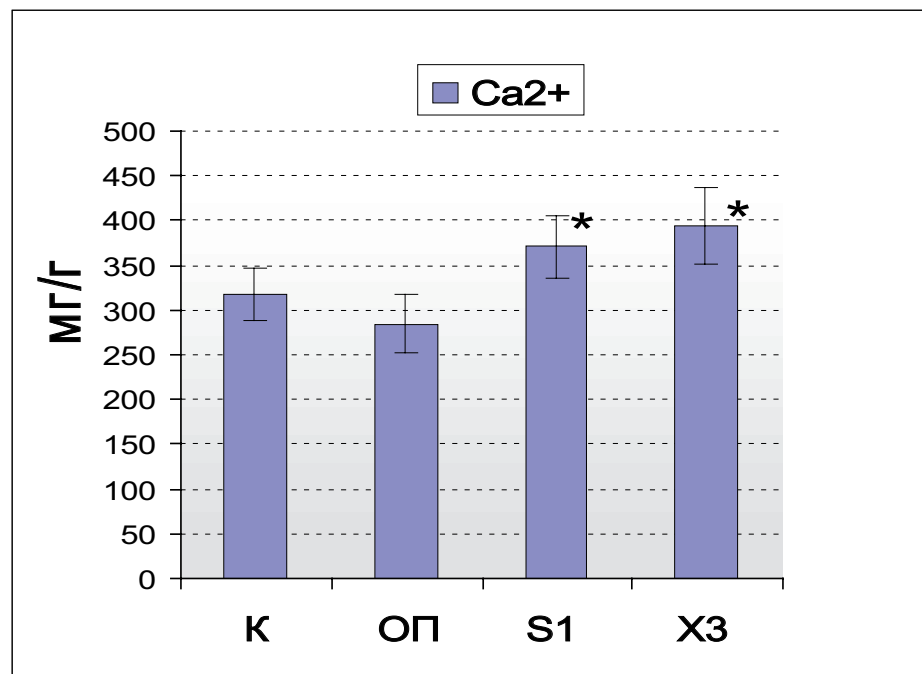
Проведена исследовательская работа по гранулированию и микрокапсулированию химически активных соединений и жидких субстанций, составных частей нового препарата.

Патенты и другое при наличии

Подана заявка на патент



Диаграммы Тьюки рентгеноденситометрической плотности бедренной кости крыс с остеопорозом до и после приема препаратов. OV – овариоэктомия, X1, X2, X3 – образцы нового препарата, S1 – препарат сравнения



Содержание Ca²⁺ в золе бедренной кости самок крыс с остеопорозом до и после введения препарата сравнения S1 и препарата X3. ОП – остеопороз, К – контроль

Платформа «Сердечно-сосудистые заболевания»

Тема

1

Экспериментальные и клинические исследования по новой методике защиты миокарда от ишемического/реперфузионного повреждения (Экспериментальные разработки)

Руководители:

д.м.н. **Галагудза М. М.**к.м.н., доцент **Баутин А. Е.**

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ биопротезирования и кардиопротекции

НИЛ анестезиологии и реаниматологии

НИЛ биохимии атеросклероза

НИЛ метаболизма миокарда

НИЛ нанотехнологий

НИО экспериментальной физиологии и фармакологии

Цель исследования

Исследование в эксперименте новых подходов к ограничению ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, описание механизмов действия кардиопротективных субстанций и клиническая апробация кардиопротективных воздействий в рамках концепции трансляционной медицины.

Материал и методы и основные результаты

В последние годы в литературе описаны различные варианты повышения устойчивости миокарда к ишемическому и реперфузионному повреждению, включая ишемическое и фармакологическое пре- и посткондиционирование миокарда. Для эффективного внедрения данных кардиопротективных подходов в клиническую практику требуется более углубленное понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе повышения толерантности миокарда к ишемии-реперфузии. В рамках данной работы проведен детальный анализ научно-технической информации об особенностях реализации защитного действия пре- и посткондиционирования в клинической практике, в первую очередь в кардиохирургии. Суммированы накопленные к настоящему времени данные о протоколах индукции ишемического преко́ндиционирования и обнаруженных кардиопротективных эффектах. Обоснована новая методика индукции ишемического преко́ндиционирования, не требующая повторных наложений зажима на восходящую аорту и, следовательно, снижающая риск развития атероземболии. Разработан предварительный протокол клинического исследования, направленного на оценку безопасности и эффективности новой методики ишемического преко́ндиционирования. В работе получены первые данные об уровнях маркеров повреждения миокарда в контрольной группе и в группе пациентов, которым выполнялось ишемическое преко́ндиционирование.

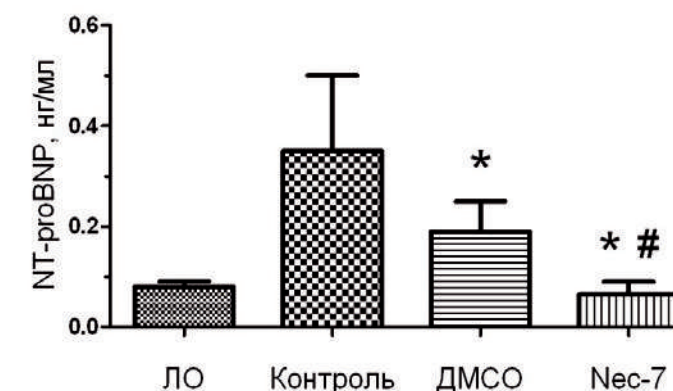
В экспериментальной части исследований изучена кардиопротективная эффективность ингибиторов программируемой клеточной гибели некростатина-1 и 5. Обнаружено, что внутрибрюшинное введение животным некростатина-1 (1,65 мг/кг) или некростатина-5 (2,46 мг/кг) за 60 минут до начала перфузии изолированного сердца способствует уменьшению размера инфаркта, вызванного 30-минутной глобальной ишемией и 120-минутной реперфузией. Установлено, что интракоронарное введение некростатина-1 (44,5 мкмоль/л) вызывает повышение систолического давления в левом желудочке,

т. е. оказывает положительный инотропный эффект, но не приводит к уменьшению размера инфаркта. Впервые продемонстрировано наличие кардиопротективных эффектов некростатина-1 даже после длительной ишемии миокарда. Получены новые данные, касающиеся кардиопротективных эффектов ингибитора аутофагии 3-метиладенина (3-МА) в условиях длительной холодовой ишемии миокарда. Обоснована целесообразность использования ингибиторов некроптоза и аутофагии в качестве компонентов кардиоплегических растворов с целью усиления их кардиопротективных эффектов. Кроме того, впервые описаны кардиопротективные эффекты некростатина-7, в частности, уменьшение объема рубцовой ткани в постинфарктном миокарде и уменьшение длины рубца. Описана способность некростатина-7 уменьшать содержание в плазме крови экспериментальных животных такого прогностически значимого маркера повреждения и дисфункции миокарда, как NT-proBNP, что свидетельствует о более низком напряжении стенки левого желудочка (рис. 1).

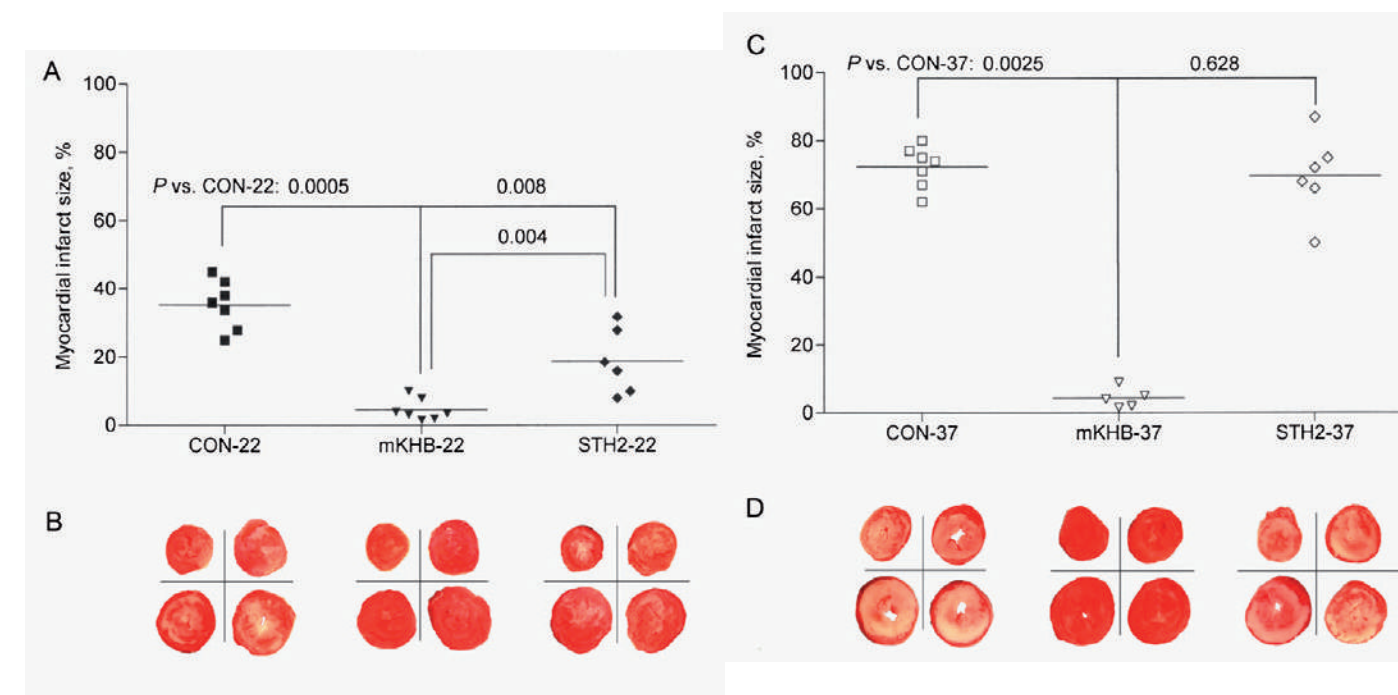
В экспериментах на модели изолированного сердца крысы проведено исследование нового кардиоплегического раствора, созданного на основе буфера Кребса-Хензеляйта. Применение данного кристаллоидного кардиоплегического раствора в нормотермическом режиме (37°C) обеспечивало эффективную защиту миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. При использовании разработанного кардиоплегического раствора размер формирующегося некроза был достоверно меньше, чем при применении стандартных растворов для кардиopleгии (рис. 2). Полученные данные позволяют рекомендовать этот раствор к использованию в кардиохирургической практике.

Изучен кардиопротективный эффект дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) при протезировании аортального клапана на фоне разных методов анестезии. Не было обнаружено статистически значимых различий в уровне сердечного тропонина I (сTnI) между контрольной и основной группами на всех этапах исследования. Когда концентрация TnI была проанализирована в случаях анестезии севофлураном, статистически значимые различия между группами пациентов с ДИП, наркотизированных севофлураном, и пациентов без ДИП, наркотизированных севофлураном, были обнаружены через 24 и 48 ч соответственно. Кроме того, при ДИП на фоне анестезии севофлураном обнаружена разница в площади под кривой TnI. На фоне анестезии пропофолом не было обнаружено различий в уровне сTnI между группами контроля и ДИП на всех этапах исследования. Показано, что кардиопротективный эффект дистантного ишемического preconditionирования следует оценивать с учетом используемого метода анестезии. ДИП на фоне анестезии севофлураном снижает повреждение миокарда у пациентов, перенесших протезирование аортального клапана.

Количество опубликованных статей за три года: 17



Влияние некростатина-7 на уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, нг/мл) в экспериментальных группах. ЛО — ложнооперированные животные. * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем, # — $p < 0,05$ в сравнении с ДМСО



Влияние некростатина-7 на уровень предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP, нг/мл) в экспериментальных группах. ЛО — ложнооперированные животные. * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем, # — $p < 0,05$ в сравнении с ДМСО

Тестирование эффектов клеточной терапии при моделировании различных ишемических состояний на животных (Экспериментальные разработки)

Руководитель:

д.м.н. *Галагудза М. М.*

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ системного кровообращения
Группа генно-клеточной инженерии
НИЛ биопротезирования и кардиопротекции
НИО экспериментальной физиологии и фармакологии
Биобанк Центра
НИЛ нанотехнологий

Цель исследования

Создание экспериментальных моделей ишемии и изучение влияния клеточной терапии на размеры ишемического повреждения, скорость репаративных процессов и ангиогенез.

Материал и методы

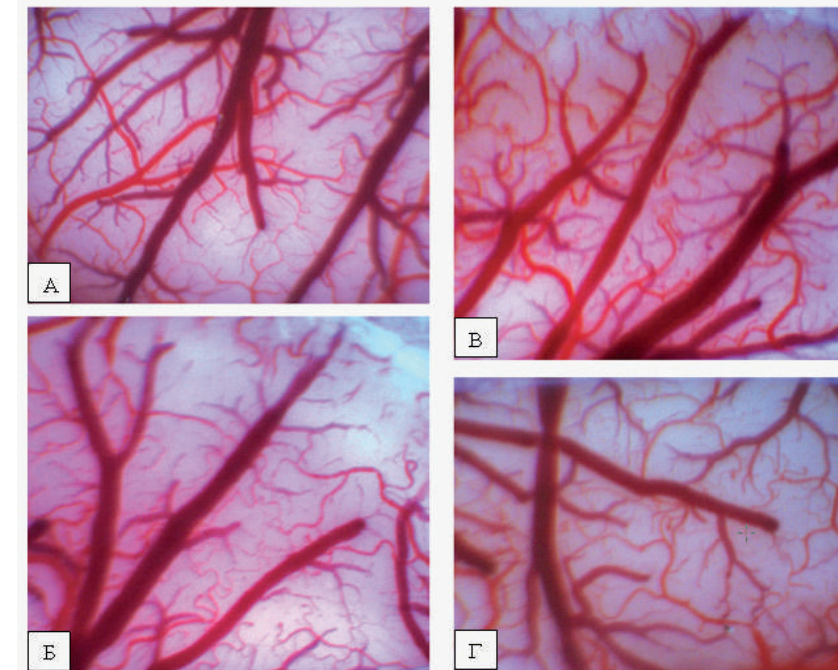
Эксперименты проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 200–250 г (питомник «Рап-полово» РАМН, г. Санкт-Петербург). Все эксперименты были проведены в соответствии с «Руководством по уходу и использованию лабораторных животных» (публикация Национального Института Здоровья США № 85-23) и были одобрены локальным этическим комитетом. Животные содержались в условиях 12/12-часового свето-темнового режима и получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*.

Основные результаты

Разработана эффективная и репрезентативная модель ишемически-реперфузионного повреждения миокарда у крыс в хроническом эксперименте путем наложения лигатуры на левую коронарную артерию. Создана эффективная методика интрамиокардиального периинфарктного введения мезенхимных стволовых клеток (МСК). В результате проведенных исследований первичных культур мезенхимных стволовых клеток из красного костного мозга и висцеральной жировой ткани крыс охарактеризована морфология МСК и продемонстрирована высокая скорость их пролиферации. Установлено, что введение МСК из красного костного мозга через 7 суток после моделирования ишемического повреждения миокарда приводило к достоверному уменьшению размера постинфарктного рубца и улучшению функционального состояния левого желудочка (рис. 1). Напротив, введение того же количества МСК из жировой ткани не сопровождалось кардиопротективным эффектом.

Разработана эффективная методика индукции апоптоза с помощью лазерного излучения в культуре фибробластов. Установлена доза воздействия лазером (александрит), вызывающая массивный переход клеток с флуоресцентной меткой в кожу. Установлено, что лазерное облучение в дозе, вызывающей апоптоз в культуре фибробластов, стимулирует переход мезенхимных клеток из крови в кожу. Деструктивные изменения в коже по типу некроза блокируют этот процесс. Результаты исследования позволяют расценивать инициацию апоптоза в тканях как один из физиологических механизмов адресного привлечения стволовых клеток из кровотока в органы-мишени целостного организма. Таким образом, можно утверждать, что сигнальные молекулы, привлекающие мезенхимные стволовые клетки в ткани, появляются в результате программированной гибели клеток.

В результате проведенных экспериментов разработана эффективная и репрезентативная модель интрацеребральной трансплантации МСК крысам, которая может быть использована для доклинического тестирования эффективности различных нейропротективных препаратов. Изучена динамика изменения плотности микрососудистой сети пиальной оболочки коры головного мозга крыс в течение 2 лет жизни и выявлено влияние интрацере-



Микрососудистое исследование пиальной оболочки коры полушарий крысы (×40). А — 2–3-месячная интактная крыса; Б — 2-летняя интактная крыса; В — 2-летняя крыса, контралатеральное полушарие; 3 недели после трансплантации МСК; Г — 2-летняя крыса, контралатеральное полушарие, 1 год после трансплантации МСК

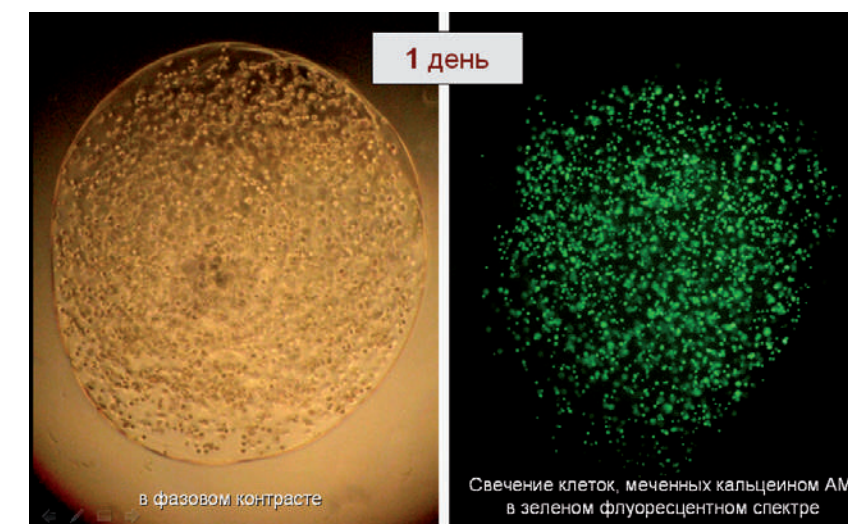
бральной трансплантации МСК на ангиогенез у животных разных возрастных групп. Было показано, что трансплантация МСК приводит к повышению плотности микрососудистой сети пиальной оболочки во всех возрастных группах животных в 1,5–1,8 раза по сравнению с интактными и контрольными крысами; плотность артериолярного участка при этом увеличилась в 2,1–2,4 раза (рис. 2).

В результате проведенных экспериментов разработана эффективная и репрезентативная методика изготовления микрокапсул заданного размера с заключенными в них МСК. Подобный метод модификации МСК может быть использован в различных областях медицины для повышения эффективности клеточной терапии, поскольку большая часть инкапсулированных клеток сохраняет жизнеспособность в течение 5 дней (рис. 3). Установлено отсутствие влияния трансплантации микросфер из альгината на нативный миокард в долгосрочном периоде наблюдения.

Отработана методика ультразвукового исследования сердца, позволяющая эффективно оценивать морфофункциональные показатели сердца в динамике. Данная методика широко применима в различных направлениях экспериментального исследования патофизиологических процессов, происходящих в миокарде, а также клеточной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы

Количество опубликованных статей за три года

6 статей (4 российских и 2 иностранные)



Оценка жизнеспособности инкапсулированных мезенхимных стволовых клеток показывает сохранение жизнеспособности на первый день после инкапсуляции

Экспериментальные и клинические исследования по применению нейропротекции с использованием фармакологического и нефармакологического preconditionирования и посткондиционирования

Руководитель:

д.м.н. *Галагудза М. М.*

Перечень подразделений, участвовавших в выполнении, и соисполнителей:

НИЛ анестезиологии и реаниматологии

НИО ангионеврологии

НИЛ нанотехнологий

НИЛ микроциркуляции

НИЛ метаболизма миокарда

Цель исследования

Изучение механизмов нейропротекции с использованием фармакологического и нефармакологического preconditionирования и изучение эффективности применения методов нейропротекции с использованием фармакологического и нефармакологического preconditionирования в клинической практике и в эксперименте.

Материал и методы

Эксперименты выполнялись на 35 крысах-самцах линии Wistar массой 220–250 г (питомник «Рап-полово»), содержащихся в условиях 12/12-часового светo-темного режима и получавших стандартный корм и питьевую воду ad libitum.

В проспективное исследование церебропротективных эффектов дистантного ишемического preconditionирования (ДИП) у пациентов при изолированном протезировании аортального клапана было включено 48 пациентов в возрасте 64 (56; 69) лет. После оформления добровольного информированного согласия проводилась рандомизация с формированием группы ДИП и группы контроля.

Основные результаты

В результате проведенной работы разработана и запатентована новая экспериментальная модель глобальной ишемии головного мозга для мелких лабораторных животных, позволяющая путем окклюзии магистральных сосудов моделировать полную ишемию всех отделов головного мозга.

Изучен инфарктлимитирующий эффект ишемического посткондиционирования (ИПост), а также проведен анализ взаимосвязи между анатомическим вариантом корковой ветви средней мозговой артерии и размером формирующегося инфаркта. Показано, что протокол ИПост, состоящий из 5 эпизодов реперфузии/ишемии (10 с/10 с), обладает достоверным инфаркт-лимитирующим эффектом. Для обеспечения лучшей стандартизации результатов экспериментальных исследований в области нейропротекции следует использовать животных, имеющих магистральный вариант анатомического строения СМА.

При изучении изменения активности С3 компонента комплемента при глобальной ишемии головного мозга и при применении ИПост показано, что обратимое 10-минутное ишемического повреждения головного мозга у крыс приводит к повышению активности С3 компонента системы комплемента в первые семь суток после глобальной ишемии с максимально выраженным повышением активности ко вторым суткам.

При оценке влияния ишемического посткондиционирования на уровень проапоптотического белка Вах в нейронах зоны CA1 гиппокампа при глобальной ишемии-реперфузии головного мозга у крыс показано, что ИПост приводит к увеличению числа жизнеспособных нейронов в поле CA1 гиппокампа, а также к снижению количества Вах-позитивных нейронов, наблюдаемый нейропротективный эффект, по всей вероятности, связан с ингибированием синтеза проапоптотического белка Вах в пирамидальных нейронах поля CA1.

Изучено изменение экспрессии HIF-1α в неокортексе при применении ИПостК при глобальном ишемическом и реперфузионном повреждении головного мозга у крыс. Показано, что ИПостК приводит

к достоверному увеличению числа жизнеспособных и снижению количества HIF-1α-позитивных нейронов неокортекса. Полученные результаты показывают, что ИПостК уменьшает выраженность повреждения неокортекса крыс при глобальной ишемии/реперфузии головного мозга, предположительно, за счет предотвращения апоптоза.

При изучении совместного применения ИПост и цитиколина на модели глобальной ишемии ГМ у монгольских песчанок было показано, что совместное применение ИПост и цитиколина приводило к возникновению значимого нейропротективного эффекта, однако его выраженность не отличалась от таковой при раздельном применении указанных воздействий. В эксперименте на крысах изучено влияние ИПост и нейропротектора цитиколина, а также их совместного применения на жизнеспособность нейронов различных слоев коры ГМ и активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в их цитоплазме в отдаленном реперфузионном периоде после глобальной ишемии.

Введение аминокислоты теанина в дозе 1 и 4 мг/кг через 3–12 часов после реперфузии головного мозга сопровождалось значимым уменьшением размера инфаркта, но введение теанина через 24 часа после моделирования ишемии головного мозга крысы не сопровождалось изменением морфометрических показателей, а размер повреждения и коэффициент асимметрии не уменьшались по сравнению с контрольной группой.

При анализе потенциальных нейропротективных эффектов дистантного ишемического preconditionирования у пациентов с изолированным протезированием аортального клапана обнаружено следующее. Протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения сопровождается повреждением ЦНС, что проявляется достоверным увеличением активности специфических биомаркеров (протеина S100b и NSE). Однако, проведенное исследование не выявило выраженных нарушений когнитивных функций после перенесенных оперативных вмешательств на сердце в условиях искусственного кровообращения. Дистантное ишемическое preconditionирование не способствовало снижению активности биомаркеров повреждения мозга и улучшению когнитивных функций в послеоперационном периоде. Очевидно, что для верификации нейропротективных эффектов пре- и посткондиционирования в клинической практике требуется проведение более крупномасштабных исследований, а также выявление когорт пациентов, у которых эффект кондиционирования может проявиться в максимальной степени.

Количество опубликованных статей за три года

19 статей (14 российских и 5 иностранных)

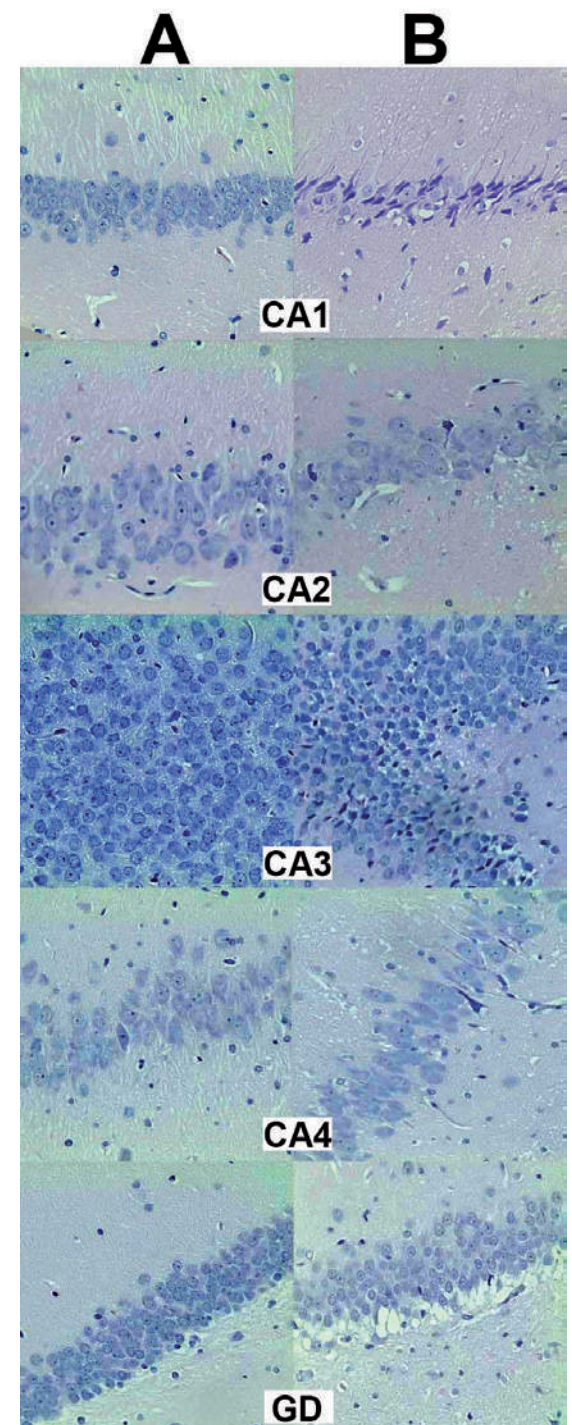
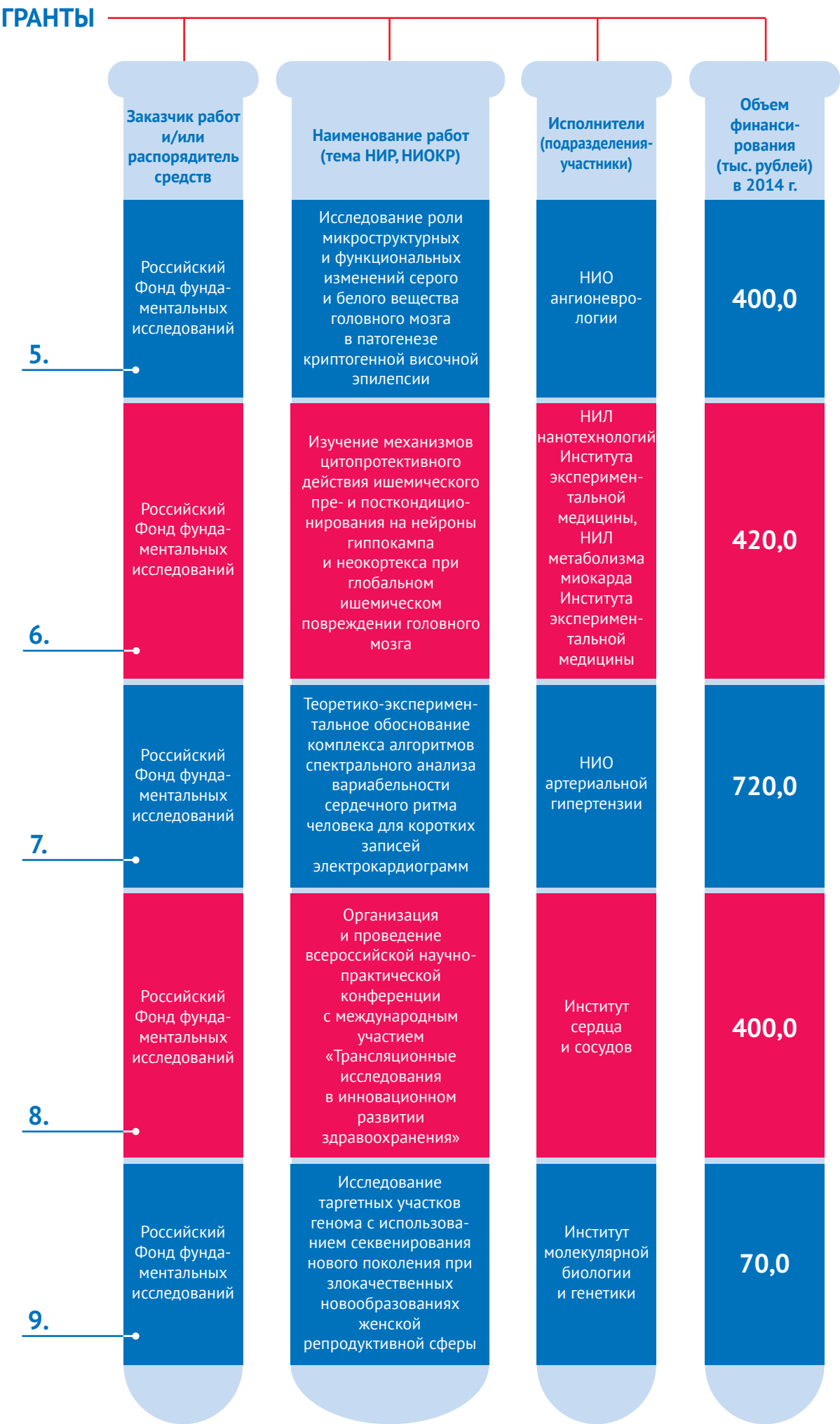
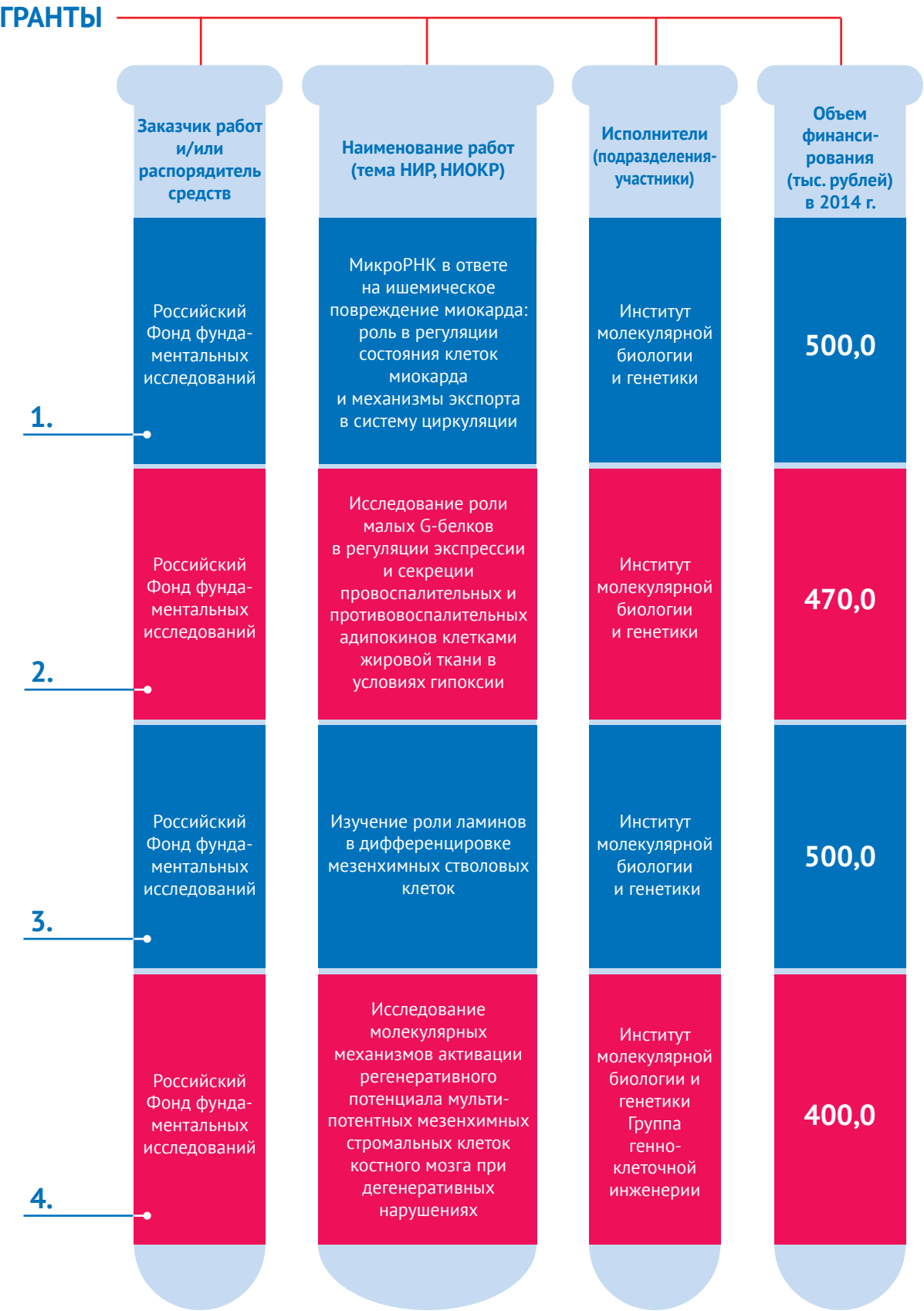


Рисунок 1
Зоны CA1, CA2, CA3, CA4, GD гиппокампа крысы через 48 часов после перенесения ложной операции (А) и 15-минутной глобальной ишемии (В). Нормальные пирамидальные клетки гиппокампа имеют круглые бледно окрашенные ядра, погибшие клетки имеют ядра в состоянии пикноза. Окраска гематоксилин-эозин (×400)

Гранты

Помимо государственного задания по науке, Центр в 2014 году стал победителем в различных конкурсах на выполнение НИР и НИОКР, выиграл более 10 грантов, заключил международные договоры о научно-техническом сотрудничестве.



ГРАНТЫ



ФЦП «ИССЛЕДОВАНИЯ И РАЗРАБОТКИ ПО ПРИОРИТЕТНЫМ НАПРАВЛЕНИЯМ РАЗВИТИЯ НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА РОССИИ НА 2014–2020 ГОДЫ»

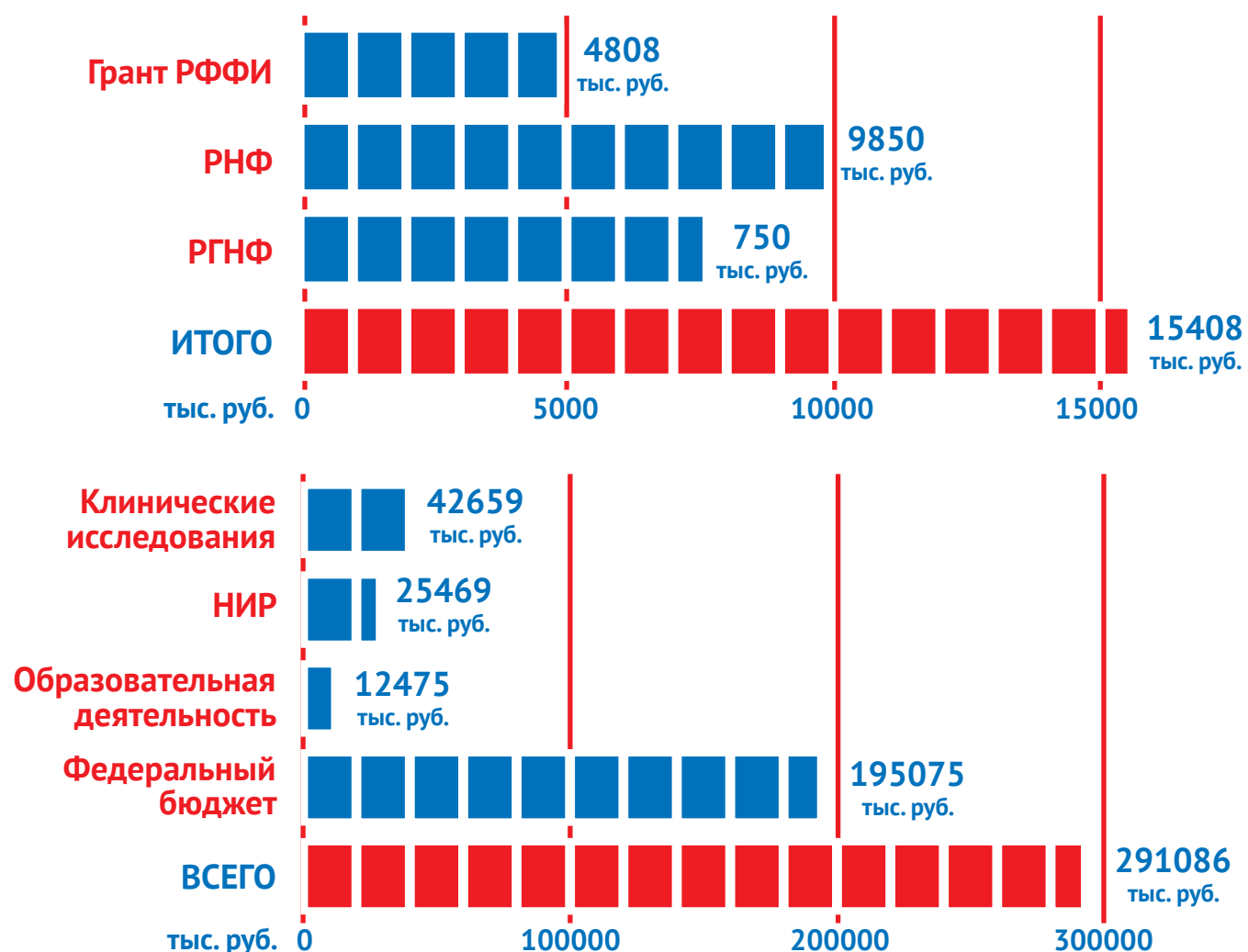


МЕЖДУНАРОДНЫЕ ДОГОВОРЫ О НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОМ СОТРУДНИЧЕСТВЕ

Название	Заказчик работ и/или распорядитель средств	Наименование работ (тема НИР, НИОКР)	Исполнители (подразделения-участники)	Объем финансирования (тыс. рублей) в 2014 г.
1. Соглашение о научно-техническом сотрудничестве	Cureline, Inc. (США)	Патоморфологические свойства атеросклеротических бляшек	Биобанк, НИО кардиоторакальной хирургии, НИЛ сосудистой хирургии, Отделение ССХЗ	96,52
2. Европейский проект по лечению и исходам терапии хронического миелолейкоза	Рупрехт-Карлс университет, Гейдельберг	Проспективный регистр пациентов с ХМЛ Санкт-Петербурга и Ленинградской области	НИЛ онкогематологии	1 078,3



Финансирование научной деятельности в 2014 году



Участие в международных конгрессах

3–7 мая



European Congress of Endocrinology (ECE)
Wrocław, Poland
2 доклада

4–7 мая



World Congress of Cardiology (WHF)
Melbourne, Australia
2 доклада

8–10 мая



EuroPrevent
Amsterdam, the Netherlands
5 докладов

17–20 мая



Heart Failure 2014
Athens, Greece
5 докладов

4–6 июня



II Global Cardiovascular Educational Forum «Russian Cardiovascular Days»
Saint-Petersburg, Russia
10 докладов

13–16 июня



**Joint Meeting of ESH-ISH
HYPERTENSION**
Athens, Greece
**12 докладов,
из них 2 устных**

30 августа –
3 сентября



**European Congress
of Cardiology (ESC)**
Barcelona, Spain
**3 устных
и 10 стендовых докладов**

18–20 сентября



**European Society for
Paediatric
Endocrinology (ESPE)**
Dublin, Ireland
1 доклад

15–19 ноября



**Cardiology Conference:
2014 American Heart
Association Scientific Sessions**
Chicago, Illinois, USA
2 доклада

17–19 ноября



**Rus-LASA – ICLAS
International Conference**
Санкт-Петербург, Россия
1 доклад



Основные события науки 2014 года



Открытие нового здания Института экспериментальной медицины
(ул. Пархоменко, д. 15), 28.06.2014 г.



Разработка проекта строительства Центра доклинических трансляционных исследований.



Создание Института трансляционной медицины совместно с Университетом Информационных технологий, механики и оптики, 02.12.2014 г.

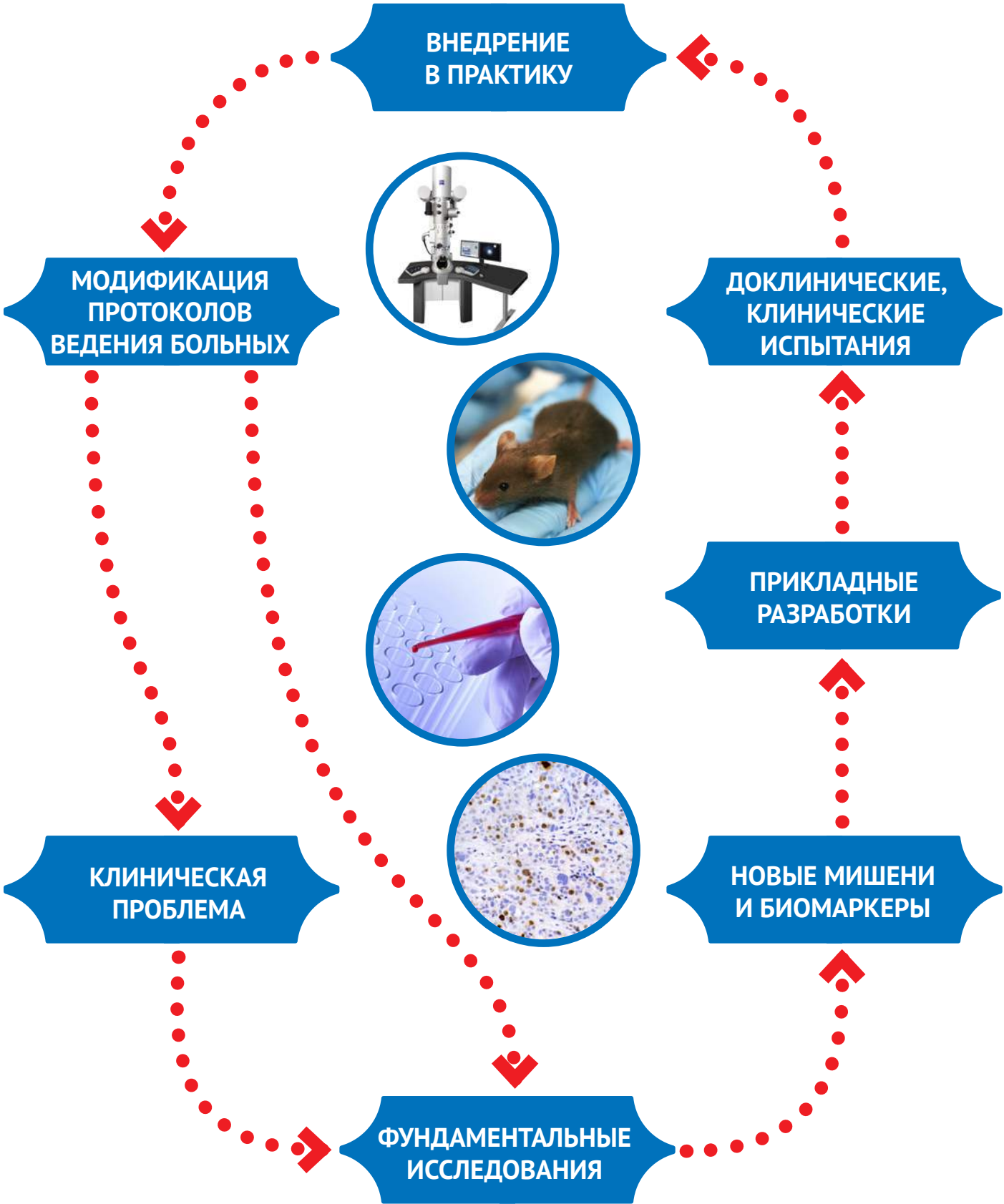


Подписание договора с Политехническим университетом, 26.12.2014 г.



Разработка концепции Центра трансфера технологий с бизнес-инкубатором в рамках государственно-частного партнерства.

Трансляционный цикл: от научного открытия к лечебной технологии и обратно



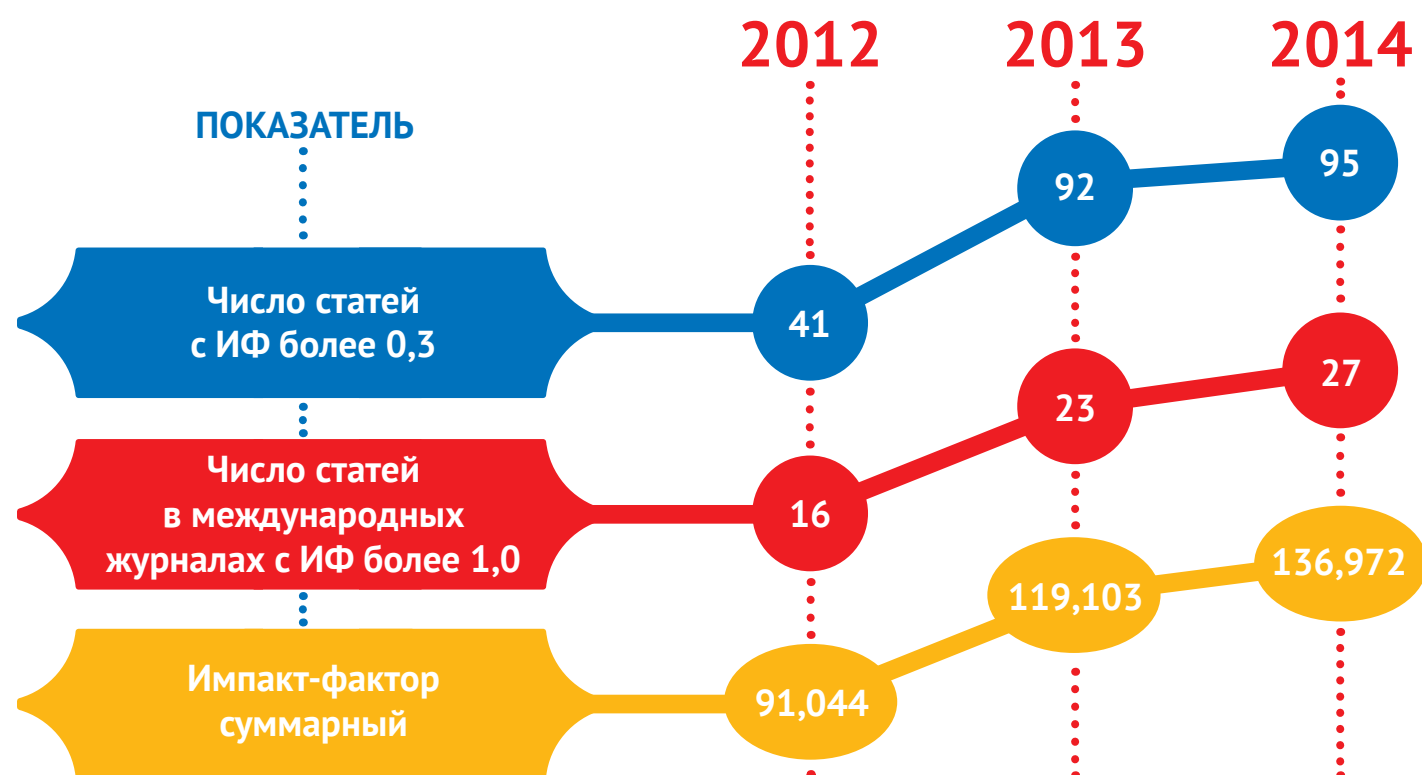
Международные научные журналы, в которых мы публикуемся

A collage of international scientific journals, each with its Impact Factor (ИФ) listed below it:

- The Cell Cycle** (Principles of Control, David O Morgan) - ИФ – 5,06
- diabetes** - ИФ – 8,4
- Journal of Hypertension** - ИФ – 4,2
- European Journal of Heart Failure** - ИФ – 6,58
- Journal of Cardiovascular Electrophysiology** - ИФ – 3,23
- PLOS ONE** (A peer-reviewed, open access journal) - ИФ – 3,5
- Congenital Heart Disease** - ИФ – 1,1
- Neuroscience and Behavioral Physiology** - ИФ – 3,8
- cell calcium** - ИФ – 3,8



Публикационная активность по результатам выполнения фундаментальных научных тем в 2012–2014 гг.



За отчетный период отмечен существенный рост показателей наукометрии, в том числе по таким параметрам, как число международных публикаций и импакт-фактор публикаций. В целом установленные государственным заданием нормативы по публикациям статей превышены более чем в 2 раза. Ежеквартальные показатели по числу публикаций в рейтинговых журналах на единицу научного работника также регулярно превышали установленные требования для научных организаций.



Издания Центра



«Трансляционная медицина» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал, выпускающийся с 2014 года. Журнал представляет на своих страницах оригинальные статьи, обзоры, учебно-методические публикации, посвященные новым подходам внедрения научных разработок в клиническую практику. Тираж — 1100 экз. Периодичность — 6 раз в год. ИФ — 0,112.

«Артериальная гипертензия» — научно-практический рецензируемый журнал, выходящий с 1998 года. В нем публикуются передовые статьи, посвященные широкому спектру современных проблем артериальной гипертензии — от фундаментальных исследований патологических процессов до результатов клинических испытаний новых лекарственных средств и рекомендаций для кардиологов. Журнал включен в Перечень изданий, рекомендованных экспертным советом Высшей Аттестационной Комиссии. Журнал — победитель открытого конкурса по государственной поддержке программ развития и продвижения российских научных журналов в международное научно-информационное пространство. Тираж — 5000 экз. Периодичность — 6 раз в год. ИФ — 0,956.





«Вестник аритмологии» — официальный журнал всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции, выпускается с 1998 года. Журнал включен в Перечень изданий, рекомендованных экспертным советом Высшей Аттестационной Комиссии.

Тираж — 3000 экз.
Периодичность — ежеквартально.
ИФ — 0,5.

Газета «Новости Центра Алмазова» — корпоративное издание ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России. Целевая аудитория издания — сотрудники Центра и его посетители. Ежемесячно на страницах издания появляется обзор основных событий жизни Центра, советы специалистов, новости профсоюзной организации.

Тираж — 999 экз.
Периодичность — ежемесячно.



События 2014 Календарь мероприятий

- 14 января Заседание клуба электрофизиологии сердца
- 9 и 15 января Трансляция вебинаров европейского общества кардиологов.
- 23 января 39 заседание Санкт-Петербургского регионального отделения ВНОА и Школы практической аритмологии.
- 7 февраля Международная научная конференция «Трансляционная и персонифицированная медицина. Современные подходы к лечению атеросклероза» (приурочена ко Дню российской науки).
- 11 февраля Заседание клуба электрофизиологии сердца.
- 16–19 февраля «2nd International Congress of Medical Cooperation in Cardiology» (II Международная конференция «Медицинское сотрудничество в кардиологии»).
- 26 февраля V интернет-конференция Клуба аритмологов России.
- 4 марта Конференция с международным участием «Инновационные технологии оказания помощи при остром коронарном синдроме».
- 3–4 марта Российско-Норвежский семинар по трансляционным исследованиям сердечно-сосудистой системы.
- 11 марта Третье заседание Санкт-Петербургского Клуба электрофизиологии сердца.
- 14 марта Семинар для врачей «Антитромботические средства в клинической практике».
- 8 апреля Четвертое заседание Санкт-Петербургского Клуба электрофизиологии сердца.

- 10 апреля** 13-я Российско-Швейцарская научно-практическая конференция.
- 19 апреля** Совместное заседание Турецкого общества по артериальной гипертензии и Российского кардиологического общества.
- 23–24 апреля** VI Ежегодная научная конференция молодых ученых и специалистов.
- 13 мая** Пятое заседание Санкт-Петербургского Клуба электрофизиологии сердца.
- 14 мая** Школа респираторной поддержки.
- 15–17 мая** Всероссийская конференция с международным участием «Трансляционные исследования в инновационном развитии здравоохранения».
- 27 мая** Мастер-класс по современным аспектам катетеризации вен у новорожденных.
- 4–6 июня** Образовательный форум «Российские дни сердца»
- 9 июня** III Российско-Французский форум по здравоохранению.
- 10 июня** Шестое заседание Санкт-Петербургского Клуба электрофизиологии сердца.
- 7 июля** Швейцарско-Российский симпозиум «Трансляционная кардиология».
- 31 июля – 1 августа** Ежегодная конференция по детской ортопедии.

- 22 сентября** Симпозиум «Острый коронарный синдром: современные стратегии лечения».
- 11–13 сентября** IX международная научно-практическая конференция «Внезапная смерть: от критериев риска к профилактике».
- 15–19 сентября** III школа практической аритмологии.
- 19 сентября** Симпозиум Международного комитета по изучению кардиометаболических нарушений (International Task Force for Prevention of Cardiometabolic Diseases).
- 20 сентября** Совместное заседание Турецкого общества клинической сосудистой биологии и Российского кардиологического общества.
- 23–26 сентября** Российский национальный конгресс кардиологов
- 28 октября** Симпозиум «Внутрибольничные инфекции. Проблемы и перспективы».
- 9–11 декабря** I Общероссийская конференция с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству».
- 16 декабря** Заседание Санкт-Петербургского Клуба электрофизиологии сердца.