

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ № 11 2013
ИССЛЕДОВАНИЯ Часть 1
Научный журнал

Электронная версия
www.fr.rae.ru
12 выпусков в год
Импакт фактор
РИНЦ – 0,193

Журнал включен
в Перечень ВАК ведущих
рецензируемых
научных журналов

Журнал основан в 2003 г.
ISSN 1812-7339

Учредитель – Академия
Естествознания
123557, Москва,
ул. Пресненский вал, 28
Свидетельство о регистрации
ПИ №77-15598
ISSN 1812-7339

ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ
д.м.н., профессор Ледванов М.Ю.
д.м.н., профессор Курзанов А.Н.
д.ф.-м.н., профессор Бичурин М.И.
д.б.н., профессор Юров Ю.Б.
д.б.н., профессор Ворсанова С.Г.
к.ф.-м.н., доцент Меглинский И.В.

АДРЕС РЕДАКЦИИ
440026, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3
Тел/Факс редакции 8 (8452)-47-76-77
e-mail: edition@rae.ru

Директор
к.м.н. Стукова Н.Ю.

Ответственный секретарь
к.м.н. Бизенкова М.Н.

Подписано в печать 29.11.2013

Формат 60x90 1/8
Типография
ИД «Академия Естествознания»
440000, г. Пенза,
ул. Лермонтова, 3

Технический редактор
Кулакова Г.А.
Корректор
Песчаскина Ю.А.

Усл. печ. л. 20,75.
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2013/11
Подписной индекс
33297

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ
«АКАДЕМИЯ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ»
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Медицинские науки

д.м.н., профессор Бессмельцев С.С.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Гальцева Г.В. (Новороссийск)
д.м.н., профессор Гладилин Г.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Горькова А.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Каде А.Х. (Краснодар)
д.м.н., профессор Казмирова Н.Е. (Саратов)
д.м.н., профессор Ломов Ю.М. (Ростов-на-Дону)
д.м.н., профессор Лямина Н.П. (Саратов)
д.м.н., профессор Максимов В.Ю. (Саратов)
д.м.н., профессор Молдавская А.А. (Астрахань)
д.м.н., профессор Пятакович Ф.А. (Белгород)
д.м.н., профессор Редько А.Н. (Краснодар)
д.м.н., профессор Романцов М.Г.
(Санкт-Петербург)
д.м.н., профессор Румш Л.Д. (Москва)
д.б.н., профессор Сентябрев Н.Н. (Волгоград)
д.фарм.н., профессор Степанова Э.Ф. (Пятигорск)
д.м.н., профессор Терентьев А.А. (Москва)
д.м.н., профессор Хадарцев А.А. (Тула)
д.м.н., профессор Чалык Ю.В. (Саратов)
д.м.н., профессор Шейх-Заде Ю.Р. (Краснодар)
д.м.н., профессор Щуковский В.В. (Саратов)
д.м.н., Ярославцев А.С. (Астрахань)

Педагогические науки

к.п.н. Арутюнян Т.Г. (Красноярск)
д.п.н., профессор Голубева Г.Н. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Завьялов А.И. (Красноярск)
д.филос.н., профессор Замогильный С.И. (Энгельс)
д.п.н., профессор Ильмушкин Г.М. (Дмитровград)
д.п.н., профессор Кирьякова А.В. (Оренбург)
д.п.н., профессор Кузнецов А.С. (Набережные Челны)
д.п.н., профессор Литвинова Т.Н. (Краснодар)
д.п.н., доцент Лукьянова М. И. (Ульяновск)
д.п.н., профессор Марков К.К. (Красноярск)
д.п.н., профессор Стефановская Т.А. (Иркутск)
д.п.н., профессор Тутолмин А.В. (Глазов)

Химические науки

д.х.н., профессор Брайнина Х.З. (Екатеринбург)
д.х.н., профессор Дубоносов А.Д. (Ростов-на-Дону)
д.х.н., профессор Полещук О.Х. (Томск)

Иностранные члены редакционной коллегии

Asgarov S. (Azerbaijan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)
Babayev N. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)
Datskovsky I. (Israel)
Garbuz I. (Moldova)
Gleizer S. (Germany)

Ershina A. (Kazakhstan)
Kobzev D. (Switzerland)
Ktshanyan M. (Armenia)
Lande D. (Ukraine)
Makats V. (Ukraine)
Miletic L. (Serbia)
Moskovkin V. (Ukraine)

Технические науки

д.т.н., профессор Антонов А.В. (Обнинск)
д.т.н., профессор Арютов Б.А. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Бичурин М.И.
(Великий Новгород)
д.т.н., профессор Бошенятов Б.В. (Москва)
д.т.н., профессор Важенин А.Н. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Гилёв А.В. (Красноярск)
д.т.н., профессор Гоц А.Н. (Владимир)
д.т.н., профессор Грызлов В.С. (Череповец)
д.т.н., профессор Захарченко В.Д. (Волгоград)
д.т.н., профессор Кирьянов Б.Ф.
(Великий Новгород)
д.т.н., профессор Клевцов Г.В. (Оренбург)
д.т.н., профессор Корячкина С.Я. (Орел)
д.т.н., профессор Косинцев В.И. (Томск)
д.т.н., профессор Литвинова Е.В. (Орел)
д.т.н., доцент Лубенцов В.Ф. (Ульяновск)
д.т.н., ст. науч. сотрудник Мишин В.М. (Пятигорск)
д.т.н., профессор Мухопад Ю.Ф. (Иркутск)
д.т.н., профессор Нестеров В.Л. (Екатеринбург)
д.т.н., профессор Пачурин Г.В. (Нижний Новгород)
д.т.н., профессор Пен Р.З. (Красноярск)
д.т.н., профессор Попов Ф.А. (Бийск)
д.т.н., профессор Пындак В.И. (Волгоград)
д.т.н., профессор Рассветалов Л.А. (Великий Новгород)
д.т.н., профессор Салихов М.Г. (Йошкар-Ола)
д.т.н., профессор Сечин А.И. (Томск)

Геолого-минералогические науки

д.г.-м.н., профессор Лебедев В.И. (Кызыл)

Искусствоведение

д. искусствоведения Казанцева Л.П. (Астрахань)

Филологические науки

д.филол.н., профессор Гаджихмедов Н.Э. (Дагестан)

Физико-математические науки

д.ф.-м.н., профессор Криштоп В.В. (Хабаровск)

Экономические науки

д.э.н., профессор Безрукова Т.Л. (Воронеж)
д.э.н., профессор Зарецкий А.Д. (Краснодар)
д.э.н., профессор Князева Е.Г. (Екатеринбург)
д.э.н., профессор Куликов Н.И. (Тамбов)
д.э.н., профессор Савин К.Н. (Тамбов)
д.э.н., профессор Щукин О.С. (Воронеж)

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE FUNDAMENTAL RESEARCHES

№ 11 2013
Part 1
Scientific journal

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site www.fr.rae.ru
12 issues a year

EDITORS-IN-CHIEF

Ledvanov M.Yu. *Russian Academy of Natural History (Moscow, Russian Federation)*

Kurzanov A.N. *Kuban' Medical Academy (Krasnodar Russian Federation)*

Bichurin M.I. *Novgorodskij Gosudarstvennyj Universitet (Nizhni Novgorod, Russian Federation)*

Yurov Y.B. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*

Vorsanova S.G. *Moskovskij Gosudarstvennyj Universitet (Moscow, Russian Federation)*

Meglinskiy I.V. *University of Otago, Dunedin (New Zealand)*

Senior Director and Publisher

Bizenkova M.N.

THE PUBLISHING HOUSE
«ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

THE PUBLISHING HOUSE «ACADEMY OF NATURAL HISTORY»

EDITORIAL BOARD

Medical sciences

Bessmeltsev S.S. (St. Petersburg)
Galtsev G.V. (Novorossiysk)
Gladilin G.P. (Saratov)
Gorkova A.V. (Saratov)
Cade A.H. (Krasnodar)
Kazimirova N.E. (Saratov)
Lomov Y.M. (Rostov-na-Donu)
Ljamina N.P. (Saratov)
Maksimov V.Y. (Saratov)
Moldavskaia A.A. (Astrakhan)
Pjatakovich F.A. (Belgorod)
Redko A.N. (Krasnodar)
Romantsov M.G. (St. Petersburg)
Rumsh L.D. (Moscow)
Sentjabrev N.N. (Volgograd)
Stepanova E.F. (Pyatigorsk)
Terentev A.A. (Moscow)
Khadartsev A.A. (Tula)
Chalyk J.V. (Saratov)
Shejh-Zade J.R. (Krasnodar)
Shchukovsky V.V. (Saratov)
Yaroslavtsev A.S. (Astrakhan)

Pedagogical sciences

Arutyunyan T.G. (Krasnoyarsk)
Golubev G.N. (Naberezhnye Chelny)
Zavialov A.I. (Krasnoyarsk)
Zamogilnyj S.I. (Engels)
Ilmushkin G.M. (Dimitrovgrad)
Kirjakova A.V. (Orenburg)
Kuznetsov A.S. (Naberezhnye Chelny)
Litvinova T.N. (Krasnodar)
Lukyanov M.I. (Ulyanovsk)
Markov K.K. (Krasnoyarsk)
Stefanovskaya T.A. (Irkutsk)
Tutolmin A.V. (Glazov)

Chemical sciences

Braynina H.Z. (Ekaterinburg)
Dubonosov A.D. (Rostov-na-Donu)
Poleschuk O.H. (Tomsk)

Foreign members of an editorial board

Asgarov S. (Azerbaijan)	Ershina A. (Kazakhstan)	Murzagaliyeva A. (Kazakhstan)
Alakbarov M. (Azerbaijan)	Kobzev D. (Switzerland)	Novikov A. (Ukraine)
Babayev N. (Uzbekistan)	Ktshanyan M. (Armenia)	Rahimov R. (Uzbekistan)
Chiladze G. (Georgia)	Lande D. (Ukraine)	Romanchuk A. (Ukraine)
Datskovsky I. (Israel)	Makats V. (Ukraine)	Shamshiev B. (Kyrgyzstan)
Garbuz I. (Moldova)	Miletic L. (Serbia)	Usheva M. (Bulgaria)
Gleizer S. (Germany)	Moskovkin V. (Ukraine)	Vasileva M. (Bulgaria)

Technical sciences

Antonov A.V. (Obninsk)
Aryutov B.A. (Lower Novrogod)
Bichurin M.I. (Veliky Novgorod)
Boshenyatov B.V. (Moscow)
Vazhenin A.N. (Lower Novrogod)
Gilyov A.V. (Krasnoyarsk)
Gotz A.N. (Vladimir)
Gryzlov V.S. (Cherepovets)
Zakharchenko V.D. (Volgograd)
Kiryanov B.F. (Veliky Novgorod)
Klevtsov G.V. (Orenburg)
Koryachkina S.J. (Orel)
Kosintsev V.I. (Tomsk)
Litvinova E.V. (Orel)
Lubentsov V.F. (Ulyanovsk)
Mishin V.M. (Pyatigorsk)
Mukhopad J.F. (Irkutsk)
Nesterov V.L. (Ekaterinburg)
Pachurin G.V. (Lower Novgorod)
Pen R.Z. (Krasnoyarsk)
Popov F.A. (Biysk)
Pyndak V.I. (Volgograd)
Rassvetalov L.A. (Veliky Novgorod)
Salikhov M.G. (Yoshkar-Ola)
Sechin A.I. (Tomsk)

Art criticism

Kazantseva L.P. (Astrakhan)

Economic sciences

Bezruqova T.L. (Voronezh)
Zaretskij A.D. (Krasnodar)
Knyazeva E.G. (Ekaterinburg)
Kulikov N.I. (Tambov)
Savin K.N. (Tambov)
Shukin O.S. (Voronezh)

Philological sciences

Gadzhiahmedov A.E. (Dagestan)

Geologo-mineralogical sciences

Lebedev V.I. (Kyzyl)

Physical and mathematical sciences

Krishtop V.V. (Khabarovsk)

СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские науки

РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕЙТРАЛЬНЫХ ГАЗОВ НА ПОГЛОЩЕНИЕ КИСЛОРОДА ОРГАНИЗМОМ <i>Ананьев В.Н.</i>	11
АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОСТОЙ И ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕЙ МИОМЫ МАТКИ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ <i>Бабкина А.В., Крутова В.А., Наумова Н.В.</i>	17
ЭРИТРОПОЭТИН – МАРКЕР ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ <i>Бородулин В.Б., Бычков Е.Н., Протопопов А.А., Ребров А.П., Шевченко О.В., Нестеренко О.В., Киселев А.Р., Бобылева Е.В.</i>	22
РЕГЕНЕРАЦИЯ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ ПРИ ЕГО ПОДКОЖНОЙ ЧАСТИЧНОЙ МНОГОУРОВНЕВОЙ ПОПЕРЕЧНОЙ ТЕНОТОМИИ У ДЕТЕЙ <i>Власов М.В., Богосьян А.Б., Мусихина И.В., Кузнецова И.В.</i>	27
ТОПОГРАФИЯ ЗАДНИХ ПАРИЕТАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ В РАННЕМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА <i>Галеева Э.Н.</i>	33
ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ К МИОКАРДУ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ КОРОНАРОГЕННОЙ И НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА <i>Гладышева Э.В., Гришаев С.Л., Никифоров В.С., Солнцев В.Н.</i>	38
ЭТНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГИОНА РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ) <i>Гурьева А.Б., Алексеева В.А.</i>	48
РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ РЕЖИМА ТРУДА И ОТДЫХА <i>Зарубина Е.Г., Асеева Е.В.</i>	51
ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ БЕНЗОЛА <i>Землянова М.А., Звездин В.Н., Кольдибекова Ю.В., Пустовалова О.В., Акафьева Т.И., Мазунина Д.Л.</i>	56
ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ПРИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Колесниченко Е.В., Барыльник Ю.Б., Бородулин В.Б., Абросимова Ю.С., Пахомова С.А., Самойлова Д.Д., Голимбет В.Е.</i>	62
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВАРИАНТОВ ЭНДОУРЕТРАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (T _a , T ₁ И T _{1S}) НА ПЯТИЛЕТНЮЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ <i>Леявин К.Б.</i>	66

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА БЕНЗОЛОМ И ТОЛУОЛОМ <i>Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Румянцева А.Н., Байдина А.С., Пермяков И.А.</i>	74
УЧАСТИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА G И ЕГО СУБКЛАССОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ АУТОИММУННОЙ ПУЗЫРЧАТКИ <i>Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Зайденов В.А., Белецкая Л.В.</i>	79
РЕГИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ПО РАЗРАБОТКЕ И ВНЕДРЕНИЮ КЛЕТОЧНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ <i>Тюмина О.В.</i>	85
ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЧЕТАННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ МАКРО-МИКРОСКОПИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ <i>Фомкина О.А.</i>	90
ВОРОТНАЯ ВЕНА КАК ОБЪЕКТ ОПЕРАЦИИ ТРАНСЪЮГУЛЯРНОГО ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ПОРТОСИСТЕМНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (TIPS/ТИПС) ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ ЦИРРОЗОМ <i>Хоронько Ю.В., Дмитриев А.В., Шитиков И.В., Ерошенко О.Л., Микрюков В.А.</i>	95
СПОСОБ ГЕРНИОПЛАСТИКИ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ <i>Чарышкин А.Л., Фролов А.А.</i>	100
Биологические науки	
РОЛЬ ФОНОВЫХ 2P КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ TASK-1/TASK-3 ТИПОВ В ИНДУЦИРУЕМЫХ КРАТКОВРЕМЕННЫМИ ЭПИЗОДАМИ ГИПОКСИИ ИЗМЕНЕНИЯХ В АКТИВНОСТИ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ ПОЛЯ СА1 ГИППОКАМПА <i>Левин С.Г., Конаков М.В., Годухин О.В.</i>	104
ПОЧВЕННО-РАСТИТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ НА ТЕХНОГЕННЫХ ЛАНДШАФТАХ ПРИМОРЬЯ (НА ПРИМЕРЕ РЕКУЛЬТИВИРУЕМЫХ УЧАСТКОВ УГОЛЬНЫХ ШАХТ) <i>Пуртова Л.Н., Костенков Н.М., Верховат В.П.</i>	108
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СОРТИМЕНТА НЕТРАДИЦИОННЫХ САДОВЫХ КУЛЬТУР РОССИИ <i>Сорокопудов В.Н., Ренгартен Г.А., Подкопайло Р.В., Литвинова Л.С., Ширина Л.С., Сорокопудова О.А., Евтухова М.В., Юшин Ю.В., Рыбицкий С.М., Сизиков С.В., Матущак М.М.</i>	115
ДИНАМИКА ВАЖНЕЙШИХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ СУКЦЕССИИ НА НЕВОЗМУЩАЕМЫХ И ВОЗМУЩАЕМЫХ УЧАСТКАХ МОЛОДЫХ МОРЕН ЛЕДНИКА МАЛЫЙ АКТРУ (СЕВЕРО-ЧУЙСКИЙ ХРЕБЕТ) <i>Тимошок Е.Н., Тимошок Е.Е.</i>	122
ОСОБЕННОСТИ ФОТОСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ХВОИ ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ ВИДОВ PICEA A. DIETR. В ДЕНДРАРИИ ГОРНОТАЕЖНОЙ СТАНЦИИ <i>Титова М.С.</i>	128

ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ СООБЩЕСТВ ЧУЖЕРОДНЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ В СТЕПНОЙ ЗОНЕ АЛТАЙСКОГО КРАЯ (НА ПРИМЕРЕ РОДА ELAEAGNUS L.) <i>Шибанова А.А., Курепина Н.Ю., Плуталова Т.Г., Кирина А.О.</i>	133
ВЛИЯНИЕ БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP70 НА МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА ФАГОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ <i>Юринская М.М., Антонова О.Ю., Евгеньев М.Б., Винокуров М.Г.</i>	138
Научный обзор	
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С HELICOBACTER PYLORI, С УЧЕТОМ ТРАНСФОРМАЦИИ ВЗГЛЯДОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ <i>Мовчан К.Н., Могила А.И., Смигельский И.С., Горшенин Т.Л., Смирнов А.А., Мамичева О.Ю.</i>	143
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	151

CONTENTS
Medical sciences

RECEPTOR MECHANISMS OF NEUTRAL GAS IN OXYGEN CONSUMPTION <i>Anan'ev V.N.</i>	11
ALGORITHM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS SIMPLE AND PROLIFERATING UTERINE MYOMA ON THE BASIS OF THE DATA OF ULTRASONIC RESEARCH <i>Babkina A.V., Krutova V.A., Naumova N.V.</i>	17
ERYTHROPOIETIN IS A MARKER OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AT THE PRE-CLINICAL STAGE <i>Borodulin V.B., Bychkov E.N., Protopopov A.A., Rebrov A.P., Shevchenko O.V., Nesterenko O.V., Kiselev A.R., Bobyleva E.V.</i>	22
ACHILLES TENDON REGENERATION AFTER ITS TRANSCUTANEOUS MULTILEVEL PARTLY-TRANSVERSE TENOTOMY IN CHILDREN <i>Vlasov M.V., Bogosyan A.B., Musikhina I.V., Kuznetsova I.V.</i>	27
TOPOGRAPHY OF POSTERIOR PARIETAL LYMPH NODES OF THE CHEST CAVITY IN THE EARLY FETAL PERIOD OF ONTOGENESIS OF THE PERSON <i>Galeeva E.N.</i>	33
EFFECT OF CARDIAC ANTIBODY TO SEVERITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN CORONARY AND NON-CORONARY CARDIAC PATHOLOGY <i>Gladysheva E.V., Grishaev S.L., Nikiforov V.S., Solncev V.N.</i>	38
ETHNIC AND CONSTITUTIONAL FEATURES OF FORMATION OF MENSTRUAL FUNCTION OF GIRLS IN THE CENTRAL REGION OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA) <i>Guryeva A.B., Alekseeva V.A.</i>	48
ROLLE OF GENETIC PREDISPOSITION FOR HEART VASCULAR DISEASE IN YOUNG ADULTS BREACH OF WORK AND REST <i>Zarubina E.G., Aseeva E.V.</i>	51
ESPECIALLY CHANGES OF INDICATORS OF BIOCHEMICAL AND HORMONAL HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH VEGETATIVE-VASCULAR DYSTONIA ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO BENZENE <i>Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Koldibekova Y.V., Pustovalova O.V., Akafieva T.I., Mazunina D.L.</i>	56
STUDY OF GENETIC POLYMORPHISM IN PARANOID SCHIZOPHRENIA IN SARATOV REGION <i>Kolesnichenko E.V., Baryl'nik Y.B., Borodulin V.B., Abrosimova Y.S., Pakhomova S.A., Samoylova D.D., Golimbet V.E.</i>	62
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF OPTIONS ENDOURETRALNYE NON-INVASIVE TREATMENT OF MUSCLE-BLADDER CANCER (TA, T1 AND TIS) FOR 5-YEAR SURVIVAL <i>Lelyavin K.B.</i>	66
FEATURES OF VEGETATIVE DISORDERS IN CHILDREN LIVING IN AIR POLLUTION BENZENE AND TOLUENE <i>Maklakova O.A., Ustinova O.Y., Luzhetskiy K.P., Rummyantseva A.N., Baydina A.S., Permyakov I.A.</i>	74

PARTICIPATION OF IMMUNOGLOBULIN G AND ITS SUBCLASSES ON DEVELOPMENT AND COURSE PROGNOSIS OF AUTOIMMUNE PEMPHIGUS <i>Makhneva N.V., Davidenko E.B., Zaidenov V.A., Beletskaya L.V.</i>	79
REGIONAL CONTROL SYSTEM OF INNOVATIVE ACTIVITY ON DEVELOPMENT AND DEPLOYMENT OF CELLS AND LABORATORY TECHNOLOGIES <i>Tyumina O.V.</i>	85
INDIVIDUAL AND TYPOLOGICAL AND COMBINED VARIABILITY OF MAKRO-MIKROSKOPICHESKIH OF PROPERTIES OF THE AVERAGE BRAIN ARTERY <i>Fomkina O.A.</i>	90
PORTAL VEIN AS OBJECT TO PERFORM THE TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTO-SYSTEMIC SHUNT (TIPS) IN CIRRHOTIC PORTAL HYPERTENSION <i>Khoronko Y.V., Dmitriev A.V., Shitikov I.V., Eroshenko O.L., Mikryukov V.A.</i>	95
WAY HERNIOPLASTY BIG AND HUGE POSTOPERATIVE VENTRAL OF HERNIAS <i>Charyshkin A.L., Frolov A.A.</i>	100
Biological sciences	
ROLE OF TASK-1/TASK-3 TYPES OF BACKGROUND 2P POTASSIUM CHANNELS IN THE BRIEF HYPOXIA INDUCED CHANGES IN THE ACTIVITY OF HIPPOCAMPAL CA1 PYRAMIDAL NEURONS <i>Levin S.G., Konakov M.V., Godukhin O.V.</i>	104
SOIL AND VEGETATION MONITORING FOR TECHNOGENOUS LANDSCAPES OF PRIMORYE (FOR EXAMPLE RECKAIMED SITES COAL MINE) <i>Purtova L.N., Kostenkov N.M., Verkholat V.P.</i>	108
NON-TRADITIONALFRUITOF RUSSIAN CULTURE: INTRODUCTION, IMPROVEMENTASSORTMENT <i>Sorokopudov V.N., Rengarten G.A., Podkopaylo R.V., Litvinova L.S., Shirina L.S., Sorokopudova O.A., Evtukhova M.V., Yushin Y.V., Rybitsky C.M., Sizikov S.V., Matushchak M.M.</i>	115
DYNAMIC OF THE MOST IMPORTANT QUANITATIVE SHOWINGS OF THE PRIMARY SUCCESSION AT THE FORELAND OF THE MALY AKTRU GLACIER (SEVERO-CHUISKY RANGE) UNDER THE DIFFERENT LEVELS OF DISTURBANCES <i>Timoshok E.N., Timoshok E.E.</i>	122
FEATURES PHOTOSYNTHETIC ACTIVITY NEEDLES INTRODUCED SPECIES PICEA A. DIETR. IN THE ARBORETUM MOUNTAIN TAIGA STATION <i>Titova M.S.</i>	128
TERRITORIAL FEATURES OF NEW ALIEN PLANT COMMUNITIES' DISTRIBUTION IN STEPPE ZONE OF ALTAI REGION (EXAMPLE GENUS ELAEAGNUS L.) <i>Shibanova A.A., Kurepina N.Y., Plutalova T.G., Kirina A.O.</i>	133

THE EFFECT OF HEAT SHOCK PROTEIN HSP70 ON THE MECHANISMS
OF CELLULAR RESPONSES OF BLOODPHAGOCYTES
AT THE ACTION OF LIPOPOLYSACCHARIDES

Yurinskaya M.M., Antonova O.Y., Evgenev M.B., Vinokurov M.G. 138

Scientific review

TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH DUODENAL PEPTIC ULCER,
ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI, TAKING INTO ACCOUNT
ATTITUDE TRANSFORMATION TO ERADICATION TREATMENT

*Movchan K.N., Mogila A.I., Smihelsky I.S., Gorshenin T.L.,
Smirnov A.A., Mamicheva O.Y.* 143

RULES FOR AUTHORS 151

УДК 612.2.2

РЕЦЕПТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ НЕЙТРАЛЬНЫХ ГАЗОВ НА ПОГЛОЩЕНИЕ КИСЛОРОДА ОРГАНИЗМОМ

Ананьев В.Н.

*ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем РАН»,
Москва, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

В опытах крысы помещались в изолированную газонепроницаемую камеру, которая заполнялась воздухом и различными газовыми смесями нейтральных газов. С датчика кислорода напряжение преобразования подавалось на аналого-цифровой преобразователь (АЦП) и регистрировалось на компьютере. В работе изучены рецепторные механизмы действия блокады возбуждающих глутаматных рецепторов (NMDA) нембуталом и стимуляции тормозных ГАМК-рецепторов медазепамом на величину потребления кислорода организмом крысы в замкнутом пространстве на фоне дыхания воздухом и газовыми смесями, где вместо азота были газы аргон, криптон, ксенон. Аргон, криптон и ксенон уменьшают потребление кислорода организмом, и после их введения аргон, криптон, ксенон не уменьшают потребление кислорода. Это доказывает, что механизм действия аргона, криптона и ксенона на уменьшение потребления кислорода такой же, как у нембутала и медазепамы. Исследования показали, что аргон, криптон, ксенон уменьшают потребление кислорода организмом животного за счет действия на NMDA и ГАМК-рецепторы. Физиологическим механизмом этого действия нейтральных газов является то, что нейтральные газы блокируют NMDA-рецепторы и усиливают ГАМК-эргическое торможение в нервной системе.

Ключевые слова: крысы, потребление кислорода, замкнутое пространство, кислород, азот, аргон, криптон, ксенон, нембутал, медазепам

RECEPTOR MECHANISMS OF NEUTRAL GAS IN OXYGEN CONSUMPTION

Anan'ev V.N.

*Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences,
Moscow, e-mail: noradrenalin1952@mail.ru*

In the experiments the rats were placed in an isolated gas-tight chamber which is filled with air and a different gas mixture of neutral gases. With the oxygen sensor voltage was applied to the conversion of analog -to-digital converter (ADC) and recorded on the computer. The work investigated the mechanisms of action receptor blockade of excitatory glutamate receptors (NMDA) nembutal and stimulate inhibitory GABA receptors medazepam the amount rat oxygen consumption in a confined space on a background of respiratory air and gas mixtures, where, instead of nitrogen gas was argon, krypton, xenon. Argon, krypton, xenon and reduce oxygen consumption. It is shown that Nembutal medazepam and significantly reduce oxygen consumption and after administration argon, krypton, xenon, oxygen consumption is not reduced. This proves that the action of argon, krypton and xenon on reducing the consumption of oxygen is the same as that of nembutal and medazepam. Studies have shown that argon, krypton, xenon reduces the oxygen consumption of animal due to the action on the NMDA and GABA receptors. The physiological mechanism of this action is that of neutral gas that neutral gases block NMDA- receptors and enhance GABA receptors inhibition of the nervous system.

Keywords: rat, oxygen consumption, an enclosed space, oxygen, nitrogen, argon, krypton, xenon, nembutal, medazepam

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в нервной системе млекопитающих [5, 7]. Гиперактивация NMDA-рецепторов вносит определенный вклад в судорожную активность и связанную с ней гибель нейронов, что также подтверждается большим количеством экспериментальных данных о выраженном противосудорожном эффекте антагонистов NMDA-рецепторов, проявляющемся на различных моделях судорог. Так, существуют указания на усиление антагонистами NMDA-рецепторов лечебного эффекта бензодиазепинов и барбитуратов при данных состояниях [2, 4].

NMDA-рецепторы присутствуют в большинстве нейронов ЦНС, таким образом, активация этих рецепторов лежит в основе большинства быстрых процессов передачи сигнала в ЦНС. В связи с этим активация

NMDA-рецепторов приводит к двум событиям: во-первых, деполяризации постсинаптической мембраны (обусловливается входом ионов Na^+ в клетку), и, во-вторых, активации Ca^{2+} -зависимых белков, включая кальмодулин-зависимые протеинкиназы, протеинкиназу C, фосфолипазу A₂, NO-синтазу и т.д. Таким образом, активация NMDA-рецепторов приводит к запуску как межклеточной сигнализации (деполяризация мембраны, долговременная потенциация), так и запуску внутриклеточных каскадов передачи сигнала. Реполяризация клеточной мембраны после активации NMDA-рецепторов происходит в основном за счет активности Na^+/K^+ -АТФазы, которая восстанавливает градиенты ионов Na^+ и K^+ . Между NMDA-рецепторами и Na^+/K^+ -АТФазы существует прямая функциональная связь [4].

L-глутамат является основным медиатором проведения возбуждения в синапсах нервной системы позвоночных. Идентифицированы множественные глутамат-рецепторы, которые, кроме участия в быстром проведении возбуждения, являются также критическим фактором в пластичности синапсов. Нарушения Ca^{2+} -проницаемости данных каналов приводят к ряду нейродегенеративных заболеваний, среди которых болезнь Паркинсона, паралич, эпилепсия.

Основными ингибиторными нейротрансмиттерами в ЦНС являются ГАМК и глицин. Они содержатся во вставочных нейронах, и благодаря им осуществляется пресинаптическая ингибиция в спинном мозге. ГАМК (гамма-аминомасляная кислота) синтезируется при декарбоксилировании глутамата. Активируемая через импульсы от подкорковых образований и коры мозжечка посредством ретикуло-, рубро- и вестибулоспинального трактов, ГАМК связывается с рецепторами постсинаптической мембраны. Различают 3 основных рецепторных сайта: ГАМК, бензодиазепиновый и барбитуратовый сайт. Особое значение имеют рецепторные области для связывания с бензодиазепинами и барбитуратами, причем бензодиазепины усиливают ГАМК-эргическую ингибицию на пресинаптические терминали. Все основные эффекты бензодиазепинов – седативный, противотревожный, противосудорожный, мышечной релаксации и другие – осуществляются через ГАМК-А-рецепторы [2, 7]. Блокада NMDA-рецепторов приводит к снижению обмена веществ и наркозу. Стимуляция тормозных ГАМК-рецепторов успокаивает организм, снижает обмен веществ, но не вызывает наркоза. Применение препаратов, действующих на NMDA и ГАМК-рецепторы, осложняется тем, что к ним развивается быстро привыкание и зависимость, эти препараты очень долго выводятся из организма. Поэтому мы в наших исследованиях изучили свойство нейтральных газов снижать потребление кислорода организмом и доказали, что механизмом этого действия является блокада NMDA-рецепторов и возбуждение ГАМК-тормозных рецепторов.

Цели и задачи исследования – изучить рецепторные механизмы действия нейтральных газов (аргон, криптон, ксенон) на основе антагониста NMDA-рецептора нембутала и агониста бензодиазепинового рецептора медазепам [7].

Материалы и методы исследования

В опытах использовались лабораторные животные – крысы. Крыса помещалась в изолированную

газонепроницаемую камеру, которая имела штуцеры входа газа и выхода [1]. Камера заполнялась воздухом, воздух прокачивался воздушным насосом через датчики кислорода и опять возвращался в камеру. Таким образом, концентрация кислорода постепенно уменьшалась. С датчиков газа напряжение преобразования подавалось на аналого-цифровой преобразователь (АЦП) и вводилось и регистрировалось на компьютере. Частота записи измерения показаний была равна одной минуте. Для исследования брали газовые смеси – воздух (азота 80%, кислорода 20%), кислородно-ксеноновую (кислорода 20%, ксенона 80%), кислородно-аргоновую смесь (кислорода 20%, аргона 80%), кислородно-криптоновую смесь (кислорода 20%, криптона 80%). Выдыхаемый углекислый газ поглощался. Газовые смеси готовили по показаниям соответствующих датчиков газа. Изучалось влияние на потребление кислорода транквилизатора медазепам, механизм действия которого состоит в усилении ГАМК-эргического торможения [7]. Проводились опыты, когда на фоне медазепам давалось дыхание с аргоном, криптоном, ксеноном, что позволило выявить механизмы действия нейтральных газов.

Изучалось влияние на потребление кислорода барбитурата нембутала, механизм действия которого состоит в уменьшении тонуса возбуждающих NMDA рецепторов и в усилении ГАМК-эргического торможения [7]. Проводились опыты, когда на фоне нембутала давалось дыхание с аргоном, криптоном, ксеноном, что позволило выявить механизмы действия нейтральных газов.

Результаты исследования и их обсуждение

В опытах использовались крысы весом 400 ± 50 г. В контрольной группе и на фоне аргона проведено по 25 опытов.

Камера была изготовлена из стекла и имела объем 1850 мл. Поглощение кислорода в контроле (рис. 1) за 30 мин было $18,85 \pm 0,5$ мл/кг/мин. Поглощение кислорода в аргоне за 40 мин было $14,95 \pm 0,7$ мл/кг/мин. В аргоне уменьшилось потребление кислорода (рис. 1) на 26,7% (при $P < 0,05$). Время максимального выживания в аргоне увеличилось на 33,3% (при $P < 0,05$).

Для анализа действия криптона в опытах использовались крысы весом 400 ± 50 г. В контрольной группе ($n = 25$) на фоне криптона проведено 22 опыта. Камера 1850 мл. Поглощение кислорода в контроле за 30 мин было $18,85 \pm 0,5$ мл/кг/мин. Поглощение кислорода в криптоне за 55 мин было $10,87 \pm 1,3$ мл/кг/мин. В криптоне (рис. 2) уменьшилось потребление кислорода на 42,3%, или в 1,73 раза (при $P < 0,05$) по сравнению с контролем.

Время максимального выживания в криптоне увеличилось на 83,3%, или в 1,83 раза по сравнению с контролем (при $P < 0,05$).

Для анализа действия ксенона в опытах были задействованы крысы массой 400 ± 50 г. В контрольной группе ($n = 25$) на фоне ксенона проведено 15 опытов. Камера

1850 мл. Поглощение кислорода в контроле за 30 мин было $18,85 \pm 0,5$ мл/кг/мин. Поглощение кислорода в ксеноне за 105 мин было $5,875 \pm 1,1$ мл/кг/мин. В ксеноне (рис. 3) потребление кислорода соста-

вило 31% от контроля, это в 3,2 раза (при $P < 0,05$) меньше контроля. Время максимального выживания в ксеноне составило 350% от контроля, что в 3,5 раза больше по сравнению с контролем (при $P < 0,05$).

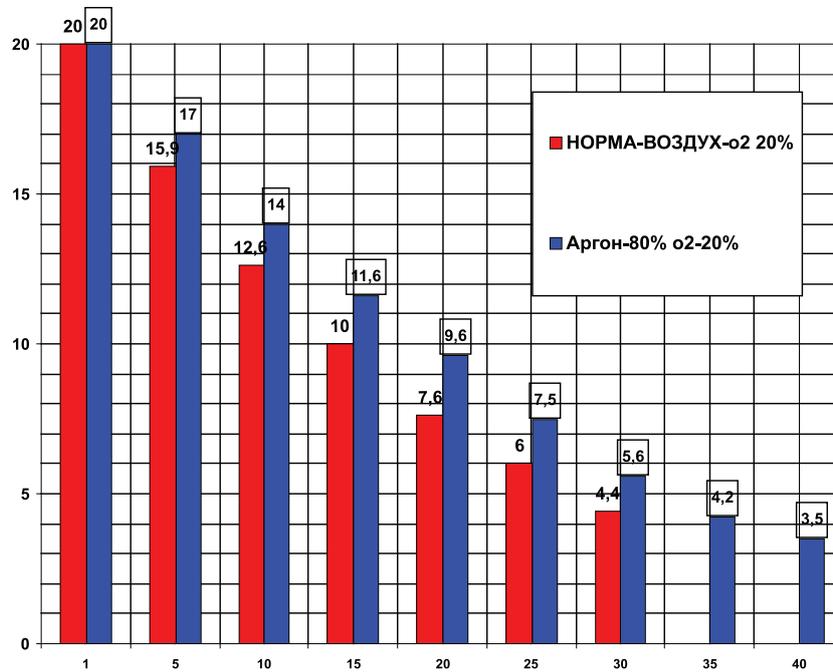


Рис. 1. Поглощение кислорода крысой в замкнутой камере в воздухе – первые столбики (азот 80%, кислород 20% – контроль) и в среде аргона – вторые столбики (аргон – 80%, кислород – 20%). По оси абсцисс: – время опыта в минутах. По оси ординат: – концентрация кислорода в процентах (%) в камере с крысой

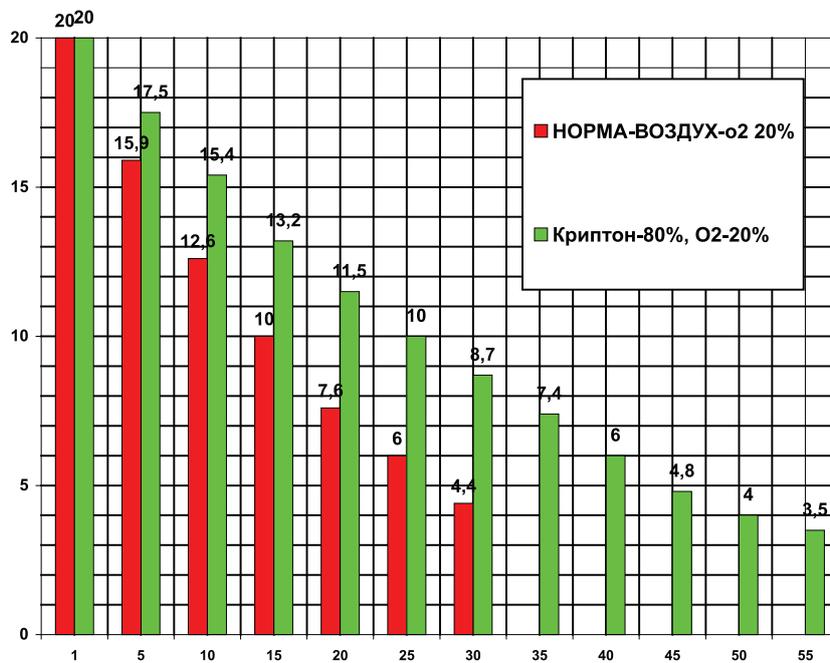


Рис. 2. Поглощение кислорода крысой в замкнутой камере в воздухе – первые столбики (азот 80%, кислород 20% – контроль) и в среде криптона (криптон – 80%, кислород – 20%). По оси абсцисс: – время опыта в минутах. По оси ординат: – концентрация кислорода в процентах (%) в камере с крысой

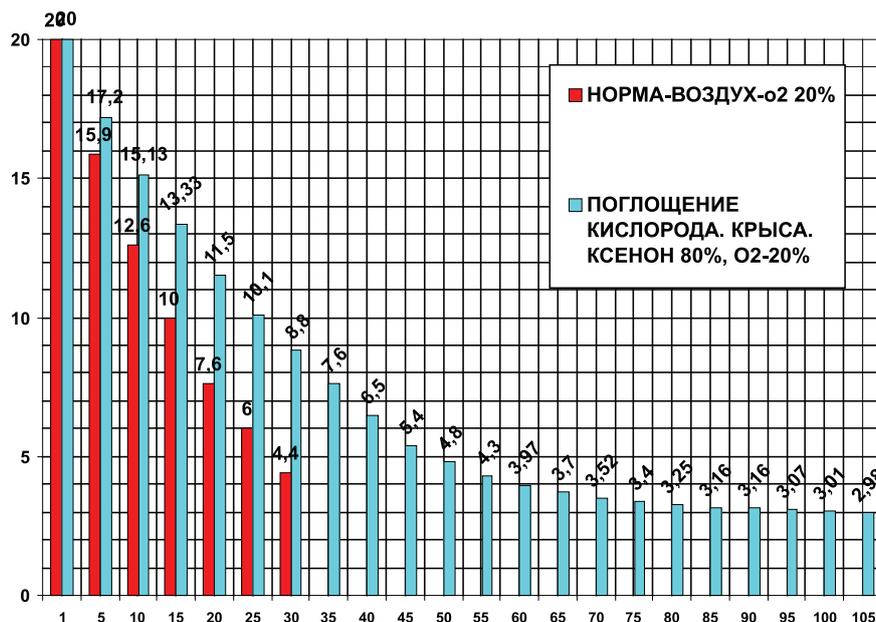


Рис. 3. Поглощение кислорода крысой в замкнутой камере в воздухе – первые столбики (азот 80%, кислород 20% – контроль) и в среде ксенона (ксенон – 80%, кислород – 20%). По оси абсцисс: – время опыта в минутах. По оси ординат: – концентрация кислорода в процентах (%) в камере с крысой

Для анализа действия медазепам проведены опыты на крысах массой 400 ± 50 г. В контрольной группе ($n = 25$) и на фоне медазепам проведено 14 опытов. Камера 1850 мл.

Поглощение кислорода в контроле за 30 минут было $18,85 \pm 0,5$ мл/кг/мин. Поглощение кислорода после меда-

зепам (рис. 4) за 135 минут было $4,57 \pm 0,8$ мл/кг/мин. После медазепам потребление кислорода составило 24% от контроля, это в 4,12 раза (при $P < 0,05$) меньше контроля. Время максимального выживания после медазепам составило 450% от контроля, что в 4,5 раза больше по сравнению с контролем (при $P < 0,05$).

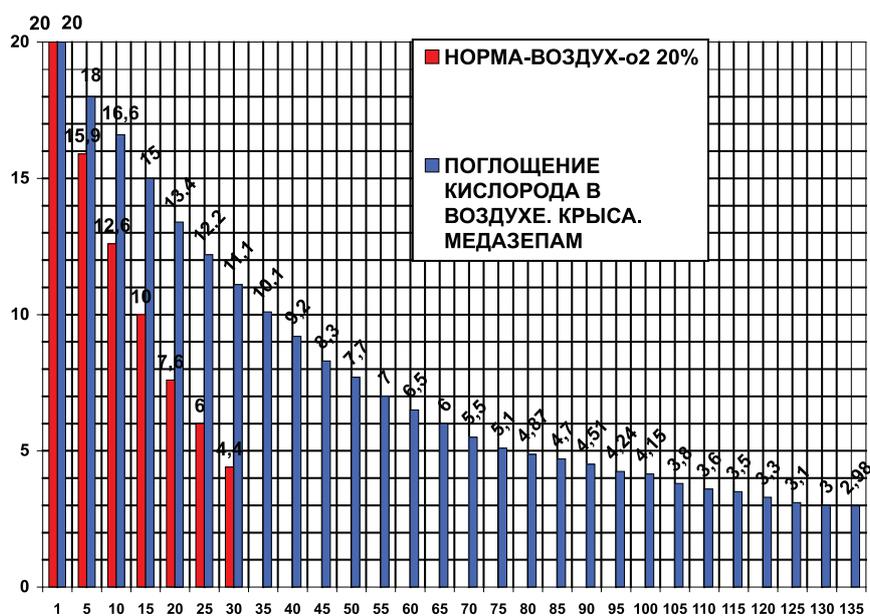


Рис. 4. Поглощение кислорода крысой в замкнутой камере в воздухе – первые столбики (азот 80%, кислород 20% – контроль) и после медазепам 2 мг/кг внутривенно. По оси абсцисс: – время опыта в минутах. По оси ординат: – концентрация кислорода в процентах (%) в камере с крысой

Действие нембутала (рис. 5) изучалось на крысах массой 400 ± 50 г. В контрольной группе ($n = 25$) и на фоне нембутала проведено 16 опытов. Камера 1850 мл. Поглощение кислорода в контроле за 30 мин было $18,85 \pm 0,5$ мл/кг/мин. Поглощение кислорода после нембутала за 60 минут

было $10,2 \pm 1,2$ мл/кг/мин. После нембутала потребление кислорода составило 54% от контроля, это в 1,84 раза (при $P < 0,05$) меньше контроля. Время максимального выживания после нембутала составило 200% от контроля, что в 2 раза больше по сравнению с контролем (при $P < 0,05$).

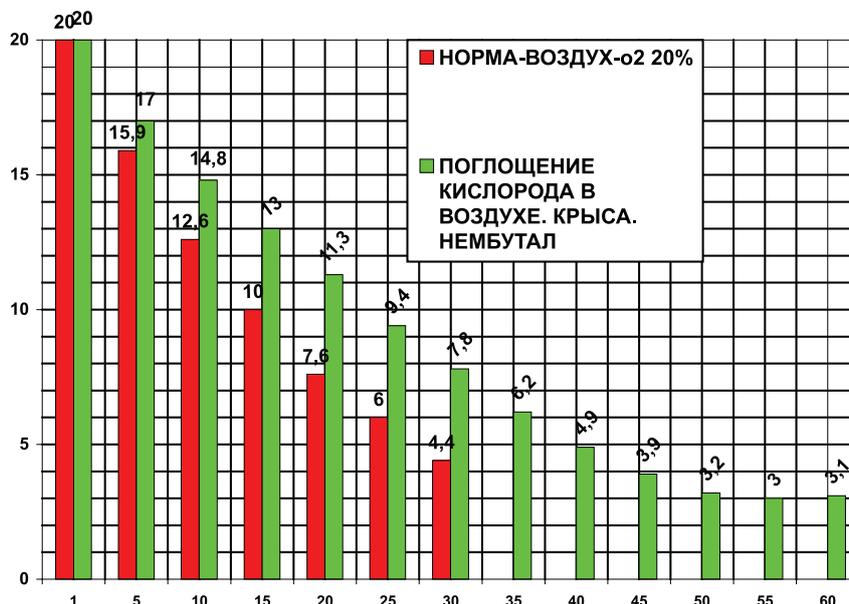


Рис. 5. Поглощение кислорода крысой в замкнутой камере в воздухе (азот 80%, кислород 20% – контроль) и после нембутала (пентобарбитал, этаминал натрия) 30 мг/кг внутрибрюшинно.

По оси абсцисс: – время опыта в минутах.

По оси ординат: – концентрация кислорода в процентах (%) в камере с крысой

Изменение величин потребления кислорода в нейтральных газах и при введении транквилизатора и барбитурата

Газовые смеси	Кислород, мл/кг/мин, поглощение организмом в замкнутой камере	Уменьшение потребления кислорода по сравнению с контролем	Максимальное время выживания в камере, мин
Контроль – O ₂ – 20%, Азот – 80%	$18,85 \pm 0,5$ мл/кг/мин		30
Аргон – 80%, O ₂ – 20%	$14,95 \pm 0,7$ мл/кг/мин	< 1,26 раз	40
Криптон – 80%, O ₂ – 20%	$10,87 \pm 1,3$ мл/кг/мин	< 1,75 раз	55
Ксенон – 80% O ₂ – 20%	$5,87 \pm 1,1$ мл/кг/мин	< 3,2 раз	105
Медазепам	$4,57 \pm 0,8$ мл/кг/мин	< 4,15 раз	135
Нембутал	$10,2 \pm 1,2$ мл/кг/мин	< 1,84 раз	60

Заклучение

Анализ результатов действия ксенона и медазепам на потребление кислорода крысами показал, что транквилизатор медазепам в большей степени, чем ксенон, уменьшает потребление кислорода организмом. Это говорит о том, что ксенон слабее действует на возбуждение тормозных ГАМК-эргических рецепторов, чем специфический ГАМК-миметик медазепам. Но так как на фоне медазепам аргон, криптон, ксенон не

усиливали своего действия, можно говорить о стимулирующем ГАМК-эргическом действии этих нейтральных газов, но по силе которое меньше, чем у медазепам.

Анализ действия аргона, криптона, ксенона на фоне нембутала показал, что эти нейтральные газы не усиливали эффект уменьшения потребления кислорода, как обычно без нембутала. В данных опытах ксенон в большей степени уменьшал потребление кислорода, чем нембутал.

Ксенон действует на потребление кислорода как нембутал, поэтому можно предположить, что ксенон – это газообразный транквилизатор. Криптон и аргон действуют слабее, но механизм действия, наверное, у них такой же как у ксенона. Поэтому можно предположить, что аргон и криптон более слабые и легкие транквилизаторы, чем ксенон.

Поэтому газы аргон, криптон, ксенон могут использоваться в практической медицине по тем же показаниям, что и транквилизаторы, но действие их слабее, но зато они выводятся из организма за несколько минут, а транквилизаторы могут выводиться из организма неделями.

Из данных литературы известно, что ксенон частично блокирует NMDA-глутаматные рецепторы [9, 10], которых в мозге в несколько раз больше, чем всех остальных рецепторов. Эти рецепторы возбуждаются при стрессе и обеспечивают выживаемость в экстремальных ситуациях. Подобным действием обладают барбитураты. Ксенон значительно увеличивает выживаемость при низкой концентрации кислорода, что теоретически подводит базу для его применения при лечении инфарктов, инсультов, травм и других нарушений кровообращения, когда создается гипоксия и нужно уменьшить потребление кислорода [7].

Аргон же, возможно, эффективней применять при незначительных нарушениях кровотока и небольшой гипоксии, например, у спортсменов после и во время кратковременных стрессов. Но для применения нужно разработать количественные характеристики метода применения аргона.

Выводы

Наши исследования показали, что аргон, криптон, ксенон уменьшают потребление кислорода организмом животного, и этот эффект усиливается при снижении концентрации кислорода. Анализ результатов действия блокатора NMDA-рецептора и миметика ГАМК-рецептора доказали, что физиологическим механизмом этого действия нейтральных газов является то, что нейтральные газы блокируют NMDA-рецепторы и усиливают ГАМК-эргическое торможение. Поэтому областью применения нейтральных газов могут быть те же показания, что и для транквилизаторов, но действие нейтральных газов намного слабее. Тормозные эффекты нейтральных газов выражены наиболее сильно у ксенона, намного слабее у криптона, а аргон [3, 6, 8] обладает наиболее слабым тормозным действием на организм из всех изученных нами газов в этой работе.

Работа выполнена при базовом бюджетном финансировании РАН, госрегистрация N01201052605.

Список литературы

1. Ананьев В.Н. Влияние инертных газов аргона и криптона на поглощение кислорода в замкнутом пространстве у крыс // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 1. – С. 11–13.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 2000. – Т 1. – 543 с.
3. Павлов Н.Б. Аргон – биологически активный компонент газовой среды // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2006. – № 6. – С. 15–18.
4. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. – Волгоград: Изд-во «Семь ветров», 1999. – 640 с.
5. Сергеев П.В., Галенко-Ярошевский П.А., Шимановский Н.Л. Очерки биохимической фармакологии. – М.: РЦ «Фарммединфо», 1996. – 384 с.
6. Солдатов П.Э., Дьяченко А.И., Павлов Б.Н. Выживаемость лабораторных животных в аргон-содержащих гипоксических средах // *Авиационная и экологическая медицина*. – 1998. – т. 32, № 4. – С. 33–37.
7. Харкевич Д.А. Фармакология. – М.: Гэотар Медицина, 2006. – 664 с.
8. David H.N., Haelewyn B., Degoulet M., Colomb D.G. Jr, Risso J-J., et al. Ex Vivo and In Vivo Neuroprotection Induced by Argon When Given after an Excitotoxic or Ischemic Insult // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7(2). – С. 1–6.
9. Ma D., Wilhelm I S., Maze M. Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon // *Br J Anaesth*. – 2002. – Nov; 89(5). – P. 739–46.
10. Yuzhen Liu, En- Sheng Ji, Shuanglin Xiang, Renaud Tamisier, Jingli Tong, Jianhua Huang, and J. Woodrow Weiss Exposure to cyclic intermittent hypoxia increases expression of functional NMDA receptors in the rat carotid body // *J Appl Physiol*. – 2009. – № 106: – P. 259–267.

References

1. Ananev V.N. The influence of inert gases argon and krypton on the oxygen in the confined space of rats – *Fundamental issledovaniya*, 2012, no. 1, pp. 11–13.
2. Mashkovskii M.D. *Drugs*, 2000, V 1. 543 p.
3. Pavlov N.B. Argon – a biologically active component of the gas medium- *Aerospace and Environmental meditsina*, 2006, no 6. pp. 15–18.
4. Sergeev P.V., Szymanowski N.L., Petrov V.I. Receptors are physiologically active substances, 1999, 640 p.
5. Sergeev P.V., Galenko-Yaroshevskii P.A., Szymanowski N.L. *Essays Biochemical Pharmacology*, 1996, 384 p.
6. Soldatov P.E., Dyachenko A.I., Pavlov B.N. Survival of laboratory animals in an argon-containing hypoxic environments – *Aircraft and Environmental Medicine*, 1998, v. 32, no. 4, pp. 33–37.
7. Kharkevich D.A. *Pharmacology*, 2006, 664 p.
8. David H.N., Haelewyn B., Degoulet M., Colomb D.G. Jr, Risso J-J., et al. Ex Vivo and In Vivo Neuroprotection Induced by Argon When Given after an Excitotoxic or Ischemic Insult// *PLoS ONE*. 2012. Vol. 7(2). pp. 1–6.
9. Ma D., Wilhelm I S., Maze M. Neuroprotective and neurotoxic properties of the 'inert' gas, xenon // *Br J Anaesth*. 2002 Nov; 89(5): 739–46.
10. Yuzhen Liu, En- Sheng Ji, Shuanglin Xiang, Renaud Tamisier, Jingli Tong, Jianhua Huang, and J. Woodrow Weiss Exposure to cyclic intermittent hypoxia increases expression of functional NMDA receptors in the rat carotid body // *J Appl Physiol*. 2009. no. 106. pp. 259–267.

Рецензенты:

Торшин В.И., д.б.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва;

Северин А.Е., д.м.н., профессор кафедрой нормальной физиологии, ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

УДК 618.14-006.36-08

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРОСТОЙ И ПРОЛИФЕРИРУЮЩЕЙ МИОМЫ МАТКИ НА ОСНОВАНИИ ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Бабкина А.В., Крутова В.А., Наумова Н.В.

Базовая акушерско-гинекологическая клиника ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, e-mail: klinika@bagk-med.ru

Диагностика и лечение миомы матки – актуальная проблема современной гинекологии [1, 2, 3]. Проведена комплексная оценка ультразвукового исследования миоматозных узлов у женщин репродуктивного возраста. Выделены параметры, обладающие наибольшей диагностической и прогностической ценностью: динамика увеличения размеров узлов за 6 месяцев в мм; количество цветовых пикселей на единицу площади; максимальная систолическая скорость кровотока в маточных артериях (МАС); максимальная скорость венозного кровотока в отводящих маточных венах (МВС); индекс резистентности в сосудах очаговых образований (ИР); максимальная систолическая скорость кровотока в артериальных сосудах очаговых образований (V_{max}). На основании полученных данных была разработана математическая модель, позволяющая с высокой чувствительностью и специфичностью определять морфологический тип миомы матки.

Ключевые слова: простая миома, пролиферирующая миома, ультразвуковая диагностика

ALGORITHM OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS SIMPLE AND PROLIFERATING UTERINE MYOMA ON THE BASIS OF THE DATA OF ULTRASONIC RESEARCH

Babkina A.V., Krutova V.A., Naumova N.V.

Basic Obstetrics and Gynecology Clinic of Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: klinika@bagk-med.ru

The complex assessment of ultrasound uterine myoma in women of reproductive age. Identifies parameters with the greatest diagnostic and prognostic value: the dynamics of increasing the size of nodes at 6 months, mm, number of color pixels per unit area, maximum systolic velocity of blood flow in the uterine arteries (ICA) and the maximum rate of venous blood flow in the uterine efferent veins (MVR); vascular resistance index in the focal formations (IR), maximum systolic velocity of blood flow in arterial vessels focal formations (V_{max}). On the basis of the obtained data the mathematical model allowing with high sensitivity and specificity was developed to define morphological type of myoma of a uterus.

Keywords: simple myoma, myoma proliferative, ultrasound diagnostics

Диагностика и лечение миомы матки – актуальная проблема современной гинекологии [1, 2, 3]. В зависимости от характера пролиферативных процессов в миоматозном узле выделяют морфологические формы миомы матки: простая и пролиферирующая. Лечебные мероприятия во многом определяются особенностями строения и ангиогенеза миоматозных узлов [8]. При этом гистерэктомии проводят в 1–92% случаев, а реконструктивно-пластические операции – только в 8–19%, что связано с поздней выявляемостью заболевания и отсутствием четких критериев диагностики между его различными морфологическими формами [4, 5, 6, 11]. В последние годы в медицинской практике нашли применение различные методы компьютерного прогнозирования тех или иных патологических состояний, призванные создать модель индивидуального прогноза течения заболевания, что позволяет оптимизировать лечебные мероприятия [7].

Цель – разработка алгоритма дифференциальной диагностики простой и пролиферирующей миомы матки по данным ультразвукового исследования.

Материалы и методы исследования

На основании изучения результатов гистологического строения опухолей, полученных при хирургическом лечении 193 пациенток (в 131 случае имела место простая миома, в 62 – пролиферирующая миома) репродуктивного возраста (средний возраст составил $35,2 \pm 5,6$ лет), оперированных по поводу миомы матки в Базовой акушерско-гинекологической клинике КубГМУ Минздрава РФ в период с 2009 по 2012 год, был проведен ретроспективный анализ эхографических, доплерографических, доплерометрических, гистографических показателей. Для определения диагностической ценности изучаемых параметров в качестве «золотого стандарта» использовали результаты, полученные при гистологическом исследовании удаленных миоматозных узлов. Исследование внутренних половых органов осуществляли на сканере PHILIPSHD – 11. При эхографической визуализации опухолевидных образований матки определяли локализацию, форму, размеры, тип экоструктуры. При помощи ЦДК визуально оценивали наличие кровотока, тип кровотока, количество цветовых локусов на единицу площади. При импульсной доплерометрии оценивали следующие показатели: максимальная систолическая скорость артериального кровотока (МАС), максимальная скорость венозного кровотока (МВС), пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР). При анализе гистограмм оценивали: среднее значение яркости в исследуемой

и фоновой зонах, минимальные (Откл_{\min}) и максимальные (Откл_{\max}) отклонения в исследуемой и фоновой зонах, критерий эхооднородности исследуемой зоны (КЭО), критерий изоэхогенности исследуемой зоны (КИЗ). Критерий эхооднородности определяли по формуле:

$$\text{КЭО} = \Pi_{\text{Откл}2} - \text{Откл},$$

где $\Pi_{\text{Откл}2}$ – погрешность отклонения в фоновой зоне ($\Pi_{\text{Откл}2} = \text{Откл}_{\max} - \text{Откл}_{\min}$); Откл – разница отклонений в исследуемой и фоновой зоне.

Критерий изоэхогенности исследуемой зоны определяли по формуле:

$$\text{КИЗ} = |\text{Ср}_{\text{ярк}}| - \text{Откл}2,$$

где $|\text{Ср}_{\text{ярк}}|$ – модуль разницы средних значений яркости в исследуемой и фоновой зонах; $\text{Откл}2$ – отклонение в фоновой зоне [9, 11].

Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом пациентов, средним арифметическим значением, стандартным отклонением от среднего арифметического значения. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения при помощи критерия Шапиро–Вилка. Для сравнения двух групп нормально распределенных данных использовали t-критерий Стьюдента. При сравнении двух групп данных, распределение которых отличалось от нормального, применяли критерий Манна–Уитни в случае независимых признаков и критерий Вилкоксона для зависимых признаков. При анализе качественных признаков данные представляли в виде количественных признаков и анализировали с помощью критерия Фишера и критерия с-квадрат Пирсона. Чувствительность, специфичность показателей, а также их диагностическую ценность определяли при помощи ROC (Receiver Operator Characteristic) – анализа с последующим вычислением площади под ROC-кривой (AUC). Для разработки математической модели, позволяющей дифференцировать различные типы миомы матки, использовали логистический регрессионный анализ. Вероятность наступления события для некоторого случая рассчитывается по формуле:

$$\frac{1}{1 + e^{-z}},$$

где $-z = B_1x_1 + B_2x_2 + \dots + B_nx_n + C$.

Качество приближения регрессионной модели оценивали при помощи функции правдоподобия, мерой которой служит отрицательное удвоенное значение логарифма этой функции (-2LL). Мету определенности, показывающую часть дисперсии выборки, которую можно объяснить с использованием исследуемой модели, оценивали при помощи критериев Кокса–Шела и Наделькеркеса. Проверку значимости коэффициентов проводили при помощи статистики Вальда (Z_w), используя распределение χ^2 -квадрат.

Из-за вовлечения в анализ большого количества переменных для упрощения модели проводили отбор переменных. Отбор переменных для математической модели осуществляли методом обратной селекции на основании статистики Вальда. То есть из первичной модели, включающей в себя все предикторы, пошагово исключались предикторы с наименьшим значе-

нием статистики Вальда. На каждом шаге данного алгоритма проводился расчет доли верно классифицированных наблюдений. Алгоритм остановился, когда исключение переменной с наименьшим значением статистики Вальда привело к статистически значимому снижению доли верно классифицированных случаев. Прогностическую ценность полученной регрессионной модели проверили при помощи ROC-анализа по указанной выше методике.

Расчет выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA), пакетов статистического анализа данных Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA), SPSS 15.0 (IBM, USA), Medcalc (MedCalc Software, Belgium).

Результаты исследования и их обсуждение

Мультипиковый или сглаженный тип гистограммы встречался при пролиферирующей миоме в 40 (64,5%) наблюдениях, что статистически значимо ($p < 0,0001$) чаще, чем при простой миоме, где данный вид гистограммы зафиксирован лишь в 5 (3,2%) случаях. В непролиферирующих миоматозных узлах гистограмма в 96,8% случаев представлена одновершинным равнобедренным или асимметричным треугольником. В пролиферирующих миоматозных узлах гистограмм в виде равнобедренного треугольника зафиксировано не было, асимметричный треугольник встречался у 22 (35,5%) пациенток.

Таким образом, можно утверждать, что для простой миомы характерна гистограмма в виде равнобедренного или асимметричного треугольника, а для пролиферирующей – мультипиковый или сглаженный тип гистограммы. Тем не менее вид гистограммы не может являться единственным ультразвуковым предиктором морфологического типа миомы, так как, обеспечивая высокую специфичность, составляющую 96,2%, данный параметр обладает низкой чувствительностью – 64,5%. Ложноотрицательные наблюдения, существенно снижающие чувствительность, появляются за счет гистограмм в виде асимметричного треугольника.

При анализе эхооднородности узлов выявлено, что в 96 (73,3%) случаях при простом типе миомы встречаются изоэхогенные; гипо- и гиперэхогенные отмечены в 35 (26,7%) наблюдениях. При простом типе миомы не отмечено появление неоднородных узлов. При пролиферирующей миоме преобладают гипо- и гиперэхогенные узлы, неоднородные встречаются значительно реже. Не было выявлено ни одного изоэхогенного пролиферирующего миоматозного узла. Как простые, так и пролиферирующие узлы с большой степенью вероятности могут отличаться по эхогенности

от окружающего миометрия. Если считать признаком пролиферирующей миомы отличие эхогенности от окружающей ткани и неоднородную эхогенность узла, то можно получить диагностический критерий с чувствительностью 100,0% и специфичностью 73,3%. Если же считать пролиферирующими все неоднородные узлы, то специфичность достигает 100,0%, но резко падает чувствительность – до 23,6%.

Тип васкуляризации отличался в пролиферирующих и непролиферирующих миоматозных узлах. Показано, что при простом типе в 82 (62,6%) случаях встречается огибающий, что приблизительно в два раза чаще, чем циркулярный – в 46 (35,1%) наблюдениях; в 3 (2,3%) случаях выявлен смешанный тип васкуляризации. В пролиферирующих миоматозных узлах преобладает смешанный тип, циркулярный встречается приблизительно в 2 раза реже. Огибающего типа васкуляризации в пролиферирующих узлах зафиксировано не было. Таким образом, аналогично типу ги-

стограммы и эхогенности тип васкуляризации не может служить самостоятельным высокоэффективным диагностическим критерием, так как, хотя он и обладает высокой специфичностью – 97,7%, значение его чувствительности достигает лишь 66,1%.

При анализе количественных ультразвуковых данных, полученных при исследовании миоматозных узлов, получены высоко статистически значимые различия ($p < 0,01$) по следующим параметрам: увеличение максимального размера узла при динамическом наблюдении в течение 6 месяцев, количество цветковых пикселей на 1 см² площади миоматозного узла, ИР в маточных артериях, МАС в маточных артериях, МВС в отводящих маточных венах, ИР в сосудах очаговых образований, V_{max} в артериальных сосудах миоматозных узлов, IV_{max} венозного кровотока в узле. Между исследованными группами не получено статистически значимых ($p = 0,660$) различий размеров миоматозных узлов (табл. 1).

Таблица 1

Различия количественных ультразвуковых параметров между исследуемыми группами

Параметры	Простая миома (n = 131)	Пролиферирующая миома (n = 62)	p
Размеры миоматозных узлов, мм	38,1 ± 6,5	39,3 ± 6,6	0,660
Прирост максимального узла при динамическом наблюдении, мм	0,54 ± 0,23	1,71 ± 0,45	< 0,001
Количество цветковых пикселей на 1 см ²	2,01 ± 1,56	5,07 ± 1,22	< 0,001
ИР в маточных артериях	0,77 ± 0,05	0,64 ± 0,08	0,001
МАС в маточных артериях, см/с	35,0 ± 2,4	44,0 ± 4,4	< 0,001
МВС в отводящих маточных венах	9,5 ± 2,5	20,4 ± 3,3	< 0,001
ИР в сосудах очаговых образований	0,66 ± 0,15	0,45 ± 0,15	< 0,001
V_{max} в артериальных сосудах очаговых образований	12,2 ± 4,6	29,3 ± 2,3	< 0,001
IV_{max} скорость венозного кровотока в узле	6,4 ± 1,6	11,3 ± 2,3	< 0,001

Рассмотренные выше качественные и количественные параметры были включены в модель многофакторной логистической регрессии. Исключение параметров, обладающих наименьшей диагностической ценностью, осуществлялось с помощью метода обратной селекции в соответствии со значением критерия Вальда.

При расчете было выполнено 8 шагов алгоритма, не более чем с 1000 итераций на каждом шаге. На 8 шаге при исключении параметра с наименьшим значением критерия Вальда происходило статистически значимое снижение качества приближения регрессионной модели, оцененное при помощи отрицательного удвоенного значения логарифма функции правдоподобия (-2LL). Кроме того, после выполнения

1000 итераций не удалось определить регрессионные коэффициенты модели с незначительными стандартными ошибками. Учитывая эти обстоятельства, алгоритм вычисления модели был остановлен на 8 шаге, за итоговую математическую модель, позволяющую диагностировать тип миомы матки, принята модель, полученная на шаге 7. Регрессионные коэффициенты приведены в табл. 2.

Уровень значимости, при котором не отвергается гипотеза о допустимо незначимых расхождениях между фактической и модельной классификацией – простая – пролиферирующая миома, оцененный по методу Хосмера–Лемешова, у разработанной модели был оптимальным и составил 95%.

Таблица 2

Регрессионные коэффициенты переменных, использованных в конечном варианте модели

Параметры	<i>B</i>	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	<i>dF</i>	<i>P</i>
Рост за 6 месяцев, мм	0,71	0,21	11,6	1	0,001
Количество цветковых пикселей	1,11	0,45	6,02	1	0,014
V_{\max} в маточных артериях	0,27	0,13	4,23	1	0,040
V_{\max} в отводящих маточных венах	-0,49	0,28	3,04	1	0,081
ИР в сосудах очаговых образований	-17,2	4,89	12,3	1	0,000
V_{\max} в артериальных сосудах очаговых образований	0,27	0,09	8,85	1	0,003
Константа	-13,3	6,07	4,79	1	0,029

Полученная нами математическая модель обладает высокими операционными характеристиками диагностического теста. Вычисленная диагностическая чувствительность модели – 93,5%, специфичность – 97,7%, эффективность – 95,6%, прогностическая ценность положительного результата – 95,1%, прогностическая ценность отрицательного результа-

та – 96,9%. При проведении ROC-анализа также была показана очень высокая диагностическая эффективность разработанной модели. Площадь под ROC-кривой составила 0,992 (95% ДИ 0,966 – 0,999, $p < 0,0001$).

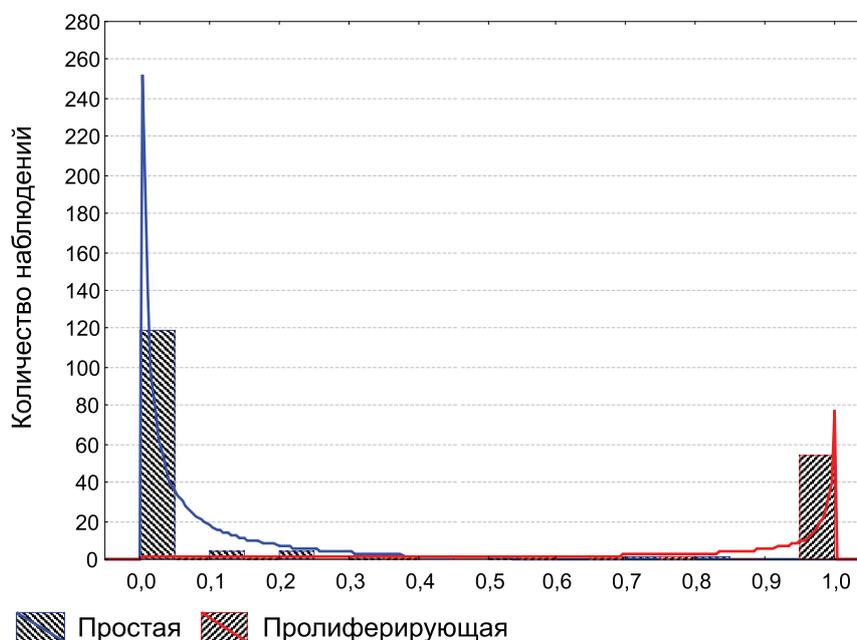
Таким образом, учитывая полученные регрессионные коэффициенты, можно построить диагностическую модель вида:

$$P = \frac{1}{1 + e^{13,282 - 0,712x_1 - 1,105x_2 - 0,270x_3 + 0,486x_4 + 17,182x_5 - 0,270x_6}}$$

где x_1 – увеличение в размерах за 6 месяцев, мм; x_2 – количество цветковых пикселей; x_3 – V_{\max} в маточных артериях, см/с; x_4 – V_{\max} в отводящих маточных венах; x_5 – ИР в со-

судах очаговых образований; x_6 – V_{\max} в артериальных сосудах очаговых образований.

Результат логистической регрессии можно представить графически.



Распределение вероятности наличия различных типов миомы матки

На рисунке показано распределение вероятности, вычисленной при помощи разработанной формулы в группах, отличаю-

щихся по типу миоматозного узла. Если принимать за критический уровень прогноза вероятность, равную 0,5, то практически

все исследованные наблюдения правильно описываются разработанной формулой.

Для упрощения оценки вероятности наличия пролиферирующей миомы нами была разработана шкала, приведенная в табл. 3.

Таблица 3

Шкала оценки прогноза типа миомы

<i>P</i>	Вероятность наличия пролиферирующей миомы
0,9–1,0	Очень высокая
0,7–0,9	Высокая
0,5–0,7	Средняя
Менее 0,5	Неудовлетворительное

Большинство рассмотренных нами случаев имело очень высокую вероятность, более 90 %.

Вывод

Таким образом, использование разработанной нами математической модели позволяет на основании комплексной оценки данных сонографии миоматозных узлов с высокой чувствительностью и специфичностью определять морфологический тип миомы матки, что было недоступно ранее при использовании отдельных ультразвуковых критериев.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Ткаченко Э.Р., Киселев С.И. и др. Современные методы диагностики и альтернативные методы лечения гиперпластических процессов и опухолей матки // Практическая гинекология. – М., 2001. – С. 89–115.
2. Антропова Е.Ю. Оценка альтернативных и адекватных методов терапии лейомиомы матки в зависимости от характера маточного и опухолевого кровотока: автореферат дис. ... канд. мед. наук, 2007. – С. 21.
3. Арутюнян А.Ф. Особенности органного и внутривнутрипухолового кровотока при миоме матки: автореферат дис. ... канд. мед. наук. – 2002. – С. 23.
4. Бабкина А.В., Наумова Н.В., Котлова Т.В. Место эхографии в дифференциальной диагностике простой и пролиферирующей миомы матки у женщин репродуктивного возраста // Материалы 7-го Международного конгресса по репродуктивной медицине. – 2013. – С. 45–46.
5. Давыдов А.И., Мехдиев В.Э., Сиordia А.А. Трехмерная трансвагинальная эхография в режиме цветового и энергетического доплера: перспективы, возможности, ограничения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 56–64.
6. Капустина И.Н., Сидорова И.С. Значение цветового доплеровского картирования в оценке типа миомы матки // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2001. – № 1. – С. 27–32.
7. Поморцев А.В., Гудков Г.В., Астафьева О.В. Роль доплеровских методов в дифференциальной диагностике опухолей матки и яичников // SonoAce-Ultrasound. – 2002. – № 10. – С. 37.
8. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки. Проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – СПб., 2000. – С. 150–210, 236.

9. Патент РФ № 2398513, МПК А61В8/00, А61В8/14. Силина Т.Л., Голубков С.С. //Способ определения эхооднородности и степени эхогенности ультразвукового изображения. Патент России № 2008149311/14. Заяв. 16.12.2008; Оpubl. 10.09.2010.

10. Iwamoto T. et al., Evaluation of B-mode ultrasonographic images of carotid lesions by computer analysis as compared with visual assessment, Stroke J. Cerebrovasc. Dis. – 2003. – March-April № 12 (2). – P. 59–65.

11. Kaymak O. Myomectomy during cesarean section // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114, № 3. – P. 611–615.

References

1. Adamyana L.V., Tkachenko E.H., Kiselev S. I. i dr. *Prakticheskaya ginekologiya: Sovremennye metody diagnostiki i alternativnye metody lecheniya giperplasticheskikh protsessov i opukholej matki* [Practical Gynecology: Modern diagnostic methods and alternative therapies hyperplastic processes and tumor of the uterus]. Moscow, 2001, pp. 89–115.
2. Antropova E.U. *Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk: Otsenka alternativnykh i adekvatnykh metodov terapii lejomiomy matki v zavisimosti ot kharaktera matochnogo i opukholevogo krovotoka* [Dissertation of the candidate of medical sciences: Evaluation of alternative and appropriate methods of treatment of uterine leiomyoma, depending on the nature of the tumor and uterine blood flow]. 2007, pp. 21.
3. Arutyunyan A.F. *Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk: Osobennosti organno i vnutripukholevogo krovotoka pri miome matki* [Dissertation of the candidate of medical sciences: Features of the organ and intratumoral blood flow in uterine myoma], 2002, pp. 23.
4. Babkina A.V., Naumova N.V., Kotlova T.V. *Materialy 7-oi Mezhdunarodnyj kongress po reproduktivnoj meditsine* (International Congress on Reproductive Medicine). Moscow, 2013, pp. 45–46.
5. Davydov A.I., Mekhdiyev V.E.H., Siordiya A.A. *Trehmernaya transvaginalnaya ehkhografiya v rezhime tsvetovogo i ehnergeticheskogo dopplera: perspektivy, vozmozhnosti, ograniicheniya – Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Three-dimensional transvaginal ultrasonography in the mode of color and power doppler: perspectives, opportunities, constraints – The issues of obstetrics, gynecology and perinatology]. 2008, no.1, pp. 56–64.
6. Kapustina I.N., Sidorova I.S., *Rossiyskij vestnik akusherstva i ginekologii*, 2001, no.1, pp. 27–32.
7. Pomortsev A.V., Gudkov G.V., Astafeva O.V., *SonoAce-Ultrasound*, 2002, no.10, pp. 37.
8. Savitskij G.A., Savitskij A.G. *Mioma matki. Problemy patogeneza i patogeneticheskoy terapii* [Uterine fibroids. Problems of pathogenesis and pathogenetic therapy]. Sant-Petersburg, 2000, pp. 150–210, 236.
9. Patent RF № 2398513, МПК А61В8/00, А61В8/14. Силина Т.Л., Голубков С.С., *Sposob opredeleniya ehkhodnorodnosti i stepeni ehkhogenosti ul'trazvukovogo izobrazheniya*. Patent Rossii № 2008149311/14. Zayav. 16.12.2008; Opubl. 10.09.2010.
10. Iwamoto T. et al., Evaluation of B-mode ultrasonographic images of carotid lesions by computer analysis as compared with visual assessment, Stroke J. Cerebrovasc. Dis., 2003, March-April, no.12 (2), pp. 59–65.
11. Kaymak O., Myomectomy during cesarean section. *Obstet. Gynecol.*, 2009, vol. 114, no. 3, pp. 611–615.

Рецензенты:

Поморцев А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар;

Астафьева О.В., д.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 14.10.2013.

УДК 616.61

ЭРИТРОПОЭТИН – МАРКЕР ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК НА ДОКЛИНИЧЕСКОЙ СТАДИИ

¹Бородулин В.Б., ¹Бычков Е.Н., ¹Протопопов А.А., ¹Ребров А.П., ¹Шевченко О.В.,
¹Нестеренко О.В., ²Киселев А.Р., ¹Бобылева Е.В.

¹ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»

Минздрава России, Саратов, e-mail: ronikia@gmail.com;

²ФГБУ «Саратовский НИИ кардиологии» Минздрава России, Саратов

В работе изучена возможность использования эритропоэтина как раннего маркера хронической болезни почек (ХБП). Методы. Обследовано 72 пациента (42% мужчин) с ХБП в возрасте $51,7 \pm 13,4$ лет и 10 здоровых добровольцев (50% мужчин) в возрасте $49,6 \pm 11,2$ лет. Всем пациентам проводилась полная клиническая диагностика ХБП, а также определялся уровень эритропоэтина крови. Результаты. Выявлено, что уровень эритропоэтина крови у больных с 1, 2 и 3-й стадиями ХБП статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у здоровых лиц. На 4-й стадии ХБП наблюдается снижение уровня эритропоэтина до уровня здоровых лиц. Заключение. Повышение уровня эритропоэтина в крови ассоциировано с развитием и прогрессированием ХБП, что может быть использовано в ранней диагностике данного заболевания.

Ключевые слова: эритропоэтин, хроническая болезнь почек, диагностика

ERYTHROPOIETIN IS A MARKER OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AT THE PRE-CLINICAL STAGE

¹Borodulin V.B., ¹Bychkov E.N., ¹Protopopov A.A., ¹Rebrov A.P., ¹Shevchenko O.V.,
¹Nesterenko O.V., ²Kiselev A.R., ¹Bobyleva E.V.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: ronikia@gmail.com;

²Saratov Research Institute of Cardiology, Saratov

In this study, we investigated the use of erythropoietin as an early marker of chronic kidney disease (CKD). *Methods:* 72 patients with CKD (42% male) aged $51,7 \pm 13,4$ years and 10 healthy subjects (50% male) aged $49,6 \pm 11,2$ years were included in our study. All patients have full clinical diagnostics of CKD and blood level of erythropoietin. *Results:* It was shown that blood level of erythropoietin in patients with 1, 2 and 3rd stages of CKD was significantly ($p < 0,05$) higher than in healthy subjects. The patients with 4 stage of CKD have erythropoietin level comparable to healthy subjects. *Conclusion:* Increased erythropoietin levels in blood associated with the progression of CKD, which can be used in the early diagnosis of CKD.

Keywords: erythropoietin, chronic kidney disease, diagnosis

В последние годы широко используется нозологическое понятие «хроническая болезнь почек», которое значительно шире понятия «хроническая почечная недостаточность» [10, 12]. Согласно рекомендациям NationalKidneyFoundation от 2007 года [12], идентификация ХБП осуществляется на основании следующих критериев:

1) существующее на протяжении трех и/или более месяцев заболевание почек с соответствующими изменениями в анализах мочи независимо от того, имеется снижение функции почек или нет;

2) существующее на протяжении трех и/или более месяцев снижение функции почек, при уровнях клубочковой фильтрации менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, независимо от наличия изменений в анализах мочи.

Хроническая болезнь почек (ХБП) занимает среди хронических неинфекционных заболеваний особое место, поскольку она встречается у не менее 10% населения [9], связана с ухудшением качества жизни и в терминальной стадии приводит к необходимости применения дорогостоящих

методов заместительной терапии – диализа и пересадки почки [6, 12]. К факторам риска развития ХБП относятся повышенное артериальное давление, гиперхолестеринемия, курение и алкоголь и многие другие [3, 6]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений [8]. Учитывая, что около 40% взрослого населения в России имеют повышенный риск развития ХБП [4], значение данной патологии в общей смертности трудно переоценить. Многие ученые подчеркивают связь ХБП со значительным повышением сердечно-сосудистой смертности [4, 7].

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – наиболее надежный показатель, характеризующий почечную функцию как при заболеваниях почек, так и у здоровых людей. Снижение СКФ рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний [4], что вполне соответствует утвердившейся

в последние годы концепции кардиоренального континуума [7]. У людей молодого возраста СКФ составляет примерно 120–130 мл/мин/1,73 м². Постепенное снижение СКФ отражает развитие почечной недостаточности. Классификация ХБП основана на СКФ, рассчитанной по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study) [15], и наличию повреждения почек (таблица) [12]. Основным фактор, снижаю-

щий точность формулы, – это недостаточная надежность метода определения уровня креатинина в сыворотке крови.

В последние годы повышенное внимание уделяется методам ранней диагностики ХБП и поиску надежных скрининговых методов ее диагностики. Для оценки функции почек применяют определение креатинина сыворотки, СКФ, оценку экскреции альбумина с мочой и др.

Классификация стадий ХБП на основе СКФ [9]

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90
2	Повреждение почки с незначительно сниженной СКФ	60–89
3	Умеренное снижение СКФ	30–59
4	Выраженное снижение СКФ	15–29
5	Терминальная почечная недостаточность	< 15 (или диализ)

Одним из маркеров поражения почечно-го интерстиция является эритропоэтин [1], который секретируется тубулярными и перитубулярными клетками почек и является гуморальным регулятором эритропоэза [2, 5, 11, 14]. Синтез и секреция эритропоэтина в почках определяются уровнем обеспечения кислородом тканей этих органов [2]. Эритропоэтин регулирует пролиферацию и дифференциацию про- и эритробластов, ускоряет синтез гемоглобина в эритроидных клетках и ретикулоцитах, «запускает» в чувствительных к нему клетках синтез эритропоэтиновой и-РНК и энзимов, участвующих в формировании гема и глобина, цитоскелета эритроцитов, увеличивает кровоток в эритропоэтической ткани костного мозга и выход в кровь ретикулоцитов [2, 5, 11, 13, 14]. Отметим, что регуляция продукции эритроцитов эритропоэтином осуществляется с помощью механизма отрицательной обратной связи, при которой секреция гормона почками контролируется кислородным сенсором почки, реагирующим на парциальное давление кислорода в крови. При увеличении содержания кислорода в периферической крови уровень эритропоэтина снижается.

Целью данного исследования было определение возможности использования концентрации эритропоэтина сыворотки крови как раннего маркера ХБП.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 72 пациента (30 мужчин и 42 женщины) с ХБП в возрасте 51,7 ± 13,4 лет (min–max: 18–76 лет) и 10 здоровых добровольцев (5 мужчин и 5 женщин) в возрасте 49,6 ± 11,2 лет (min–max: 20–75 лет). Все пациенты прошли обследование и лечение в клинике Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского. Дизайн исследования одобрен Этической комиссией Саратов-

ского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Критерии включения в группу ХБП:

- 1) подтвержденный диагноз ХБП, согласно [9];
- 2) возраст от 18 до 80 лет.

Критерии исключения:

- 1) сахарный диабет;
- 2) онкологические заболевания и кисты почек;
- 3) трансплантация почек в анамнезе;
- 4) стеноз почечных артерий;
- 5) ревматоидный артрит;
- 6) синдром приобретенного иммунодефицита;
- 7) язвенный колит;
- 8) прочие хронические заболевания в стадии обострения;
- 9) острые состояния любой этиологии.

Критерии включения в группу здоровых лиц:

- 1) подтвержденное отсутствие ХБП;
- 2) возраст от 18 до 80 лет.

Критерии исключения: наличие других хронических и острых заболеваний.

Всем пациентам выполнялись следующие виды исследований:

- 1) исследование концентрации эритропоэтина в крови (забор венозной крови выполнялся с 7.30 до 12.00 для снижения влияния суточной динамики эритропоэтина на результаты исследования) на автоматическом анализаторе IMMULITE / IMMULITE 1000 EPO (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., USA);
- 2) биохимический анализ крови (креатинин).

СКФ рассчитывали по формуле MDRD [12].

Было выделено четыре группы пациентов по стадиям ХБП в соответствии с [3]. 8 больных (11,11%) имели 1-ю стадию ХБП, 25 (34,72%) – 2-ю стадию, 22 (30,55%) – 3-ю стадию, 17 (23,61%) – 4-ю стадию ХБП. Причинами ХБП были: гипертоническая болезнь – у 64 (88,8%), хронический гломерулонефрит – у 14 (19,4%), пиелонефрит – у 7 (9,72%), прочие причины – у 27 (37,5%). У большинства больных гипертонической болезнью встречался хронический пиелонефрит и гломерулонефрит. Средний уровень гемоглобина составлял 120,9 ± 23,2 г/л. Среди обследованных не было больных с терминальной почечной недостаточностью, получавших почечную заместительную терапию.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программного пакета «Statistica 6.1». Сравнение групп по количественным показателям выполнялось на основе критерия Манна–Уитни. Количественные данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (при нормальном распределении) или медианы и квартильного диапазона – Me (25%; 75%) (при распределении, отличном от нормального).

Результаты исследования и их обсуждение

Было выявлено, что уровень эритропоэтина у больных с 1, 2 и 3 стадиями ХБП статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,05$) (рис. 1). На 4-й стадии ХБП наблюдается снижение уровня эритро-

поэтина до уровня здоровых лиц. Мы полагаем, что это свидетельствует о декомпенсации нарушений выработки эритропоэтина.

Выработка эритропоэтина в организме человека регулируется на уровне транскрипции его гена. Естественным физиологическим стимулом, увеличивающим количество синтезирующих эритропоэтин клеток, является гипоксия [5]. При гипоксии почечной ткани количество эритропоэтина значительно возрастает относительно нормы 0,01–0,08 МЕ/мл плазмы. На рис. 2 представлена обобщенная схема активации синтеза эритропоэтина при ишемии тканей почек [2, 13].

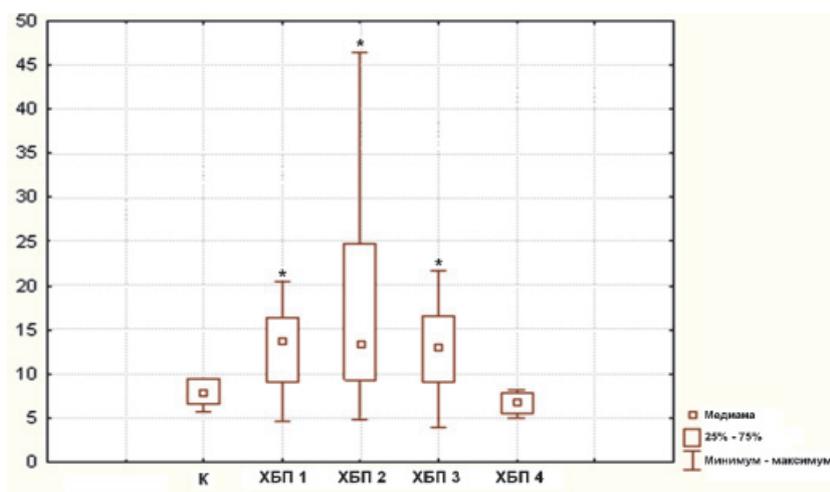


Рис. 1. Уровень эритропоэтина в крови (МЕ/мл) больных ХБП разных стадий (ХБП 1-4) и в группе контроля (К). Примечание: данные представлены в виде медианы (Me) и квартильного диапазона. * – статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от группы здоровых лиц

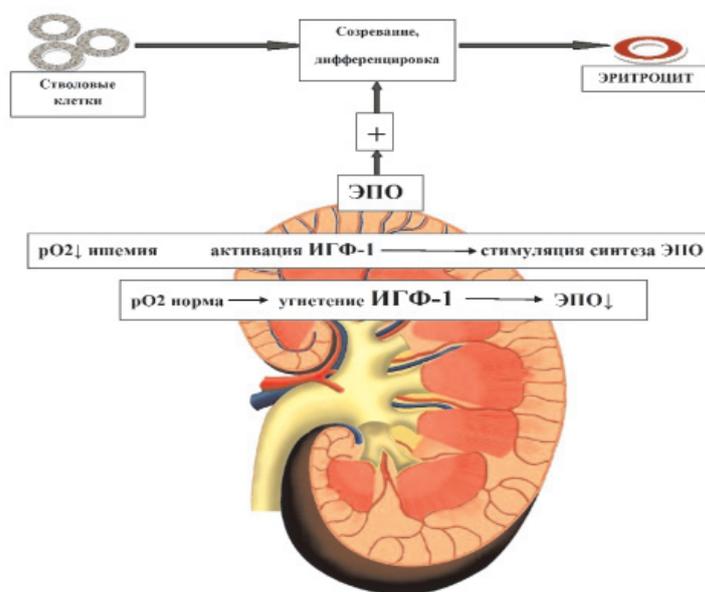


Рис. 2. Активация синтеза эритропоэтина при ишемии почечной ткани. Примечание: pO_2 – парциальное давление кислорода в крови, ИГФ-1 – индуцируемый гипоксией фактор-1, ЭПО – эритропоэтин

При нормальном уровне парциального давления O_2 в ткани почки радикалы кислорода, продуцируемые оксидазой, прежде всего перекись водорода, препятствуют формированию в почечной ткани «индуцируемого гипоксией фактора-1 (ИГФ-1)», стимулирующего транскрипцию эритропоэтиновой иРНК и синтез эритропоэтина. При снижении кислородного обеспечения ткани почек (pO_2 до 20–40 мм рт. ст.) продукция оксидазой перекиси водорода уменьшается. Нарастает активация ИГФ-1 в цитозоле и его перемещение в ядро клетки, где ИГФ-1 специфически связывается с ДНК, вызывая экспрессию гена эритропоэтина. Это мощные компенсаторные механизмы, обеспечивающие в условиях нарастающей ишемии повышенное образование эритропоэтина и достаточный гемопоэз (анемия, как правило, не определяется). Поэтому на этой стадии заболевания вполне ожидаемо увеличение уровня эритропоэтина – «нарастающая» компенсация. Усугубление ишемии негативно влияет не только на функциональное состояние, но и на жизнеспособность эпителия перитубулярных капилляров. На этом фоне в мозговом веществе почки увеличивается концентрация лактата с параллельным сдвигом рН в кислую сторону и дальнейшим усугублением гипоксии интерстиция. Это обуславливает нарушение функционального состояния перитубулярных фибробластов, продуцирующих эритропоэтин. Не исключена роль оксидативного стресса в развитии заболевания. Реактивные формы кислорода, взаимодействуя с окисью азота (NO) в эндотелии, образуют промежуточные продукты, например, пероксинитрит, из-за чего снижается общая доступность оксида азота и возрастает сосудистый тонус. Страдает функция и выживаемость перитубулярных фибробластов, и продукция эритропоэтина резко падает. Можно предположить, что повреждение интерстициальных клеток, вырабатывающих эритропоэтин, или нарушение взаимодействия между канальцами, перитубулярными фибробластами и эндотелием, необходимого для нормального гемопоэза, способствуют ухудшению секреции эритропоэтина

В нашем исследовании показано повышение уровня эритропоэтина при развитии ХБП, свидетельствующее о важном значении гипоксии почечных тканей в патогенезе данного заболевания. При этом по мере прогрессирования патологии усиливаются и ишемические повреждения почек, приводящие в итоге к снижению уровня эритропоэтина на терминальных стадиях ХБП. Отметим, что в последнее время эритро-

поэтин стало уделяться особое внимание при разработке новых подходов к лечению пациентов с терминальной стадией ХБП [11]. Расширяются представления и о роли эритропоэтина не только при ХБП, но и при заболеваниях других органов и систем [13]. В нашем исследовании выявлено, что значительное повышение эритропоэтина в крови наблюдается уже на ранних стадиях ХБП, это увеличивает ценность данного показателя в клинической практике для ранней диагностики ХБП.

Заключение

Таким образом, в проведенном исследовании было показано важное значение концентрации эритропоэтина в плазме крови для диагностики ХБП, в том числе на ранних стадиях развития заболевания. Патофизиологические основы повышения уровня эритропоэтина на ранних стадиях ХБП требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Кардиопротективный эффект препаратов эритропоэтина на преддиализных стадиях хронической болезни почек // Клиницист. – 2007. – № 2. – С. 55–59.
2. Зинчук В.В., Глуткин С.В., Шульга Е.В. Эритропоэтин и кислородтранспортная функция крови // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – № 75(1). – С. 39–42.
3. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // Терапевтический архив. – 2004. – № 6. – С. 39–46.
4. Николайчук Е.И., Беляева О.Д., Баженова Е.А., Дыкман Н.А., Беркович О.А. Маркеры неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью ишемического генеза // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2010. – № 5. – С. 20.
5. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Эритропоэтин: молекулярно-генетические и клинические аспекты // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2007. – № 6(2). – С. 30–38.
6. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? // Нефрология. – 2004. – № 8(1). – С. 101–102.
7. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – № 9(3). – С. 7–15.
8. Anavekar N. S., Pfeffer M. A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66: S1–S15.
9. Coresh J., Byrd-Holt D., Astor B.D. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 180–188.
10. Chronic kidney disease. In: A.D.A.M. Medical Encyclopedia. PubMed Health. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001503>.
11. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 415–425.

12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *AmJKidneyDis* 2007; 49: S1–S180.

13. Provatopoulou S.T., Ziroyiannis P.N. Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects. *Hippokratia* 2011; 15(2): 109–115.

14. Schuster S.J., Wilson J.H., Erslev A.J., Caro J. Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA. *Blood* 1987; 70(1): 316–318.

15. Stevens A.L., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.

References

1. Ermolenko V.M., Nikolaev A.Y. Cardioprotective effect of erythropoietin preparations for predialysis stages of chronic kidney disease. *Clinician*, 2007, 2, pp. 55–59.

2. Zinchuk V.V., Glutkin S.V., Shulga E.V. Erythropoietin and blood oxygen. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2012, 75(1), pp. 39–42.

3. Mukhin N.A., Moiseev S.V., Cobalava G.D. et al. Cardiorespiratory interactions: clinical significance and role in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system and the kidneys. *Therapeutic Archives*, 2004, 6, pp. 39–46.

4. Nikolaychuk E.I., Belyaeva O.D., Baghenova E.A., Dykman N.A., Bercovich O.A. Markers of poor prognosis in patients with heart failure of ischemic origin. *Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology*. n.a. V.A. Almazov, 2010, 5, pp. 20.

5. Pavlov A.D., Morshchakova E.F. Erythropoietin: molecular genetic and clinical aspects. *Questions of Hematology, Oncology and Immunopathology in pediatrics*, 2007, 6(2), pp. 30–38.

6. Smirnov A.V. Chronic kidney disease, or chronic kidney illness? *Nephrology*, 2004, 8(1), pp. 101–102.

7. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. Cardiorespiratory continuum: pathogenetic basis of preventive nephrology. *Nephrology*, 2005, 9(3), pp. 7–15.

8. Anavekar N.S., Pfeffer M.A. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2004, 66, pp. S1–S15.

9. Coresh J., Byrd-Holt D., Astor B.D. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am SocNephrol*, 2005, 16, pp. 180–188.

10. Chronic kidney disease. In: A.D.A.M. Medical Encyclopedia. PubMed Health. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0001503>.

11. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis.*, 2001, 38, pp. 415–425.

12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *AmJKidneyDis.*, 2007, 49, pp. S1–S180.

13. Provatopoulou S.T., Ziroyiannis P.N. Clinical use of erythropoietin in chronic kidney disease: outcomes and future prospects. *Hippokratia*, 2011, 15(2), pp. 109–115.

14. Schuster S.J., Wilson J.H., Erslev A.J., Caro J. Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA. *Blood*, 1987, 70(1), pp. 316–318.

15. Stevens A.L., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing Kidney Function – Measured and Estimated Glomerular Filtration Rate. *N Engl J Med* 2006, 354, pp. 2473–2483.

Рецензенты:

Горемыкин В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Болотова Н.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 17.10.2013.

УДК 616.748.54-018.38-003.93-073.48-053.2

РЕГЕНЕРАЦИЯ АХИЛЛОВА СУХОЖИЛИЯ ПРИ ЕГО ПОДКОЖНОЙ ЧАСТИЧНОЙ МНОГОУРОВНЕВОЙ ПОПЕРЕЧНОЙ ТЕНОТОМИИ У ДЕТЕЙ

Власов М.В., Богосьян А.Б., Мусихина И.В., Кузнецова И.В.

ФГБУ ННИИТО Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: info@nniito.ru

В Нижегородском НИИ травматологии и ортопедии разработан и внедрен способ удлинения ахиллова сухожилия за счет его подкожной частичной многоуровневой поперечной тенотомии (патент РФ № 2414864 от 27.08.2011). Данный способ применен для коррекции эквинусной установки стоп у 18 больных (оперировано 29 стоп) с детским церебральным параличом и у 38 больных (оперировано 66 стоп) с врожденной плосковальгусной деформацией стоп в сочетании с подтаранным артролизом имплантом Kalix-II. Анализ эхоструктуры сухожилия показал, что после подкожной частичной многоуровневой поперечной тенотомии ахиллова сухожилия, выполненной при коррекции деформации стоп, во всех случаях происходит полное восстановление структуры ахиллова сухожилия в течение 6 месяцев. Предложенный способ удлинения ахиллова сухожилия обеспечивает снижение травматичности оперативного вмешательства и создает благоприятные условия для регенерации сухожильной ткани.

Ключевые слова: регенерация, ахиллово сухожилие, ультрасонография, дети

ACHILLES TENDON REGENERATION AFTER ITS TRANSCUTANEOUS MULTILEVEL PARTLY-TRANSVERSE TENOTOMY IN CHILDREN

Vlasov M.V., Bogosyan A.B., Musikhina I.V., Kuznetsova I.V.

*Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics,
Nizhny Novgorod, e-mail: info@nniito.ru*

A new method of Achilles tendon lengthening the was developed and implemented in Nizhny Novgorod Research Institute of Traumatology and Orthopedics which consists of percutaneous multi level partial-transverse tenotomy (RU Patent № 2414864 priority date 27.08.2011). This method is applied in 18 patients (29 feet) with cerebral palsy and in 38 patients (66 feet) with a congenital flat-valgus foot deformity in combination with subtalar arthrolysis using Kalix-II implant. The proposed method reduces tendon traumatization and creates favorable conditions for tissue regeneration. Ultrasound investigation showed that after percutaneous multi level partial-transverse Achilles tenotomy a complete recovery of tendon structure was observed in the period of 6 months.

Keywords: regeneration, the Achilles tendon ultrasonography, children

При лечении различной ортопедической патологии у детей возникает необходимость удлинения ахиллова сухожилия [5; 6; 8; 9]. До настоящего времени проводится поиск эффективных и малотравматичных методик данного хирургического вмешательства.

Имеется прямая связь между техникой выполнения тенотомии, возрастом ребенка и регенерационной способностью ахиллова сухожилия. Это связано с тем, что от способа пересечения сухожилия, обширности повреждения околосухожильных тканей зависит то, в каких условиях будет происходить его регенерация [1]. Повреждение структур сухожилия, принимающих активное участие в его кровоснабжении, приводит к значительному снижению репаративных возможностей сухожильной ткани.

Современная ультразвуковая диагностика является методом выбора при изучении репарации ахиллова сухожилия у детей после оперативных вмешательств [4; 11]. Данное исследование является высокоинформативным, неинвазивным, доступным в клинической практике и может применяться так часто, как это необходимо для этапного наблюдения за динамикой изме-

нений, происходящих в структуре ахиллова сухожилия [7; 10].

Цель настоящей работы – изучение процессов регенерации ахиллова сухожилия после подкожной частичной многоуровневой поперечной тенотомии.

Материалы и методы исследования

Процессы регенерации ахиллова сухожилия изучены у 18 больных на 29 стопах с детским церебральным параличом и у 38 больных на 66 стопах с врожденной плосковальгусной деформацией стоп, которым при коррекции деформации стоп была выполнена подкожная частичная многоуровневая поперечная тенотомия ахиллового сухожилия по разработанной методике. Двусторонняя патология отмечена у 39 детей, односторонняя – у 17 (правосторонняя – 10, левосторонняя – 7). Средний возраст составил – 5,0 ± 0,7 лет.

Во всех случаях использован способ удлинения сухожилия (патент РФ № 2414864 от 27.03.2011 г.), разработанный в Нижегородском НИИ травматологии и ортопедии. Способ осуществляется следующим образом: через проколы кожи выполняют продольные разрезы в сагиттальной плоскости через всю толщину сухожилия эксцентрично его середины на 3–4 мм, чередуя отступ к наружному и внутреннему краям. Выполняют поперечные разрезы, равные по длине продольным, идущие от середины промежуточных

продольных разрезов через середину сухожилия поочередно к наружному и внутреннему его краям. Из наиболее удаленных друг от друга концов дистального и проксимального продольных разрезов производят поперечные разрезы идущие к наружному и внутреннему краям сухожилия. Натягивают (напрягают) сухожилие и производят его удлинение за счет раскрытия поперечных и продольных разрезов с образованием диастазов. Расположение разрезов при частичной многоуровневой поперечной тенотомии представлено на рис. 1.

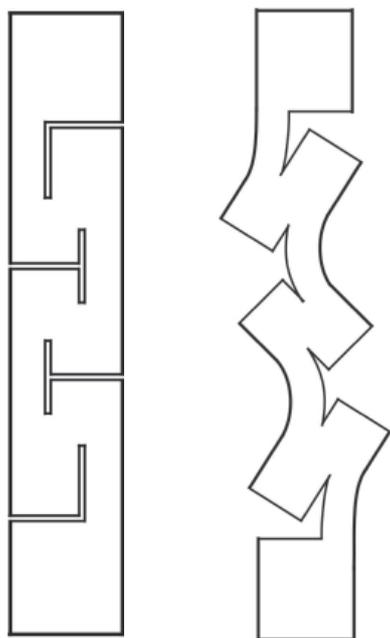


Рис. 1. Расположение продольных и поперечных разрезов при частичной многоуровневой поперечной тенотомии

В данном случае удлинение ахиллова сухожилия осуществляется за счет выполнения поперечных и продольных разрезов с сохранением непрерывной

целостности сухожилия, что значительно снижает травматичность процедуры и создает благоприятные условия для регенерации. Необходимая величина удлинения легко дозируется полнотой раскрытия разрезов при натяжении сухожилия. При достижении эффекта удлинения исключается утолщение, деформация сухожилия, что снижает риск образования обширных и плотных рубцовых сращений, улучшая функциональный результат лечения.

Оценка процессов репаративной регенерации ахиллова сухожилия проводилась на аппарате Acuson X 300 (Siemens, Германия), линейными датчиками 13–5 МГц с небольшой рабочей поверхностью для удобства сканирования. Ультразвуковое исследование ахиллова сухожилия проводилось по стандартной методике [2, 3]. Определялась толщина сухожилия в проксимальной и дистальной его частях, выраженность паратенона, оценивалась его структура и формирование регенерата. Ультрасонография ахиллова сухожилия проводилась до оперативного вмешательства, а также на 7, 15, 30, 60 и 180 сутки после него.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходная картина ахиллова сухожилия перед тенотомией при продольном ультразвуковом сканировании характеризуется наличием трубчатой структуры с параллельными гиперэхогенными линиями (рис. 2). Гиперэхогенные линии являются отражениями ультразвукового луча от коллагена и перегородок эндотелия. Ахиллово сухожилие прослеживается на всем протяжении, хорошо дифференцируется от окружающих его мягких тканей, четко определяются его контуры и волокнистая структура. При ультразвуковом сканировании по краям ахиллова сухожилия визуализируются гиперэхогенные линии – паратенон, толщина которого составляет $0,26 \pm 0,05$ мм.

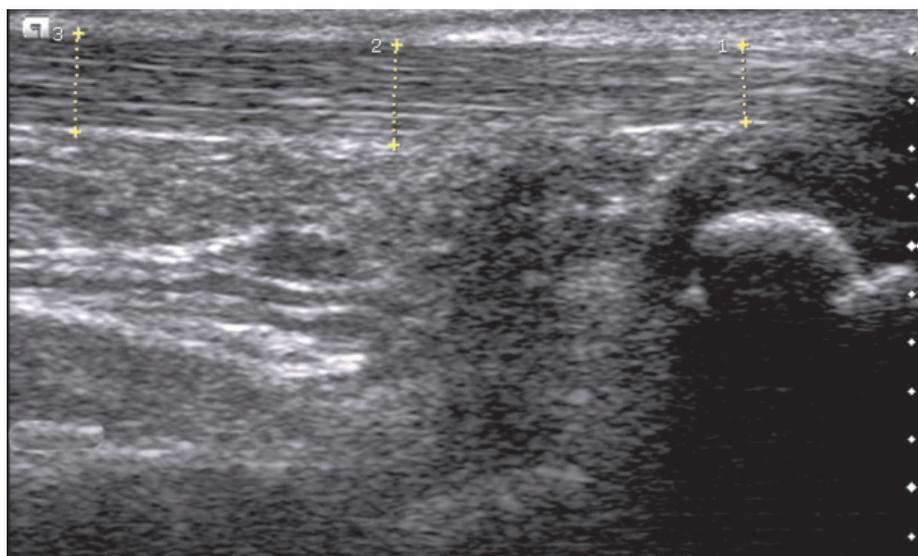


Рис. 2. Изображение ахиллова сухожилия до подкожной тенотомии

Передне-задний размер проксимальной части сухожилия равен $3,2 \pm 0,15$ мм, а дистальной – $4,1 \pm 0,26$ мм. При поперечном сканировании ахиллово сухожилие лоцируется в виде образования овальной формы с четкими контурами и яркими гиперэхогенными точками.

На 7 сутки после тенотомии при ультразвуковом исследовании ахиллова сухожилия при продольном сканировании определяется непрерывность его контура (рис. 3).

При продольном и поперечном сканировании отмечается частичное нарушение целостности сухожилия в виде гипоехоген-

ных зон ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными, размеры которых составили $4,7 \pm 0,42$ мм и $2,7 \pm 0,2$ мм при сохранном интактном паратеноне. Передне-задний размер сухожилия – $4,7 \pm 0,38$ мм. Выявляется снижение эхогенности сухожилия и неоднородность его структуры за счет утолщения, разрыхления и набухания соединительнотканной его основы. Подкожная клетчатка утолщена, эхогенность ее снижена, что указывает на развитие отека подкожной клетчатки. При использовании энергетического доплеровского картирования (ЭДК) отмечается усиление васкуляризации.

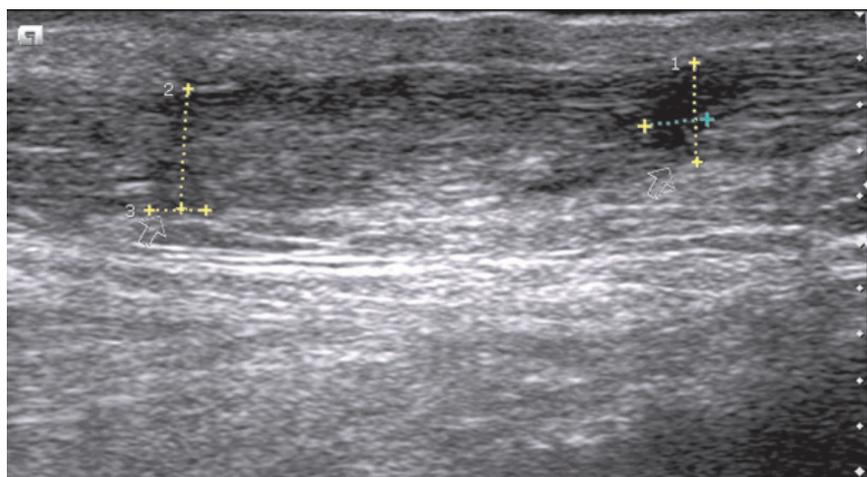


Рис. 3. Изображение ахиллова сухожилия на 7 сутки после тенотомии

Данная ультрасонографическая картина соответствует первой фазе репаративной регенерации сухожильной ткани – экссудации и фибриноидного склеивания. Утолщение, разрыхление и набухание соединительнотканной основы сухожилия свидетельствует об увеличении отека ахиллова сухожилия. Диастаз между краями ча-

стично пересеченного сухожилия заполнен остатками кровяного сгустка, фибрином с образованием соединительнотканной основы.

На 15 сутки после операции при продольном сканировании лоцируется непрерывность контура ахиллова сухожилия при сохранном паратеноне (рис. 4).

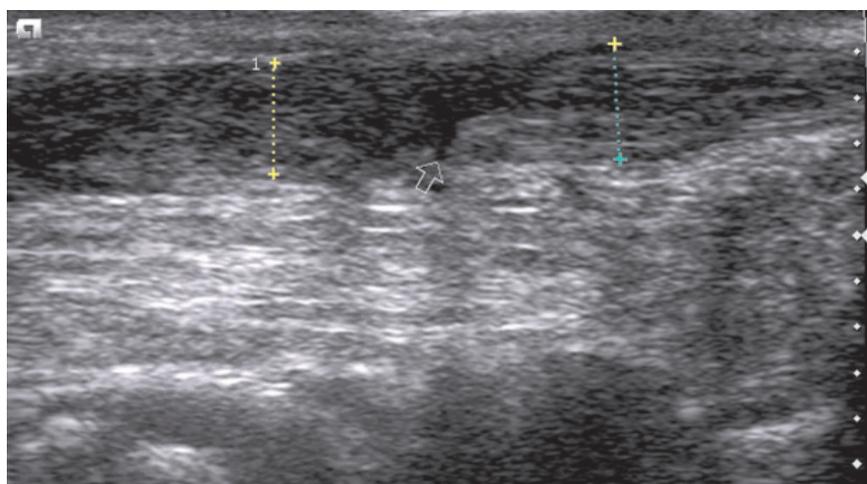


Рис. 4. Изображение ахиллова сухожилия на 15 сутки после тенотомии

По сравнению с предыдущим исследованием отмечается увеличение передне-заднего размера сухожилия до $5,0 \pm 0,26$ мм ($p > 0,05$). Сохраняются признаки умеренно сниженной эхогенности сухожилия и неоднородность его структуры, что указывает на сохраняющийся отек соединительнотканной основы сухожилия. При продольном и поперечном сканировании отмечается частичное нарушение целостности сухожилия размерами $4,2 \pm 0,37$ мм и $2,2 \pm 0,18$ мм. В этих зонах сухожилие имеет неоднородную структуру (преимущественно гипозоногенную) и нечеткий контур, что свидетельствует о замещении лизированной гематомы новообразованной соединительной тканью – регенератом. При использовании ЭДК лоцируется перифокальный кровоток. Подкожная клетчатка имеет сниженную эхогенность.

Ультрасонографическая картина соответствует началу второй фазы репаративной регенерации сухожильной ткани – фиброплазии. Сохраняющееся утолщение и разрыхление соединительнотканной основы сухожилия свидетельствует о бурной соединительнотканной пролиферации и васкуляризации в местах частичного пересечения ахиллова сухожилия. Диастаз между краями частично пересеченного сухожилия уменьшается и заполняется пролиферационной грануляционной тканью.

На 30 сутки после подкожной тенотомии при ультразвуковом исследовании ахиллова сухожилия определяется непрерывность его контура, соединительнотканная оболочка сухожилия (паратенон) прослеживается на всем его протяжении (рис. 5).

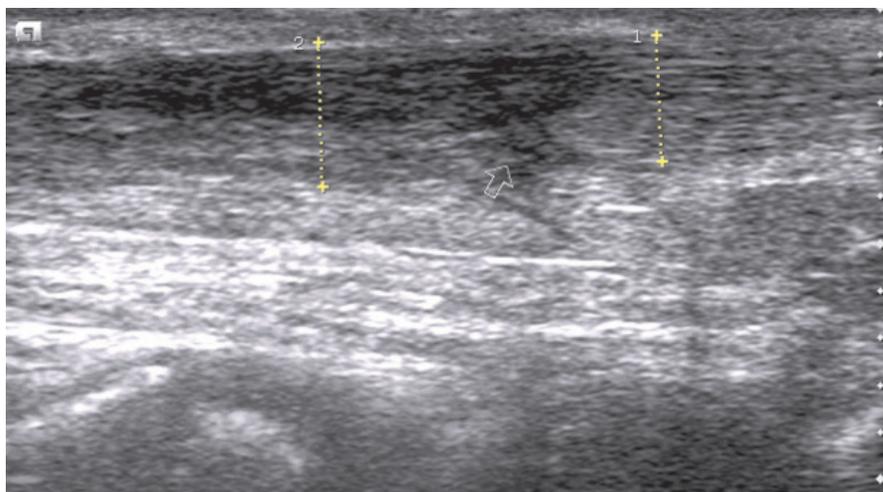


Рис. 5. Изображение ахиллова сухожилия на 30 сутки после тенотомии

По сравнению с исследованием на 15 сутки отмечается некоторое увеличение передне-заднего размера сухожилия до $5,7 \pm 0,5$ мм ($p > 0,05$), что свидетельствует о сохранении разрыхления и набухания соединительнотканной основы сухожильной ткани. При продольном и поперечном сканировании вдоль переднего края сухожилия отчетливо определяется соединительнотканнный регенерат, который имеет неоднородную структуру (преимущественно гипозоногенная) и нечеткий контур. По сравнению с 15 сутками после тенотомии протяженность гипозоногенной зоны регенерата в продольном и поперечном размере уменьшилась и составляет $3,5 \pm 0,28$ и $1,9 \pm 0,15$ мм. Прилежащие к ахилловому сухожилию ткани (подкожная клетчатка) принимают картину нормальной эхогенности. При использовании ЭДК лоцируются единичные очаги васкуляризации.

Данная ультрасонографическая картина свидетельствует о начале третьей фазы репаративной регенерации сухожильной ткани – созревания и дифференциации. Просвет между краями частично пересеченного сухожилия полностью заполняется новообразованной тканью (регенератом), происходит полимеризация фибрилл коллагена, и соединительнотканнные волокна начинают приобретать сходство с сухожильными волокнами.

На 60 сутки после операции при ультразвуковом исследовании ахиллова сухожилия наблюдаются дальнейшие процессы созревания сухожильного регенерата в местах его частичного поперечного пересечения (рис. 6). Отчетливо прослеживается хорошо выраженная соединительнотканная оболочка ахиллова сухожилия (паратенон) на всем его протяжении.

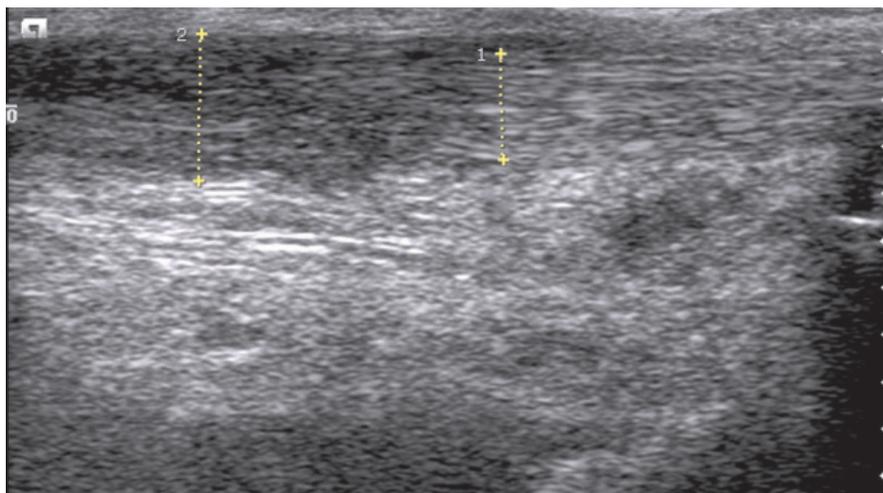


Рис. 6. Изображение ахиллова сухожилия на 60 сутки после тенотомии

По сравнению с исследованием на 30 сутки отмечается дальнейшее равномерное увеличение передне-заднего размера сухожилия до $7,9 \pm 0,47$ мм ($p > 0,05$). Ахиллово сухожилие обычной эхогенности, с упорядоченной эхоструктурой, с четкими ровными контурами. Зоны дефектов полностью заполнены новообразованной соединительной тканью – регенератом. Эхоструктура регенерата имеет сниженную эхогенность, четкие и ровные контуры. При ЭДК лоцируются единичные очаги васкуляризации. Прилежащие к ахилловому сухожилию ткани (подкожная клетчатка) имеют картину нормальной эхогенности.

Данная ультразвукографическая картина свидетельствует о продолжении третьей фазы репаративной регенерации сухожильной ткани. При этом зоны дефектов сухожилия полностью заполнены новообразованной соединительной тканью – регенератом. Структура регенерата приближена к нормальной ткани сухожилия.

На 180 сутки после тенотомии при продольном сканировании сухожилия визуализируется линейная структура с четкими, ровными контурами, эхогенными границами, непрерывными на всем протяжении: от мышечной части до прикрепления к пяточной кости (рис. 7).

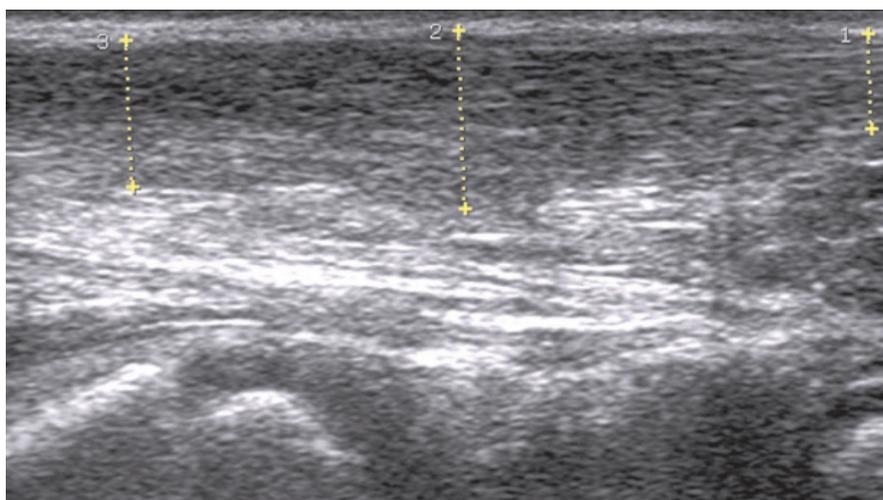


Рис. 7. Изображение ахиллова сухожилия на 180 сутки после тенотомии

Ахиллово сухожилие имеет равномерное изменение толщины по направлению от пяточного бугра к сухожильно-мышечному переходу. По сравнению с исследованием на 60 сутки отмечается незначительное уменьшение передне-заднего размера

сухожилия до $7,5 \pm 0,6$ мм ($p > 0,05$). Толщина в проксимальной части сухожилия составила $6,2 \pm 0,0,49$ мм, а в дистальной – $4,0 \pm 0,32$ мм. Максимальное значение передне-заднего размера определяется в средней части ахиллова сухожилия (зона

сухожильного регенерата) и составляет $7,5 \pm 0,6$ мм. При поперечном сканировании лоцируется образование овальной формы, с четкими экзогенными контурами. При использовании ЭДК усиленной васкуляризации не выявлено. Окружающие мягкие ткани без особенностей.

Ультрасонографическое изображение соответствует полному восстановлению ахиллова сухожилия. Структура ахиллова сухожилия достаточно однородная на всем его протяжении, места частичного пересечения ахиллова сухожилия не определяются.

Заключение

Проведенное исследование позволило изучить процессы регенерации ахиллова сухожилия после его частичного многоуровневого поперечного пересечения с сохранением непрерывной целостности. Выбранная кратность УЗИ ахиллова сухожилия дала возможность проследить основные фазы репаративной регенерации сухожильной ткани.

Ультразвуковое исследование ахиллова сухожилия показало, что уже на 30 сутки после операции диастаз между краями частично пересеченного сухожилия полностью заполняется новообразованной тканью (регенератом), соединительнотканые волокна начинают приобретать сходство с сухожильными волокнами, а окончательная его перестройка наступает на 180 сутки после тенотомии.

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование разработанного способа удлинения сухожилия, осуществляемого за счет частичного многоуровневого поперечного пересечения с сохранением его непрерывной целостности, позволяет значительно уменьшить травматичность процедуры и создать благоприятные условия для регенерации ахиллова сухожилия.

Список литературы

1. Александров В.В., Тетюшев И.В., Коченов А.Г., Постников В.И. Особенности регенерации ахиллова сухожилия после подкожной тенотомии в разных возрастных группах при лечении врожденной косялопости по методу Понсети // Лечение врожденных деформаций стоп у детей: материалы 3 международной конференции. – Ярославль, 2009. – С. 1.
2. Власов М.В., Богосьян А.Б., Мусихина И.В., Кузнецова И.В. Репаративная регенерация ахиллова сухожилия у детей при наложении сухожильного шва (по данным ультрасонографического исследования) // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3 (ч. 2). – С. 265–271.
3. Зубарев А.Р. Диагностический ультразвук. Костно-мышечная система. – М.: Стром, 2002. – 136 с.
4. Зубарев А.Р. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата у взрослых и детей: пособие для врачей / А.Р. Зубарев, Н.А. Неменова. – М.: Видар-М, 2006. – 136 с.
5. Кузнецихин Е.П., Трубин И.В., Кузин А.С., Козлов А.С., Махров Л.А., Моисеев С.Н., Трубин И.В. Врожденная плоско-вальгусная деформация стоп с вертикальным положением таранной кости и методы ее коррекции у детей // Вестник

травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2005. – № 1. – С. 65–69.

6. Саакян Ц.А. О пластике ахиллова сухожилия // Ортопедии, травматология и протезирование. – 1970. – № 9. – С. 63–64.

7. Холин А.В., Пугачева Е.Н., Коряшков Н.А., Коряшкова Л.В., Корсун А.А. Возможности ультразвуковой диагностики патологии стопы и голеностопного сустава // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 4 (54). – С. 65–72.

8. Cummings R.J., Lovell W.W. Current concepts review operative treatment of congenital idiopathic clubfoot // J. Bone Jt. Surg. – 1988. – Vol. 70-A, № 7. – P. 1108–1112.

9. Dobbs M.B., Purcell D.B., Nunley R., Morcuende J.A. Early results of a new method of treatment for idiopathic congenital vertical talus // J. Bone Jt. Surg. – 2006. – Vol. 88-A, № 6. – P. 1192–1200.

10. Ericson S.J. High-resolution imaging of the musculoskeletal system // Radiology. – 1997. – 205. – P. 593–618.

11. Martinoli C., Derchi L.E., Pastorino C., Bertolotto M., Silvestri E. Analysis of echotexture of tendons with US // Radiology. – 1993. – 186. – P. 839–843.

References

1. Aleksandrov V.V., Tetjushev I.V., Kochenov A.G., Postnikov V.I. *Materialy 3 mezhdunarodnoj konferencii «Lechenie vrozhdennoj deformacij stop u detej»* (Proc. 3rd Int. Conf. «Treatment of congenital foot deformities in children»). Yaroslavl, 2009, pp. 1–2.
2. Vlasov M.V., Bogos'jan A.B., Musihina I.V., Kuzneceva I.V., Scientific journal «Fundamental research», 2013, no. 3, part 2, available at: www.rae.ru/fs.
3. Zubarev A.R. *Diagnosticheskij ul'trazvuk. Kostno-myshechnaja sistema*. [Diagnostic ultrasound. Musculoskeletal system]. Moscow, Strom., 2002. 136 p.
4. Zubarev A.R., Nemenova N.A. Ul'trazvukovoe issledovanie oporno-dvigatel'nogo apparata u vzroslyh i detej. [Ultrasound examination of the musculoskeletal system in children and adults]. Moscow, Vidar-M, 2006. 136 p.
5. Kuznechihin E.P., Kuzin A.S., Kozlov A.S., Mahrov L.A., Moiseev S.Nj., Trubin I.V. *Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova*, 2005, no. 1, pp. 65–69.
6. Saakjan C.A. *Ortopedija, travmatologija i protezirovanie*, 1970, no. 9, pp. 63–64.
7. Holin A.V., Pugacheva E.N., Koryshkov N.A., Koryshkova L.V., Korsun A.A., *Travmatologija i ortopedija Rossii*, 2009, no. 4 (54), pp. 65–72.
8. Cummings R.J., Lovell W.W. Current concepts review operative treatment of congenital idiopathic clubfoot // J. Bone Jt. Surg. 1988. Vol. 70-A, no. 7. pp. 1108–1112.
9. Dobbs M.B., Purcell D.B., Nunley R., Morcuende J.A. Early results of a new method of treatment for idiopathic congenital vertical talus // J. Bone Jt. Surg. 2006. Vol. 88-A, no. 6. pp. 1192–1200.
10. Ericson S.J. High-resolution imaging of the musculoskeletal system // Radiology. 1997. 205. pp. 593–618.
11. Martinoli C., Derchi L.E., Pastorino C., Bertolotto M., Silvestri E. Analysis of echotexture of tendons with US // Radiology. 1993. 186. pp. 839–843.

Рецензенты:

Королев С.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии, ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород;

Малышев Е.С., д.м.н., профессор кафедры хирургии (курс травматологии и ортопедии), ФПКВ ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

УДК 611.4.013

ТОПОГРАФИЯ ЗАДНИХ ПАРИЕТАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ГРУДНОЙ ПОЛОСТИ В РАННЕМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Галеева Э.Н.

*ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,
Оренбург, e-mail: galeewa.elwira@yandex.ru*

При интра- и экстрамедуллярных опухолях, как и при метастазах в позвоночник и спинной мозг, исследование задних парие탈ных лимфатических узлов грудной полости на этапах онтогенеза человека имеет важное практическое значение как для специалистов в области нейрохирургии, фетальной хирургии, так и для рентгенотерапии. Разработка основ по топографии задних парие탈ных лимфатических узлов для современных методов, позволяющих выявлять функциональные нарушения лимфатических узлов, является ключевым моментом для проведения работ в данном направлении. Объектом исследования послужили 60 плодов человека, полученных при искусственном прерывании беременности по социальным показаниям в возрасте от 16 до 22 недель гестации. В работе использован комплекс методик: макромикроскопическое препарирование, гистотопографический метод и планиметрия горизонтальных срезов. Получены новые данные по внеорганный топографии задних парие탈ных лимфатических узлов грудной полости человека в раннем плодовом периоде онтогенеза в зависимости от уровня и плоскости среза торса плода. Данные исследования дополняют информацию по морфологии лимфатических узлов плода человека и являются базовыми при проведении УЗИ и МРТ-исследований.

Ключевые слова: лимфатические узлы, плод человека, грудная полость, фетальная топографическая анатомия

TOPOGRAPHY OF POSTERIOR PARIETAL LYMPH NODES OF THE CHEST CAVITY IN THE EARLY FETAL PERIOD OF ONTOGENESIS OF THE PERSON

Galeeva E.N.

Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail: galeewa.elwira@yandex.ru

When intra – and extramedullary tumors, as with metastases in the spine and spinal cord research posterior parietal lymph nodes of the chest cavity on the stages of ontogenesis of the person has the important practical value for specialists in neurosurgery, fetal surgery and radiation therapy. Development of bases on the topography of the posterior parietal lymph nodes for modern methods for identifying functional disorders of the lymph nodes, is a key point for conducting work in this direction. The study was 60 human fetuses obtained at artificial abortion for social reasons in age from 16 to 22 weeks of gestation. In the paper, we used a complex of methods: macroscopically dissection, histotopography method and planimetry horizontal slices. New data were obtained on the outside of organ topography posterior parietal lymph nodes of the chest cavity humans in early fetal period of ontogenesis, depending on the level and the slice of the torso of the fetus. Research data complement the information on the morphology of the lymph nodes fetus and are basic in conducting ultrasound and MRT studies.

Keywords: lymph nodes, human fetus, chest cavity, fetal topographic anatomy

Несмотря на большое количество работ, посвященных исследованию лимфатических узлов, а также разработку современных методов выявления патологии и функциональных нарушений лимфатических узлов, сегодняшний день оставляет достаточно много открытых вопросов, касающихся топографии и ряда морфофункциональных особенностей лимфатических узлов человека на этапах пренатального онтогенеза. Подобные методы исследования требуют более расширенного представления о топографии и анатомии внутренних органов в ранний плодовый период развития человека, что лежит в основе научного направления нашей кафедры на протяжении десятилетия [11, 12, 13]. Установлено, что различные участки лимфатических узлов, принимающие лимфу от различных органов и областей тела, имеют характерные особенности пространственной ориентации и взаимоотношения в пределах лимфатических

узлов, особенности строения и клеточного состава лимфоидной паренхимы [8; 14]. Кроме того, обоснована возможность использования путей целенаправленного введения лекарственных веществ, поступающих в определенные лимфатические узлы или их части, а также выявления в клинических условиях лимфатических узлов, в которые поступает лимфа от различных по функции органов и частей тела [4; 8]. При интра- и экстрамедуллярных опухолях, как и при метастазах в позвоночник и спинной мозг, исследование задних парие탈ных лимфатических узлов грудной полости на этапах онтогенеза человека имеет важное практическое значение как для специалистов в области нейрохирургии, фетальной хирургии, так и для рентгенотерапии [3; 8; 15]. Разрабатываются новые хирургические доступы и методы хирургического лечения плода, такие как лапароскопия плода [1]. Имеющиеся в литературе данные по

лимфатическим узлам грудной полости затрагивают более детальное представление об анатомии и топографии периода новорожденных, детского и зрелого возрастов [5; 6; 16]. Изучение вопросов становления топографии париетальных лимфатических узлов в ранний плодный период онтогенеза в отечественной и зарубежной литературе практически отсутствует. Следует отметить, что лимфатические узлы – одна из самых многочисленных систем, упорядочение которой является важным для исследователей. На сегодняшний день существуют множество классификаций лимфатических узлов, наиболее точными из которых являются те, в основе которых заложен принцип топографо-анатомического подхода. Так, по данным М.Р. Сапина, Э.И. Борзяк (1982), предложено подразделение лимфатических узлов на соматические, висцеральные и смешанные. К соматическим лимфатическим узлам относятся те, которые обеспечивают приток и отток лимфы от систем скелета, соединений и мышц (конечности, голова и шея). К висцеральным отнесли лимфатические узлы, расположенные возле внутренних органов грудной, брюшной полостей и таза. Смешанные лимфатические узлы – узлы шеи и париетальные лимфатические узлы полостей. Кроме того, лимфатические узлы полостей делятся на париетальные и висцеральные. Париетальные лимфатические узлы грудной полости представлены группой передних, задних и нижних узлов. К задним париетальным лимфатическим узлам принадлежат околопозвоночные и межреберные лимфатические узлы. В Международной анатомической терминологии под редакцией члена-корреспондента РАМН Л.Л. Колесникова (2003) лимфатические узлы груди выделены немногочисленной группой, и подобное дополнение имеет большое и существенное значение для клинициста [7]. **Цель работы** – получить новые данные по макроскопической топографии задних париетальных лимфатических узлов грудной полости человека в ранний плодный период онтогенеза.

Материалы и методы исследования

Настоящее исследование выполнено на 60 плодах человека, обоего пола, в возрасте от 16 до 22 недель гестации, полученных в результате прерывания нормально протекающей беременности по социальным показаниям, с соблюдением соответствующих этических и деонтологических норм. Этот возрастной диапазон практически полностью соответствует срокам второго триместра беременности и раннего плодного периода. В этот период формируются все внутренние структуры висцеральных и париетальных лимфатических узлов, и идет дальнейшее становление их топографии [2]. В настоящем исследо-

вании был использован комплекс морфологических методик:

- 1) метод фиксации материала;
- 2) метод распилов по Н.И. Пирогову (1852–1853) в модификации;
- 3) метод изготовления гистотопограмм;
- 4) макромикроскопическое препарирование;
- 5) изучение проекционной анатомии лимфатических узлов;
- 6) метод описания количественной топографии;
- 7) статистическая обработка полученных данных.

Результаты исследования и их обсуждение

Макроскопическое препарирование, распилов торса плода в горизонтальной плоскости в сочетании с планиметрией, гистотопограммы горизонтальной проекции позволили получить информацию о пространственной организации околопозвоночных и межреберных лимфатических узлов и взаимоотношений с окружающими органами. Исследование осуществлялось, с использованием макроскопии горизонтальных сечений грудной клетки плода. На горизонтальных распилах интересующая нас зона расположения лимфатических узлов тесно сопряжена с областью позвоночного столба и соответствует задней срединной, правой и левой околопозвоночным линиям позади, и соответственно передней срединной, правой и левой грудинным и окологрудинным линиям спереди (рис. 1–2). Установленным фактом является то, что разноплоскостные срезы, полученные при МРТ и УЗ-сканировании грудной полости, могут соответствовать анатомическим срезам торсов плода, полученным при макромикроскопическом сечении, что помогает избегать ошибок при измерениях. Так, для определения уровня горизонтального среза необходимо определение постоянных структур и характерных отличительных черт. Задние позиции горизонтального среза на уровне $Th_{III} - Th_{VIII}$ занимают тело позвонка исследуемого уровня с отходящими от него и отделенные прослойкой хряща ножки дуг, пара поперечных и непарный остистый отростки. Задне-боковые участки тел позвонков представлены соединениями головок ребер с телами позвонков, а также поперечных отростков с бугорками ребер. Тела позвонков овальной формы, сдавленные в передне-заднем направлении. По передней полуокружности тела грудного позвонка хорошо определяется зона первичного окостенения. Соединения (суставы) головок ребер проецируются несколько кнутри от правой и левой околопозвоночных линий. В области данных соединений располагается грудной отдел пограничного

симпатического ствола, представленных и доступных визуализации на снимке узлами и межузловыми ветвями. Данная зона горизонтального среза исследуемого уровня характеризуется расположением межреберных лимфатических узлов, последние, в свою очередь, подразделяются на медиальные и латеральные. Медиальные межреберные лимфатические узлы представляют собой, как правило, одиночные узлы вытянутой и овальной формы. Располагаются в проекции суставов головок ребер под узлами и межузловыми ветвями грудного отдела пограничного симпатического ствола (рис. 5, 7). Подобное расположение характерно для большинства медиальных межреберных лимфатических узлов в исследуемые периоды плодного онтогенеза. На расстоянии 1,0–3,5 мм снаружи от пограничного симпатического ствола располагаются латеральные межреберные лимфатические узлы. Узлы располагаются небольшими группами, насчитывающими от 1 до 6 мелких узелков, однако в большинстве наблюдений латеральные межреберные узлы располагаются одиночно, длина узлов колеблется от 0,6–1,0 мм, а ширина – от 0,28–0,5 мм. Форма узлов в большинстве наблюдений овальная. Проекция латеральных межреберных лимфатических узлов соответствует зоне реберно-поперечных суставов, в области реберно-позвоночного желоба. Указанные лимфатические узлы лежат в межреберных промежутках (между верхним и нижним краем ребер), располагаются между ветвями пограничного симпатического ствола (белой и серой соединительными ветвями), межреберными нервами и межреберными сосудами (проходят по нижней поверхности узлов) в верхних участках исследуемого уровня, а в нижних отделах груди, с уровня Th_{IV}–Th_V, между ветвями большого и малого внутреннего нервов (рис. 3). Околопозвоночные лимфатические узлы грудной полости плода человека на 16–19 неделях плодного онтогенеза выражены незначительно по всему грудному отделу позвоночного столба. В более поздние сроки исследуемого периода околопозвоночные лимфатические узлы располагаются по передне-боковой полуокружности позвоночного столба. Мелкие лимфатические узлы располагаются небольшими скоплениями несколько вытянутой формы, размер которых не превышает 0,06–0,08 мм (рис. 5). Причем замечено преобладание лимфатических узлов в области левой полуокружности тел позвонков и более выраженное расположение уровня нижнего края Th_{IV}, что соответствует и подтверждает данные литературы [9].

Группа околопозвоночных лимфатических узлов в указанные возрастные периоды располагается кпереди от передней продольной связки, между ветвями переднего наружного позвоночного венозного сплетения, висцеральными ветвями пограничного симпатического ствола, ветвями большого и малого внутренностных нервов (рис. 4, 6, 8). Условно разделив тело грудного позвонка вертикальными и горизонтальными линиями с точкой пересечения в центре тела позвонка, полученные верхние квадранты соответствуют зоне положения межреберных лимфатических узлов, а нижние соответственно – околопозвоночным лимфатическим узлам грудной полости плода (рис. 2).



Рис. 1. Фото макропрепарата. Фрагмент горизонтального распила грудной клетки плода человека на уровне нижнего края Th_{III} – верхнего края Th_{IV}, вид снизу. Протокол № 117, 16 недель, пол – женский

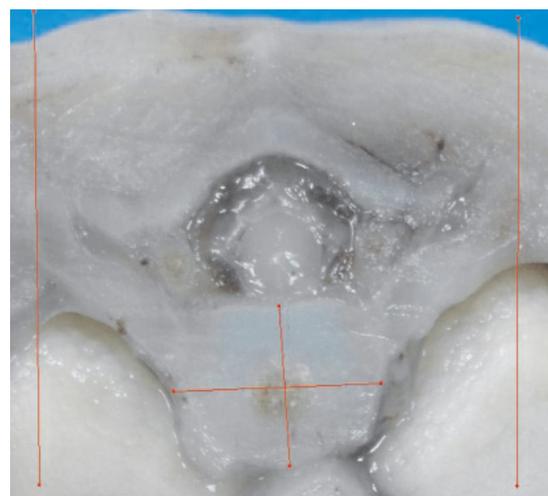


Рис. 2. Фото макропрепарата. Фрагмент горизонтального распила грудной клетки плода человека на уровне нижнего края Th_{II} – верхнего края Th_{III}, вид сверху. Протокол № 119, 16 недель, пол – женский

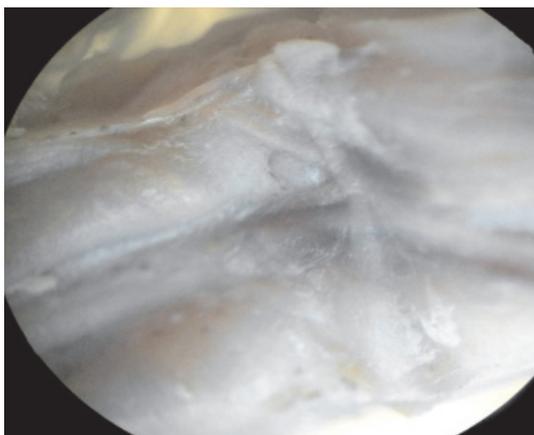


Рис. 3. Фото макропрепарата. Участок позвоночного столба на уровне Th_V-Th_{VI} вид сбоку. Протокол № 157, 21 неделя, пол – мужской



Рис. 4. Участок позвоночного столба на уровне Th_V-Th_{VI} вид спереди. Протокол № 157, 21 неделя, пол – мужской

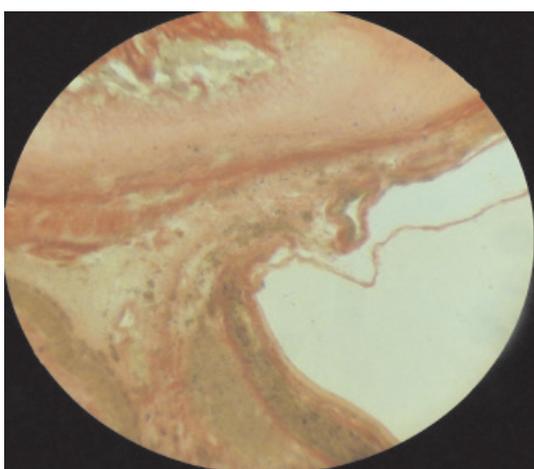


Рис. 5. Фото фрагмента гистотопограммы препарата под МБС-10. Горизонтальный распил торса плода человека на уровне верхнего края тела Th_{III} вид сверху. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение: ок.8, об.2. Протокол № 59, 21–22 недели, пол – женский

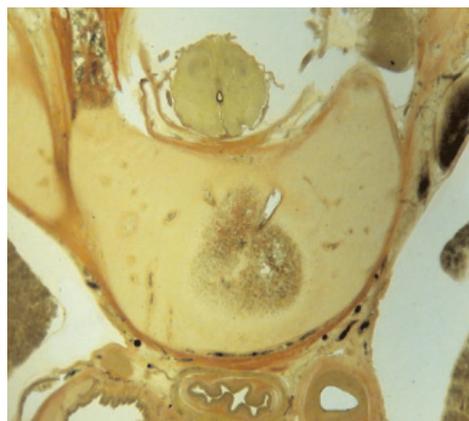


Рис. 6. Фото фрагмента гистотопограммы препарата под МБС-10. Горизонтальный распил торса плода человека на уровне нижнего края Th_{II}-верхнего края тела Th_{III} вид сверху. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение: ок.8, об.2. Протокол № 59, 21–22 недели, пол – женский

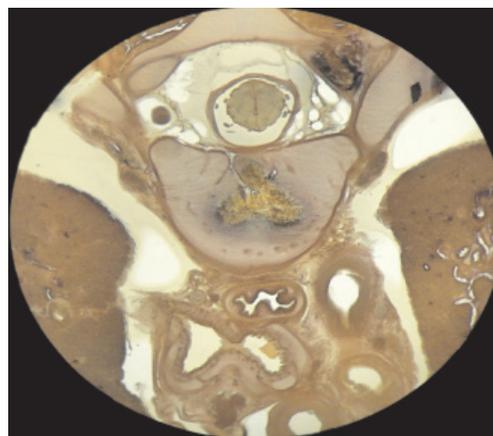


Рис. 7. Фото фрагмента гистотопограммы препарата под МБС-10. Горизонтальный распил торса плода человека на уровне тела Th_{IV} вид сверху. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение: ок.8, об.2. Протокол № 110, 16–17 недель, пол – женский

Выводы

1. Межреберные медиальные лимфатические узлы грудной полости на протяжении 16–22 недель плодного онтогенеза имеют характерное местоположение под узлами и межузловыми ветвями грудного отдела пограничного симпатического ствола.
2. Латеральные межреберные лимфатические узлы проецируются по линии реберно-поперечных суставов.
3. Латеральные межреберные лимфатические узлы лежат в межреберных промежутках, располагаясь между межреберных нервов и сосудов.
4. Околопозвоночные лимфатические узлы в начале периода наблюдений незначительно выражены в грудной полости плода.

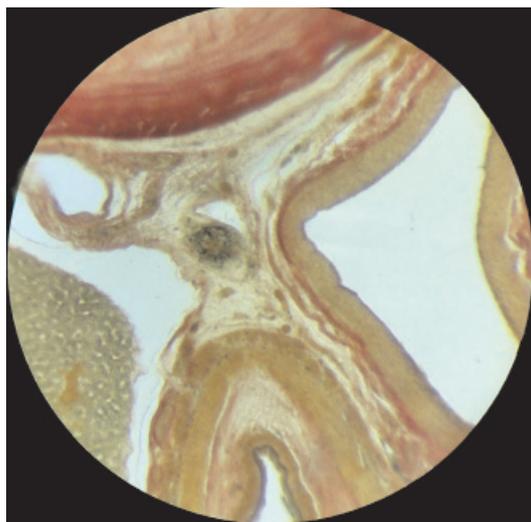


Рис. 8. Фото фрагмента гистотопограммы препарата под МБС-10. Горизонтальный рост тора плода человека на уровне нижнего края Th_v – верхнего края тела Th_{v+1} вид сверху. Передняя полуокружность тела позвонка, центральная часть. Окраска по Ван-Гизону. Увеличение: ок. 8., об. 7. Протокол № 1, 18–19 недель, пол – мужской

В поздние сроки периода наблюдений располагаются небольшими скоплениями среди анатомических образований по левой и правой полуокружностям тел грудных позвонков, практически на всем протяжении грудного отдела позвоночного столба, с выраженным преобладанием в нижних его участках.

Заклучение

Таким образом, при исследовании анатомического строения органов грудной полости плода следует руководствоваться сегментным подходом каждой зоны полости в зависимости от плоскости и уровня сканирования среза, что не приведет к недооценке различных ее структур. Возрастные и индивидуальные анатомические особенности, данные по голоскелетотопии и синтопии задних париетальных лимфатических узлов области груди, количественной морфометрии в раннем плодном периоде онтогенеза должны приниматься во внимание при УЗИ и МРТ-исследованиях плода, что является неперенным аспектом современного скринингового наблюдения.

Список литературы

1. Ахтемийчук Ю.Т. Лапароскоп для морфологических исследований плода человека / Ю.Т. Ахтемийчук, А.В. Цикало, П.М. Скорейко // Морфология. – 2006. – № 4. – С. 14.
2. Валькович, Э. И. Общая и медицинская эмбриология / Э.И. Валькович. – СПб.: ООО Изд-во «ФОЛИАНТ», 2003. – С. 225–230.
3. Ивановская Т.Е., Гусман Б.С. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка / Т.Е. Ивановская, Б.С. Гусман. – М.: Медицина, 1981. – Т.2. – 288 с., ил.
4. Краюшкин А.И. Функциональная анатомия лимфатических узлов в аспектах доказательной медицины. Избранные лекции ученых ВолГМУ с аспектами доказательной медицины / А.И. Краюшкин, М.Ю. Капитонова,

Л.И. Александрова / под ред. академика РАМН В.И. Петрова. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008. – С. 19–27.

5. Максименков А.Н. Хирургическая анатомия живота / А.Н. Максименков; под ред. чл.-кор. АМН СССР проф. А.Н. Максименкова. – Л.: Медицина, 1972. – 664 с.
6. Маргорин Е.М. Топографо-анатомические особенности новорожденного. – Л.: Медицина, 1977. – 280 с.
7. Международная анатомическая терминология / под ред. Л.Л. Колесникова. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
8. Петренко В.М. О природе выстилки синусов лимфатических узлов // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 7. – С. 102–104.
9. Петренко В.М. Эволюция и онтогенез лимфатической системы. – СПб.: ДЕАН, 2003. – 336 с.
10. Сапин М.Р., Борзак Э.И. Внеорганные пути транспорта лимфы. – М.: Медицина, 1982. – 264 с.
11. Становление топографии внутренних органов человека в раннем плодном периоде как отражение их структурных преобразований / Л.М. Железнов, Э.Н. Галеева, С.В. Лисицкая, Д.Н. Лященко, С.Н. Михайлов, Р.А. Попова, А.А. Тетерина, И.М. Яхина // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 76.
12. Топографическая анатомия внутренних органов в пренатальном онтогенезе / Л.М. Железнов // Морфологические ведомости. – 2009. – № 3. – С. 56–58.
13. Фетальная топографическая анатомия – прикладное и теоретическое значение / Л.М. Железнов, Э.Н. Галеева, С.В. Лисицкая, Д.Н. Лященко, С.Н. Михайлов, Р.А. Попова // Морфология. – 2006. – № 4, Т.129. – С. 151.
14. Kunieda M. Formation of lymph follicles and germinal centers in the somatic and mesenteric lymph nodes of growing mice during ontogenesis / M. Kunieda, M. Hiromato, K. Horie // Okajimas Folia Anat. Jpn. – 2002. – 79(2-3). – P. 63–74.
15. Marino S. The human immune response to Mycobacterium tuberculosis in lung and lymph node / S. Marino, D.E. Kirshner // Journal of Theoretical Biology. – 2004. – Vol. 227. – Iss. 4. – P. 463–486.
16. Romano T.A microscopic investigation of the lymphoid organs in the beluga, Delphinapterus leucas / T. Romano, S.Y. Felten, J.A. Olshowka // Journal of Morphology. – 1993. – 215. – P. 261–287.

References

1. Ahtemijchuk Ju.T., Cikalo A.V., Skorejko P.M., Morfologija, 2006, no. 4, pp. 14.
2. Valkovich Je., I. SPb., ООО «Izdatelstvo FOLIANT», 2003, pp. 225–230.
3. Ivanovskaja T.E., Gusman B.S., Moscow, Medicina, 1981. Vol. 2. 288 p., il.
4. Krajuшкин, А. И., Kapitonova M. Ju., Aleksandrova L.I. Pod red. akademika RAMN V. I. Petrova. Volgograd, Izd-vo VolGMU, 2008, pp. 19–27.
5. Maksimenkov A. N., pod redakciej chl.-kor. AMN SSSR prof. A. N. Maksimenkova. Leningrad, Medicina, 1972. 664 p.
6. Margorin E. M. Leningrad, Medicina, 1977. 280 p.
7. Kolesnikov L. L. Moscow, Medicina, 2003. 424 p.
8. Petrenko V.M., Fundamentalnye issledovanija, 2010, no. 7, pp. 102–104.
9. Petrenko V.M. SPb.: DEAN, 2003. 336 p.
10. Sapin M. R., Borzjak Je. I. Moscow, Medicina, 1982. 264 p.
11. Zheleznov L.M., Galeeva Je.N., Lisickaja S.V., Ljashhenko D.N., Mihajlov S.N., Popova R.A., Teterina A.A., Jahina I.M., Astrahanskij medicinskij zhurnal, 2007. Vol. 2, no. 2, p. 76.
12. Zheleznov L.M., Morfologicheskie vedomosti, 2009, no. 3, pp. 56–58.
13. Zheleznov L.M., Galeeva Je.N., Lisickaja S.V., Ljashhenko D.N., Mihajlov S.N., Popova R.A., Morfologija, 2006. Vol. 129, no. 4, p. 151.
14. Kunieda, M., Hiromato M., Horie K., Okajimas Folia Anat. Jpn. 2002. 79(2-3), pp. 63–74.
15. Marino, S., Kirshner D.E., Journal of Theoretical Biology, 2004. Vol. 227. Iss. 4, pp. 463–486.
16. Romano, T., Felten S.Y., Olshowka J.A, Journal of Morphology. 1993. Vol. 215, pp. 261–287.

Рецензенты:

Гелашвили П.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой морфологии и патологии, НОУ ВПО «Медицинский институт РЕАВИЗ», г. Самара;

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 09.10.2013.

УДК 616.454.10

ВЛИЯНИЕ АНТИТЕЛ К МИОКАРДУ НА ВЫРАЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ КОРОНАРОГЕННОЙ И НЕКОРОНАРОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

¹Гладышева Э.В., ¹Гришаев С.Л., ²Никифоров В.С., ³Солнцев В.Н.

¹ФГКВБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ,
Санкт-Петербург, e-mail: elvirazhikhareva@newmail.ru, grishaev_med@mail.ru;

²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: klinicheskaya.medicina@yandex.ru;

³ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»,
Санкт-Петербург, e-mail: vs5962@gmail.com

Имеющиеся в настоящее время доказательства предполагают важную роль ответа иммунной системы в прогрессировании клинических проявлений заболеваний сердца. У большинства пациентов с заболеваниями сердца нарушения гуморального иммунитета с образованием кардиодепрессорных аутоантител могут играть существенную роль в сердечной дисфункции и аритмогенном потенциале. Данные, что различные аутоантитела повышены у больных с сердечной недостаточностью разной этиологии, были получены из ряда исследований. Данное исследование оценивает влияние аутоантител к кардиомиозину на клинические проявления у больных коронарогенной и некоронарогенной патологией сердца. Было обследовано 77 больных хроническим миокардитом и ИБС с острым коронарным синдромом (ОКС БП ST) (возраст от 26 до 64 лет, мужчины и женщины). Основными методами обследования были клинический и биохимический анализы крови, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхокардиография. Для выявления аутоантител к кардиомиозину использовался иммуноферментный анализ в модификации ELISA. Данные аутоантитела коррелируют с миокардиальным воспалением, что приводит к прогрессированию хронической сердечной недостаточности. У больных с острым коронарным синдромом установлена значимая связь аутоантител с преимущественно аритмическими событиями.

Ключевые слова: аутоантитела, иммуноглобулины, кардиомиозин, болезни сердца

EFFECT OF CARDIAC ANTIBODY TO SEVERITY OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN CORONARY AND NON-CORONARY CARDIAC PATHOLOGY

¹Gladysheva E.V., ¹Grishaev S.L., ²Nikiforov V.S., ³Solncev V.N.

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint Petersburg,
e-mail: elvirazhikhareva@newmail.ru, grishaev_med@mail.ru;

²North-Western Medical State University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg,
e-mail: klinicheskaya.medicina@yandex.ru;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, e-mail: vs5962@gmail.com

Evidence that has been progressively gathered implicates an important role of the immune system in the course of heart failure. In the majority of heart disease patients, disturbances of humoral immunity with production of cardiodepressant antibodies may play a functional role in cardiac dysfunction and its arrhythmogenic potential. This has been derived mainly from researches that different autoantibodies are elevated in patients with heart failure of various etiologies. This study evaluates the influence of autoantibodies to the cardiac myosin on clinical manifestations at patients with coronary and non-coronary cardiac pathology. We examined 77 patients with chronic myocarditis and ischemic heart disease with acute coronary syndrome (from 26 till 64 years, male and female). The main examination methods were clinical and biochemical blood tests, ECG, ambulatory Holter ECG monitoring, echocardiography. Autoantibodies to the cardiac myosin were determined by ELISA. These autoantibodies correlate with myocardial inflammation that leads to chronic heart failure. The significant connection is established between autoantibodies with arrhythmic events in group of patients with acute coronary syndrome.

Keywords: autoantibodies, immunoglobulines, cardiac myosin, heart diseases

Заболевания сердца по этиологическим причинам разделяются на две большие группы – коронарогенные (ИБС) и некоронарогенные (миокардит, ревматизм, инфекционный эндокардит и др.).

Известно, что основными механизмами повреждения кардиомиоцитов являются ишемия, некроз, воспаление, дистрофия. В литературных источниках обсуждается вопрос, что механизмы повреждения способны развиваться параллельно в миокарде.

Одним из лабораторных показателей иммуновоспалительного синдрома является циркуляция аутоантител к кардиомиоцитам. Лабораторные методики в настоящее время могут выделять неселективные аутоантитела (т.е. антитела к миокарду) и селективные аутоантитела (к актину, миозину, адренорецепторам и пр.).

Иммунные механизмы повреждения играют важную роль в развитии некоронарогенного поражения сердца. При

ревмокардите выявляется корреляция между содержанием антител к поврежденной ткани сердца, степенью активности заболевания, характером его течения и выраженностью кардита [16]. В развитии инфекционного эндокардита также имеет место аутоиммунный механизм, что подтверждается выявлением у больных циркулирующих антикардиальных антител [5].

Роль антикардиальных антител неоднозначна. В ряде работ было показано, что циркуляция различных аутоантител к белкам кардиомиоцитов вызывает снижение систолической функции сердца или сопряжено с дилатацией его камер [7, 11, 13]. В последние годы появляется все больше работ, посвященных влиянию аутоантител к различным кардиальным антигенам (актину, миозину, тропонину I, β - и α -адренорецепторам, M2-мускариновым рецепторам) на проявления, особенности течения и степень тяжести хронической сердечной недостаточности независимо от ее этиологии [1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 18]. Однако окончательно эти вопросы не изучены.

Недостаточное количество данных об исследовании иммунного ответа при различной кардиальной патологии, а также о взаимосвязи аутоантител к белкам кардиомиоцитов со структурными и функциональными показателями сердечно-сосудистой системы, клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности и о возможности использования в диагностике данных лабораторных тестов послужило основанием для проведения этой работы.

Недостаточно изучена роль аутоиммунных реакций гуморального и клеточного типа в клиническом течении стабильной стенокардии, а также при ее переходе в нестабильное течение. Существуют различные точки зрения на иммунологические нарушения у больных с различными формами стенокардии [3].

Целью нашего исследования было выявление связей иммунологического воспалительного ответа у больных с коронарогенной и некоронарогенной патологией сердца с жалобами, клиническими проявлениями сердечной недостаточности и нарушениями ритма сердца.

Материалы и методы исследования

В состав первой группы было включено 52 больных хроническим миокардитом, из них 29 женщин и 23 мужчины, возраст обследованных от 26 до 61 года, средний – 43 года. Диагноз миокардита у пациентов данной группы устанавливался в два этапа. На первом этапе – в соответствии с диагностическими критериями миокардитов NYHA (1973 г.), которые включают в себя «большие» и «малые»

диагностические критерии неревматических миокардитов. Вторым этапом было установление окончательного диагноза. Наличие текущего миокардита обязательно подтверждалось после проведения дополнительного обследования при обнаружении: накопления аутолейкоцитов, предварительно меченных ^{99}Tc -гексаметилпропиленаминоксидом (ГМПАО) в миокарде, что является характерным признаком воспалительной инфильтрации; при изменении магнитно-резонансного сигнала в миокарде после его контрастирования препаратом «Магневист», что означает наличие в мышце сердца воспалительного отека [3].

Критериями невключения были острый и подострый миокардит, системные заболевания соединительной ткани, крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз, любая эндокринная патология, прием больными любых противовоспалительных препаратов.

В состав второй группы было включено 25 больных с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардии или острым инфарктом миокарда без подъема сегмента ST), из них 5 женщин и 20 мужчин, возраст обследованных от 44 до 64 лет, средний – 53 года.

Диагноз острого коронарного синдрома ставился на основании типичной для стенокардии клинической картины болевого синдрома, анамнеза, ЭКГ-динамики и данных исследования кардиоспецифичных ферментов. В группу включались пациенты, направленные скорой помощью с диагнозом ОКС с типичным ангинозным болевым синдромом, купируемым в течение не более 24 часов.

Из исследования исключались лица, у которых на ЭКГ отмечался подъем сегмента S-T или формировался патологический зубец Q, по данным лабораторных исследований отмечался положительный T-тропонин или повышение КФК-MB более 2 значений превышения от нормы. В дальнейшем через 24 часа был выставлен диагноз нестабильной стенокардии или non-Q инфаркт без подъема сегмента ST. В дальнейшем использовали регистрацию ЭКГ в динамике, холтеровское 24-часовое ЭКГ-мониторирование, нагрузочные тесты (тредмил-тест или велоэргометрия) и выявление дефектов перфузии миокарда при перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с технетрилом. После включения в исследования антиангинальная терапия стандартизировалась и включала: 57,9% больных группы ИБС получили блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, 22,4% – антагонисты рецепторов ангиотензина II, 71,3% – статины, 98,2% – гепарин, 67,2% – аспирин, 46,7% – пролонгированные нитраты, 17,3% – диуретики, 61,4% – β -адреноблокаторы, 12,2% – антагонисты кальциевых каналов недигидропиридинового ряда.

Каждому пациенту, включенному в исследование, проводилось обследование, включающее: сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, изучение иммунологических показателей (иммуноглобулинов классов А и G к кардиомиозину); для выявления специфических иммуноглобулинов классов А и G к кардиомиозину нами использовался иммуноферментный анализ в модификации ELISA (выполнялся на базе научно-производственной лаборатории «Хеликс», г.С-Петербург); оценка воспалительного синдрома (общеклиническое и биохимическое исследования крови, при которых учитывались уровень

лейкоцитоза, скорость оседания эритроцитов, концентрация фибриногена, С-реактивного белка и сиаловых кислот); стандартная электрокардиография; суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили на комплексе мониторов одно-, двух-, трехсуточного мониторирования ЭКГ, АД, «Союз-ДМС» (Россия); эхокардиографическое исследование в сочетании со сканированием в М-режиме проводилось на аппарате «Vivid 7» (США).

Результаты исследования и их обсуждение

1. Результаты обследования больных хроническим миокардитом.

Анализ распределений количественных показателей выявил, что показатель АТМ имеет только одну слабую связь с дискретным показателем «наличие жалоб на одышку»: при отсутствии жалоб ($n = 33$) среднее геометрическое значение АТМ равно 8,5 с 68% доверительным интервалом, ДИ (3,1; 23,5), при наличии ($n = 19$) – 3,9 с 68% ДИ (1,5; 9,9).

Показатель Ig А к кардиомиозину не имеет статистически значимых связей с качественными показателями. Результаты р-значения для критерия Фишера однофакторного дисперсионного анализа, с помощью которого были оценены величины ассоциации показателей иммунного воспаления со значимыми дискретными клиническими показателями, приведены ниже, в табл. 1.

Таблица 1

Результаты однофакторного дисперсионного анализа показателей иммунного воспаления с клиническими жалобами

Показатель	АТМ	IgG	IgA
Одышка	0,01	0,53	0,10
Слабость	0,47	0,02	0,33
Потливость	0,29	0,005	0,63
ФК ХСН	0,35	0,01	0,25

Показатель IgG к кардиомиозину имеет три значимые связи:

– с показателем «наличие жалоб на слабость»: при отсутствии жалоб ($n = 38$) среднее геометрическое значение IgG к кардиомиозину равно 0,20 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,12; 0,33), при наличии ($n = 14$) – 0,47 с 68% ДИ (0,20; 1,15);

– с показателем «наличие жалоб на потливость»: при отсутствии жалоб ($n = 22$) среднее геометрическое значение IgG к кардиомиозину равно 0,16 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,10; 0,26), при наличии ($n = 30$) – 0,25 с 68% ДИ (0,15; 0,41).

– с показателем «функциональный класс сердечной недостаточности» (ФК ХСН):

для ФК = 1 ($n = 40$) среднее геометрическое значение IgG к кардиомиозину равно 0,19 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,13; 0,30), для ФК = 2 ($n = 10$) – 0,30 с 68% ДИ (0,15; 0,57), для ФК = 3 ($n = 2$) – 0,33 с 68% ДИ (0,17; 0,42).

При изучении взаимосвязи уровня иммуноглобулинов А и G к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца с помощью дисперсионного анализа, выявлена достоверная связь с параметрами, характеризующими структурные изменения сердца (гипертрофию, дилатацию), нарушения его функции (сократимости, ритма и проводимости) у больных миокардитом. Диагностическая ценность иммуноглобулинов А и G в группах была различной. Значимой связи общих антител к миокарду с данными показателями не обнаружено.

При корреляционном анализе у исследуемых больных также выявлена значимая положительная связь ($p < 0,05$) концентрации IgG к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца и клиническими проявлениями ХСН – с массой миокарда левого желудочка ($r = 0,33$), индексом массы миокарда ($r = 0,27$), с наличием полной блокады ЛНПГ на ЭКГ ($r = 0,51$), с наличием отеков ($r = 0,28$), с расширением перкуторных границ сердца ($r = 0,27$), с индексом ШОКС ($r = 0,48$), функциональным классом ХСН (NYHA) ($r = 0,56$), и значимая отрицательная связь с результатом теста 6-минутной ходьбы ($r = -0,52$) и с фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,37$), результаты корреляционных взаимодействий представлены на рис. 1–3.

При корреляционном анализе также выявлена значимая связь ($p < 0,05$) концентрации Ig А к кардиомиозину с показателями, отражающими морфофункциональное состояние сердца – с систолическим размером ЛЖ ($r = 0,28$), с индексом массы миокарда левого желудочка ($r = 0,29$), диастолическим размером левого предсердия ($r = 0,29$) и отрицательную связь с продолжительностью интервала PQ на ЭКГ ($r = -0,28$), с результатом теста 6-минутной ходьбы ($r = -0,31$).

2. Результаты обследования больных ишемической болезнью сердца.

Следующей исследуемой группой были больные ИБС, которые состояли из пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с последующей стабилизацией на уровне стенокардии напряжения разных функциональных классов. Для сопоставления эффекта лечения в подгруппах пациентов были проведены их

повторные измерения после проведенной стандартизированной терапии, указанной в материалах и методах. Была проанализирована значимость изменения этих показателей в процессе лечения, а также статистические связи (корреляции) между уровнями показателей до лечения и их уровнями после лечения и величинами их изменений в процессе лечения.

Анализ распределений количественных показателей выявил, что показатель АТМ имеет три значимые связи:

- с дискретным показателем «перебои в работе сердца» при отсутствии жалоб в группе ОКС БПСТ ($n = 12$) с медианой АТМ, равной 1 с квартилями (1,0; 2,0), при наличии ($n = 13$) – 4 с квартилями (3,0; 4,0);

- с дискретным показателем «сердцебиения» при отсутствии жалоб в группе ОКС БПСТ ($n = 19$) с медианной АТМ равной 1 с квартилями (1,0; 2,0), при наличии ($n = 6$) – 3 с квартилями (2,0; 4,0);

- с дискретным показателем «головокружение» при отсутствии жалоб ($n = 10$) среднее геометрическое значение IgA к кардиомиозину равно 0,12 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,10; 0,15), при наличии ($n = 13$) – 0,32 с 68% ДИ (0,20; 0,41);

Показатель IgA к кардиомиозину в группе ОКС БПСТ имеет тоже три значимые связи:

- с показателем «перебои в работе сердца»: при отсутствии жалоб ($n = 12$) среднее геометрическое значение IgA к кардиомиозину равно 0,16 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,14; 0,19), при наличии ($n = 13$) – 0,46 с 68% ДИ (0,39; 0,41);

- с дискретным показателем «головокружение» при отсутствии жалоб ($n = 11$) среднее геометрическое значение IgA к кардиомиозину равно 0,13 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,11; 0,15), при наличии ($n = 14$) – 0,38 с 68% ДИ (0,22; 0,43);

- с показателем «сердцебиение»: при отсутствии жалоб ($n = 18$) среднее геометрическое значение IgA к кардиомиозину равно 0,14 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,13; 0,16), при наличии ($n = 7$) – 0,36 с 68% ДИ (0,21; 0,46).

Показатель IgG к кардиомиозину в группе ОКС имеет только одну статистически значимую связь с качественным показателем «перебои в работе сердца»: при отсутствии жалоб ($n = 22$) среднее геометрическое значение IgG к кардиомиозину равно 0,14 с 68% доверительным интервалом, ДИ (0,13; 0,20), при наличии ($n = 3$) – 0,46 с 68% ДИ (0,25; 0,53).

Анализ распределений количественных клинико-инструментальных показателей показал, что у более половины показате-

лей распределения оказались сильно асимметричными. Для этих показателей приведены медианы и квартили; для остальных показателей приведены средние и стандартные отклонения. Также в клетке приведены численности, если они отличаются от численности соответствующей группы. Одиночный ноль, «0» в клетке означает, что вариабельность отсутствует.

Таблица 2

Результаты однофакторного непараметрического дисперсионного анализа показателей иммунного воспаления с клиническими жалобами (критерий Манна–Уитни)
Группа ОКС БПСТ

Показатель	IgG	IgA	АТМ
Перебои	0,01	0,01	0,01
Сердцебиение	0,06	0,004	0,01
Головокружение	0,01	0,01	0,07

В табл. 4 приведены р-значения для оценки значимости изменений показателей в процессе лечения. Поскольку большинство распределений были далеки от нормального, были использованы два непараметрических критерия для связанных выборок, дополняющих друг друга – критерий знаков и критерий Вилкоксона.

Проведенный анализ показал, что в группе пациентов с ОКС БПСТ статистически значимый эффект лечения имеет место для уровня IgA к кардиомиозину, средней ЧСС днем, количества эпизодов тахикардии в сутки и количества желудочковой эктопической активности за сутки, то же справедливо (в меньшей степени) и для уровня IgG к кардиомиозину.

Поскольку в группе ОКС БПСТ имелись два обследования, до и после лечения, были вычислены корреляции между значениями показателей для первого обследования и их значениями для второго обследования и разностными величинами (характеризующими эффект лечения). После проведенного стандартизированного лечения в группе больных ОКС БПСТ значимо уменьшился уровень иммуноглобулинов G и A к кардиомиозину, общих антител к миокарду, индекс ШОКС, функциональный класс ХСН, средняя ЧСС днем, уменьшилась аритмическая активность (количество эпизодов тахикардии и в сутки, количество желудочковых экстрасистол в сутки; количество политопных желудочковых экстрасистол). При этом фракция выброса левого желудочка значимо не менялась. Результаты приведены в табл. 5.

Таблица 3

Результаты сравнения показателей в группе больных ОКС БП ST

Показатель	Первое обследование (n = 25)	Второе обследование (n = 25)	Эффект лечения (изменение показателя, x2-x1)
Ig G к кардиомиозину	0,21 ± 0,14	0,19 ± 0,11	-0,017 ± 0,038
Ig A к кардиомиозину	0,23 ± 0,16	0,21 ± 0,12	-0,021 ± 0,042
АТМ*	52,5; (3,8; 719,9)	33; (4,5; 246)	0,63; (0,24; 1,62)
Систолический размер ЛЖ	34 ± 4,1	34 ± 4,2	-0,01 ± 0,87
Диастолический размер ЛЖ	53 ± 4,2	53 ± 4,3	-0,01 ± 0,92
Толщина МЖП	12,1 ± 2,2	12,1 ± 2,0	0,02 ± 0,62
Толщина ЗСЛЖ	12,5 ± 2,2	12,5 ± 2,1	-0,02 ± 0,42
ФВ %	58 ± 9	58 ± 8	-0,08 ± 1,63
Индекс ШОКС	2,8 ± 1,2	2,4 ± 1,0	-0,32 ± 0,69
Тест 6-минутной ходьбы	458 ± 52	467 ± 43	10 ± 24
ФК СН	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,4	-0,16 ± 0,37
ЧСС днем	76 ± 8	71 ± 5	-8 ± 7
ЧСС ночью	60 ± 6	59 ± 5	-1 ± 5
Количество эпизодов тахикардии в сутки	27; (17; 41)	18; (11; 28)	-4; (-11; -2)
Количество эпизодов брадикардии в сутки	10; (3; 18)	9; (3; 15)	0; (-1; 0)
Количество наджелудочковых экстрасистол в сутки	7; (2; 18)	4; (1; 16)	0; (-11; 0)
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	11; (3; 29)	9; (1; 29)	0; (-2; 0)

Примечание. * – для показателя АТМ приведены среднее геометрическое и 68 % ДИ.

Таблица 4

Значимость изменений в процессе лечения, группа ОКС БП ST

Показатель	Критерий знаков	Критерий Вилкоксона
Ig G к кардиомиозину	< 0,001	< 0,001
Ig A к кардиомиозину	0,05	0,02
АТМ	0,07	0,04
ФВ %	1,00	1,00
Индекс ШОКС	0,07	0,04
Тест 6-минутной ходьбы	1,00	0,16
ФК ХСН	0,13	0,07
ЧСС днем (средняя)	0,001	0,001
ЧСС ночью (средняя)	0,05	0,05
Количество эпизодов тахикардии в сутки	0,01	< 0,01
Количество эпизодов брадикардии в сутки	0,11	0,14
Количество наджелудочковых экстрасистол в сутки	0,58	0,53
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	0,01	0,01
Количество политопных желудочковых экстрасистол	0,02	0,02

Диаграммы связей наиболее значимых клинических проявлений с показателями иммунологического ответа приведены на рисунках далее. В большей степени изменения в процессе лечения касаются желудочковой эктопической активности и аритмических событий.

Приведенная диаграмма (рис. 4) хорошо иллюстрирует, что у всех пациентов в результате лечения не увеличилось количество эпизодов тахикардии, а у 3-х пациентов с исходным количеством эпизодов более 100 в сутки произошло их заметное уменьшение.

Таблица 5

Эффект лечения в группе больных ОКС БП ST

Показатель	2-е обл.	Эффект
Ig G к кардиомиозину	0,98	-0,63
Ig A к кардиомиозину	0,97	-0,52
АТМ	0,94	-0,73
Индекс ШОКС	0,84	-0,60
Тест 6-минутной ходьбы	0,87	-0,48
ФК ХСН	0,68	-0,67
ЧСС днем (средняя)	0,53	-0,79
ЧСС ночью (средняя)	0,58	-0,43
Количество эпизодов тахикардии в сутки	0,86	-0,79
Количество эпизодов брадикардии в сутки	0,98	-0,49
Количество наджелудочковых экстрасистол в сутки	0,90	-0,51
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	0,93	-0,64
Количество политопных желудочковых экстрасистол	0,84	-0,76
Паузы ЧСС	0,86	-0,15
Эпизоды фибрилляции предсердий	0,96	-0,21
Желудочковая тахикардия	0,94	-0,47

Примечание. Коэффициенты корреляции Пирсона между результатами первого и второго обследований (2-й столбец) и между результатами первого обследования и величиной изменения показателей между обследованиями (3-й столбец).

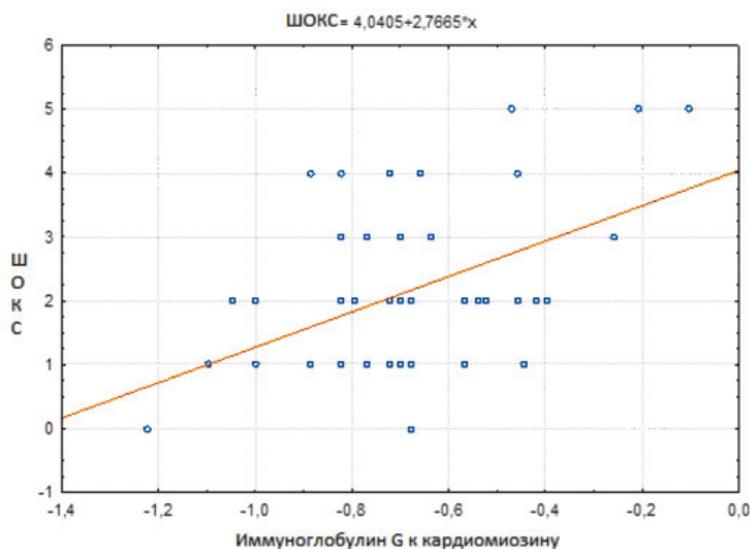


Рис. 1. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром IgG к кардиомиозину и шкалой оценки клинического состояния у больных миокардитом

В табл. 6 приведены коэффициенты корреляции Спирмена между изменениями уровней показателей антител к миокарду и изменениями клинико-инструментальных показателей.

Результаты вычислений показали, что статистически значимые коэффициенты корреляции выявлены:

а) между изменением АТМ и исходным уровнем КАГ, изменениями индекса

ШОКС, ФК ХСН, количества эпизодов тахикардии в сутки и количества желудочковых экстрасистол в сутки;

б) между изменением IgA и начальными уровнями фибриногена и СРБ, изменениями индекса ШОКС и количества желудочковых экстрасистол в сутки;

в) между изменением IgG и изменениями индекса ШОКС, теста 6-минутной ходьбы и ФК ХСН.

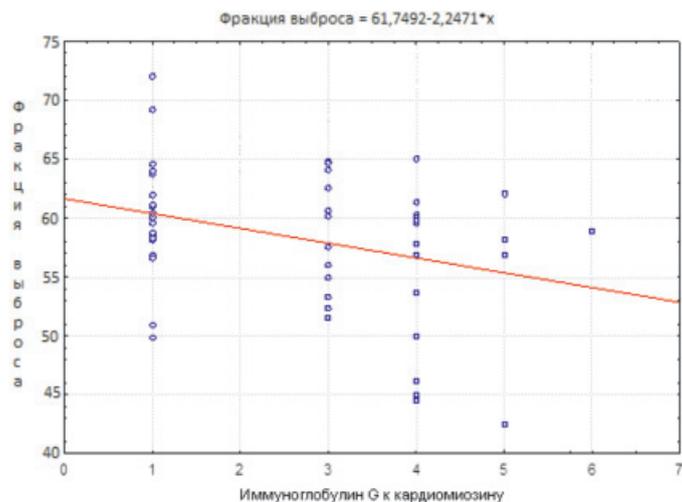


Рис. 2. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром IgG к кардиомиозину и фракцией выброса левого желудочка

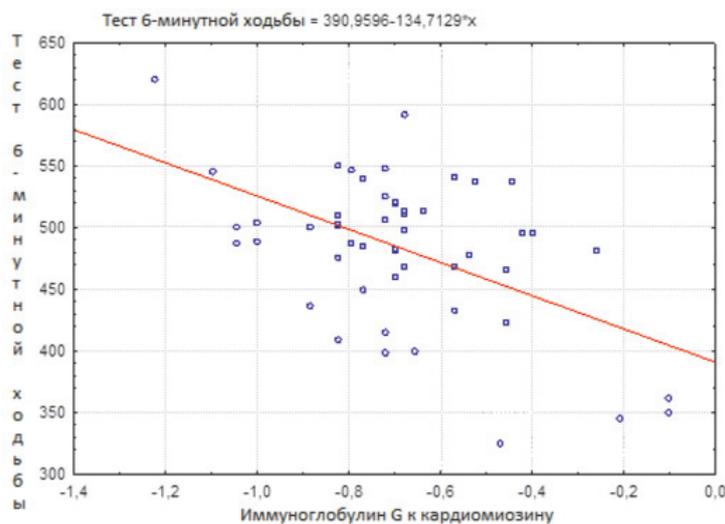


Рис. 3. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром IgG к кардиомиозину и тестом 6-минутной ходьбы у больных миокардитом

Таблица 6

Результаты сравнения изменений показателей в группе ОКС БП ST в процессе лечения

Показатель	IgG	IgA	ATM
КАГ	0,24	0,21	0,29
Фибриноген	0,32	0,63	0,36
СРБ	0,44	0,64	0,35
Индекс ШОКС	0,48	0,53	0,73
Тест 6-минутной ходьбы	-0,51	-0,17	-0,27
ФК ХСН	0,57	0,41	0,60
Количество эпизодов тахикардии в сутки	0,45	0,36	0,59
Количество желудочковых экстрасистол в сутки	0,25	0,48	0,51
Количество политопных желудочковых экстрасистол	0,12	0,09	0,13

Примечание. Коэффициенты корреляции Спирмена между изменениями показателей в процессе лечения. Жирным шрифтом выделены показатели, для которых $p < 0,02$.

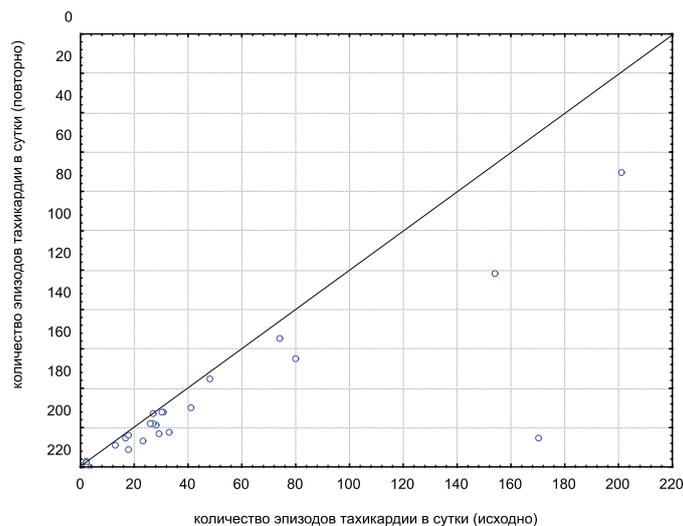


Рис. 4. Диаграмма корреляционной взаимосвязи эпизодов неустойчивой тахикардии у больных с ОКС БП ST

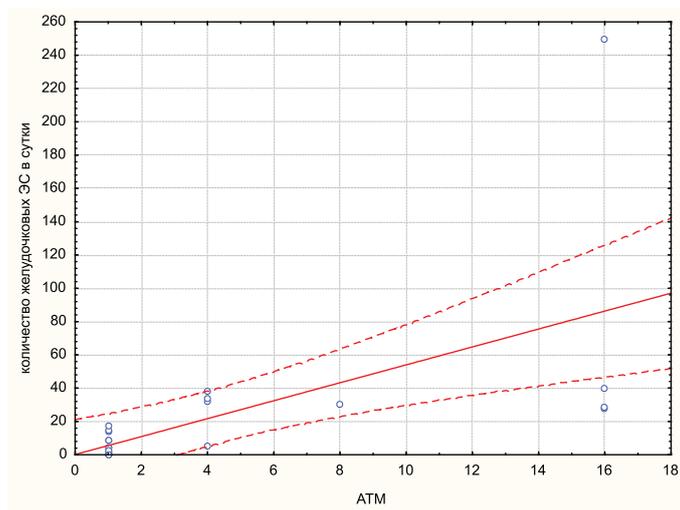


Рис. 5. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром антител к миокарду и количеством желудочковых экстрасистол у больных с ОКС БП ST

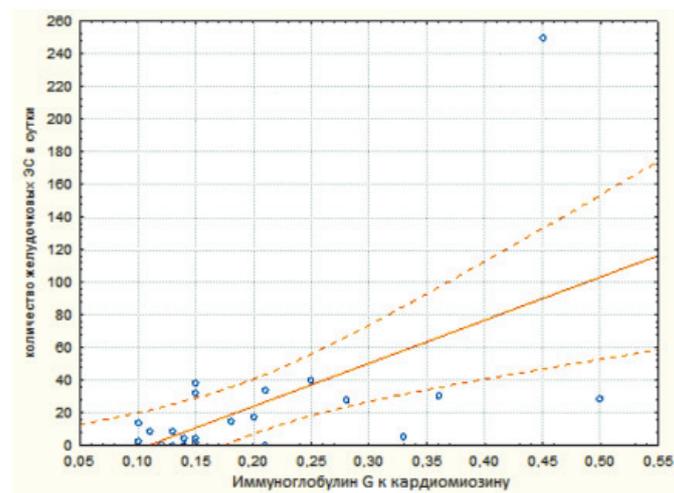


Рис. 6. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром IgG к кардиолипину и количеством желудочковых экстрасистол у больных с ОКС БП ST

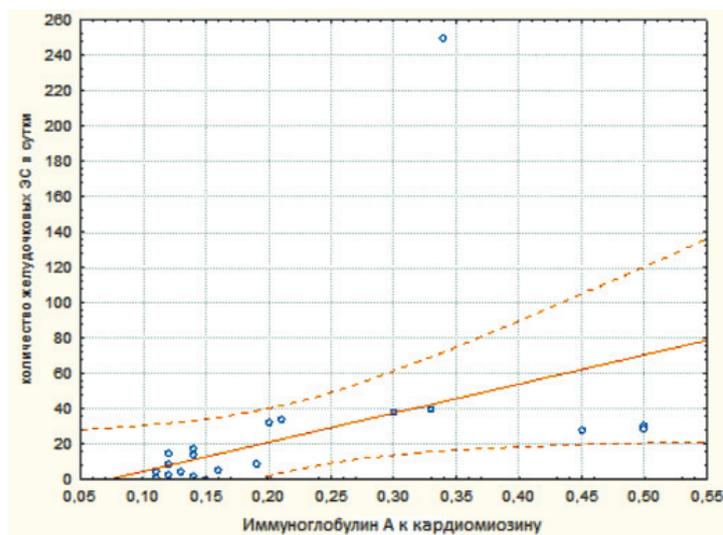


Рис. 7. Диаграмма корреляционной взаимосвязи между титром Ig A к кардиомиозину и количеством желудочковых extrasystoles у больных с ОКС БП ST

Выводы

1. Антитела к миокарду и иммуноглобулины классов А и G к кардиомиозину у больных хроническим миокардитом и ишемической болезнью сердца выявляются достоверно чаще по сравнению со здоровой группой контроля. Так, у больных миокардитом частота встречаемости антител к миокарду и Ig A и G к кардиомиозину составляла 36,6; 39,2 и 23,5% соответственно. У больных ОКС без подъема сегмента ST антитела к миокарду и Ig A и G к кардиомиозину встречаются с частотой 20,1; 20,1 и 16,2% соответственно

2. У больных хроническим миокардитом выявлены значимые корреляционные связи между увеличением концентрации в крови антител к миокарду, Ig A, Ig G к кардиомиозину и выраженностью клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (снижением сократительной функции сердца, снижением результатов теста 6-минутной ходьбы). У больных ОКС без подъема сегмента ST установлены значимые корреляционные связи с желудочковой эктопической активностью.

3. В группе больных с хроническим миокардитом увеличенные показатели иммунного воспаления в большей степени ассоциированы с проявлениями неспецифического воспалительного процесса (фибриноген, $r = 0,64$, $p < 0,05$; СРБ, $r = 0,66$, $p < 0,05$), снижением фракции выброса левого желудочка $r = -0,37$, $p < 0,05$, индексом шкалы оценки клинического состояния при ХСН ($r = 0,48$, $p < 0,05$) и функциональным классом сердечной недостаточности ($r = 0,56$, $p < 0,05$). В группе больных ИБС

увеличенные показатели иммунного воспаления ассоциированы с нестабильностью коронарного кровотока и нарушениями ритма сердца (увеличением частоты жалоб на «перебои» – $p < 0,01$, «сердцебиение» – $p < 0,01$; наличием синусовой тахикардии на ЭКГ, $p < 0,01$; выявлением желудочковой extrasystoles, $p < 0,02$ и неустойчивой желудочковой тахикардии, $p < 0,02$ по данным холтеровского мониторирования ЭКГ).

Список литературы

1. Бадочкин, В.В. Клиническая оценка кардиальных антител при ревмокардитах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1971 – 16 с.
2. Карпов, Р.С. Клинико-иммунологическая диагностика рецидивирующего ревмокардита: монография / Р.С. Карпов; под ред. Д.Д. Яблоков; Томский медицинский институт (Томск), НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН (Томск). – Томск: Изд-во Томского университета, 1979. – 219 с.
3. Кольцов А.В. Сердечная недостаточность и состояние миокарда у больных ревматоидным артритом на фоне антициклокиновой терапии моноклональными антителами к ФНО- α : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 25 с.
4. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (3-й пересмотр). – М., 2010. – 112 с.
5. Шевченко, Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита. – СПб.: Наука, 1995. – 230 с.
6. Aso S. et al. Anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure S. Aso, Y. Yazaki, H. Kasai [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol.131. № 2. – P. 240–245.
7. Baba A. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoabsorption in patients with severe heart failure / A. Baba, M. Akaishi, M. Shimada [et al.] // Circ. J. – 2010. – Vol.74. Issue 7. – P. 1372–1378.
8. Düngen H.D. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients with congestive heart failure / H.-D. Düngen, M. Platzek, J. Vollert et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. Issue 7. – P. 668–675.
9. Eriksson S. Autoantibodies against cardiac troponins / S. Eriksson, J. Hellman, K. Pettersson // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 98–100.
10. Fildes J.E. The Immune System and Chronic Heart Failure. Is the Heart in Control? / J.E. Fildes, S.M. Shaw,

N. Yonan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 1013–1020.

11. George J. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure / J. George, D. Wexler, A. Roth [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. – 2006. – Vol. 8 (1). – P. 58–62.

12. Goser S. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium / Goser S., M. Andrassy, S.J. Buss [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1693–1702.

13. Jahns R. Direct evidence for a β 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy / R. Jahns V. Boivin, T. Krapf [et al.] // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113. – P. 1419–1429.

14. Lachtermacher S. Cardiac gene expression and systemic cytokine profile are complementary in a murine model of post-ischemic heart failure / S. Lachtermacher, B.L.B. Esporcatte, F. Montalvão [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2010. – Vol. 43(4). – P. 377–389.

15. Li Y.Y. Circulating autoantibodies against beta-adrenergic receptors in patients with heart diseases // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 1992. – Vol. 72(10). – P. 584–586.

16. Noble O. F. Autoimmune heart disease // Circulation. – 1971. – Vol. 44. – P. 159–162.

17. O'Rourke R.A. Report of the joint international society and federation of cardiology world Health Organisation task force on recommendations for standartization of measurements from M-mode echokardiograms / R.A. O'Rourke, P. Hanrath, W.N. Henry [et al.] // Circulation. – 1984. – Vol. 69, № 4. – P. 854A–857A.

18. Pummerer C. Identification of cardiac myosin peptides capable of inducing autoimmune myocarditis in BALB/c mice / C. Pummerer, K. Luze, G. Grassl [et al.] // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 97. – P. 2057–2062.

19. Wallukat G. Agonist-like beta-adrenoceptor antibodies in heart failure / G. Wallukat, J. Müller, S. Podlowski [et al.] // Am. J. of Cardiology. – 1999. – Vol. 83. Issue 12. – P. 75–79.

20. Warraich R.S. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates / R.S. Warraich, M. Noutsias, I. Kazak [et al.] // Am. Heart J. – 2002. – Vol. 143, № 6. – P. 1076–1084.

21. Wenzel K. α 1A-Adrenergic Receptor-Directed Autoimmunity Induces Left Ventricular Damage and Diastolic Dysfunction in Rats / K. Wenzel, G. Wallukat, F. Qadri [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5(2). – e9409. – doi: 10.1371/journal.pone.0009409.

22. Zhang L. Autoantibodies against the myocardium beta 1-adrenergic and M2-muscarinic receptors in patients with heart failure / L. Zhang, D. Hu, X. Shi [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. – 2001. – Vol. 40(7). – P. 445–44.

References

1. Badokin, V.V. Klinicheskaia ocenka kardial'nyh antitel pri revmokatitah. Avtoref. dis. kand. med.nauk. M., 1971. 16 p.

2. Karpov R.S. Kliniko-immunologicheskaja diagnostika recidivirujushhego revmokatita: monografija / R.S. Karpov; red. D.D. Jablokov; Tomskij medicinskij institut (Tomsk), NII kardiologii TNC SO RAMN (Tomsk). Tomsk: Izdatel'stvo Tomskogo universiteta, 1979. 219 p.

3. Kol'cov A.V. Serdechnaja nedostatochnost' i sostojanie miokarda u bol'nyh revmatoidnym artritom na fone anticitokinovoj terapii monoklonal'nymi antitelami k FNO- α : Avtoref. dis. kand. med. nauk, SPb., 2011. 25 p.

4. Nacional'nye rekomendacii VNOK i OSSN po diagnostike i lecheniju HSN (3-j peresmotr). Moskva, 2010. 112 p.

5. Shevchenko Ju.L. Hirurgicheskoe lechenie infekcionnogo jendokatita / Ju.L. Shevchenko. SPb.: Nauka, 1995. 230 p.

6. Aso S. et al. Anti-beta 1-adrenoreceptor autoantibodies and myocardial sympathetic nerve activity in chronic heart failure S. Aso, Y. Yazaki, H. Kasai [et al.] // Int. J. Cardiol. 2009. Vol.131. no. 2. pp. 240–245.

7. Baba A. Complete elimination of cardiodepressant IgG3 autoantibodies by immunoadsorption in patients with severe heart failure / A. Baba, M. Akaishi, M. Shimada [et al.] // Circ. J. 2010. Vol.74. Issue 7. pp. 1372–1378.

8. Dungen H.D. Autoantibodies against cardiac troponin I in patients with congestive heart failure / H.-D. Dungen, M. Platzeck, J. Vollert et al. // Eur. J. Heart Fail. 2010. Vol. 12. Issue 7. pp. 668–675.

9. Eriksson S. Autoantibodies against cardiac troponins / S. Eriksson, J. Hellman, K. Pettersson // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. pp. 98–100.

10. Fildes J.E. The Immune System and Chronic Heart Failure. Is the Heart in Control? / J.E. Fildes, S.M. Shaw, N. Yonan [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. 2009. Vol. 53. pp. 1013–1020.

11. George J. Usefulness of anti-oxidized LDL antibody determination for assessment of clinical control in patients with heart failure / J. George, D. Wexler, A. Roth [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. 2006. Vol. 8 (1). pp. 58–62.

12. Goser S. Cardiac troponin I but not cardiac troponin T induces severe autoimmune inflammation in the myocardium / Goser S., M. Andrassy, S.J. Buss [et al.] // Circulation. 2006. Vol. 114. P. 1693–1702.

13. Jahns R. Direct evidence for a β 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy / R. Jahns V. Boivin, T. Krapf [et al.] // J. Clin. Invest. 2004. Vol. 113. P. 1419–1429.

14. Lachtermacher S. Cardiac gene expression and systemic cytokine profile are complementary in a murine model of post-ischemic heart failure / S. Lachtermacher, B.L.B. Esporcatte, F. Montalvão [et al.] // Braz. J. Med. Biol. Res. 2010. Vol. 43(4). pp. 377–389.

15. Li Y.Y. Circulating autoantibodies against beta-adrenergic receptors in patients with heart diseases / Y.Y. Li // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 1992. Vol. 72(10). pp. 584–586.

16. Noble O.F. Autoimmune heart disease / O. F. Noble // Circulation. 1971. Vol. 44. pp. 159–162.

17. O'Rourke R.A. Report of the joint international society and federation of cardiology world Health Organisation task force on recommendations for standartization of measurements from M-mode echokardiograms / R.A. O'Rourke, P. Hanrath, W.N. Henry [et al.] // Circulation. 1984. Vol. 69, no. 4. pp. 854A–857A.

18. Pummerer C. Identification of cardiac myosin peptides capable of inducing autoimmune myocarditis in BALB/c mice / C. Pummerer, K. Luze, G. Grassl [et al.] // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 97. pp. 2057–2062.

19. Wallukat G. Agonist-like beta-adrenoceptor antibodies in heart failure / G. Wallukat, J. Müller, S. Podlowski [et al.] // Am. J. of Cardiology. 1999. Vol. 83. Issue 12. pp. 75–79.

20. Warraich R.S. Immunoglobulin G3 cardiac myosin autoantibodies correlate with left ventricular dysfunction in patients with dilated cardiomyopathy: immunoglobulin G3 and clinical correlates / R.S. Warraich, M. Noutsias, I. Kazak [et al.] // Am. Heart J. 2002. Vol. 143. no. 6. pp. 1076–1084.

21. Wenzel, K. α 1A-Adrenergic Receptor-Directed Autoimmunity Induces Left Ventricular Damage and Diastolic Dysfunction in Rats / K. Wenzel, G. Wallukat, F. Qadri [et al.] // PLoS One. 2010. Vol. 5(2). e9409. doi: 10.1371/journal.pone.0009409.

22. Zhang, L. Autoantibodies against the myocardium beta 1-adrenergic and M2-muscarinic receptors in patients with heart failure / L. Zhang, D. Hu, X. Shi [et al.] // Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2001. Vol. 40(7). pp. 445–44.

Рецензенты:

Куликов А.Н., д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, главный специалист по функциональной диагностике, ФГКВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург;

Бернштейн Л.Л., д.м.н., профессор кафедры кардиологии им. М.С. Кушаковского, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

УДК 612.662(571.56)

ЭТНО-КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТАНОВЛЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ДЕВОЧЕК ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГИОНА РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

Гурьева А.Б., Алексеева В.А.

ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», Якутск,
e-mail: guryevaab@mail.ru

Целью исследования явилось установление этнических, возрастных особенностей телосложения, этно-конституциональных особенностей становления менструальной функции девочек и девушек Республики Саха (Якутия). Проведено антропометрическое обследование 375 девочек и девушек, родившихся и постоянно проживающих в центральном регионе Якутии. Определение типов телосложения проводилось по методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989), стадии развития вторичных половых признаков – по методу Л.Г. Тумилович с соавт. (1975). Выявлено, что девочки и девушки препубертатного, пубертатного и юношеского возраста, проживающие в Центральной Якутии, имеют этнические и возрастные особенности телосложения. В группе якуток достоверно чаще выявляются лица с микромезосомным типом, в группе европейцев – мезосомным типом телосложения. Выявлены возрастные различия в распределении соматотипов, этнические и конституциональные особенности становления менструальной функции девочек РС(Я), что необходимо учитывать при оценке полового созревания.

Ключевые слова: антропометрия, тип телосложения, менструальная функция, Республика Саха (Якутия)

ETHNIC AND CONSTITUTIONAL FEATURES OF FORMATION OF MENSTRUAL FUNCTION OF GIRLS IN THE CENTRAL REGION OF THE REPUBLIC OF SAKHA (YAKUTIA)

Guryeva A.B., Alekseeva V.A.

Medical institute of North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov,
Yakutsk, e-mail: guryevaab@mail.ru

The aim of this study was to establish the ethnic, age features of constitution, ethnic and constitutional features of formation of menstruation of girls in the Republic of Sakha (Yakutia). The anthropometric survey of 375 girls has been carried out. All girls have been born and permanently lived in the central region of the Republic of Sakha (Yakutia). Detection of somatotypes was conducted by the R.N. Dorohov, B.G. Petruhina (1989), the stage of developmental stage of secondary sexual characteristics by the method L.G. Tumilovich et al. (1975). It was revealed, that girls of prepubescent, pubertal and adolescence age, living in Central Yakutia have ethnic and age-specific body types. In the group of yakut girls reliably more often identified mikromezosom somatotype, in the group of Caucasians – mezosom somatotype. The age differences in the distribution of somatotype, ethnic and constitutional peculiarities of menstruation of girls in the Republic of Sakha (Yakutia) should be considered in assessing puberty.

Keywords: anthropometry, somatotype, menstrual function, the Republic of Sakha (Yakutia)

Жизнедеятельность человека в суровых климато-географических условиях Севера обеспечивается определенным комплексом морфофункциональных характеристик организма, социальных условий проживания. Приоритетное место в исследовании морфофункциональных характеристик занимает изучение состояния здоровья женского населения, поскольку данный контингент определяет уровень и тенденции рождаемости, здоровье будущих поколений [9]. Особого внимания заслуживает исследование характеристик девочек и девушек-подростков, т.к. репродуктивное здоровье женщины во многом определяется ее гармоничным развитием в детском и подростковом возрасте [5]. В литературе имеются сведения о становлении полового развития девочек, девушек в различных климатогеографических зонах, этнических, социальных группах [3, 6, 7, 11, 12], рассматрива-

ются факторы, влияющие на становление репродуктивной системы [10]. Несмотря на актуальность указанных вопросов, анализ литературы показал, что изучение полового созревания девочек Якутии в чувствительные периоды онтогенеза в зависимости от конституциональных особенностей организма не проводилось. В связи с этим детальное, дифференцированное исследование соматического, репродуктивного здоровья, сроков полового созревания девочек-подростков Якутии является актуальным.

Цель исследования – установить этнические, возрастные особенности телосложения, этно-конституциональные особенности становления менструальной функции девочек и девушек Якутии.

Материалы и методы исследования

Нами проведено антропометрическое обследование 375 девочек и девушек, проживающих в центральном регионе Республики Саха (Якутия).

В соответствии с возрастной периодизацией онтогенеза человека, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АН СССР (1965), обследованные относились к трем возрастным группам: препубертатному ($n = 96$), пубертатному ($n = 204$) и юношескому ($n = 75$). Все обследованные родились и постоянно проживали на территории центрального региона Якутии (Усть-Алданский, Мегино-Кангаласский районы и г. Якутск). Этническая принадлежность устанавливалась на основании опроса, исключалась метисация во 2 и 3 поколениях. По этнической принадлежности якуток – 221, европеоидов (русские, украинки) – 154.

Антропометрические измерения проводились по методике В.В. Бунака (1941) [1], принятой в НИИ Антропологии МГУ (1981) с учетом требований соматотипирования по методу Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989) [4] в соответствии с требованиями к проведению антропометрических исследований с соблюдением принципов добровольности, прав и свобод личности. Конституциональную диагностику проводили по методике Р.Н. Дорохова, В.Г. Петрухина (1989), в основу которой положен анализ трехуровневого варьирования ортогональных соматических показателей. Соматотипирование включало вычисление трех уровней варьирования телосложения: габаритного, компонентного и пропорционального. Стадии развития вторичных половых признаков у девушек определяли по методу Л.Г. Тумилович с соавт. (1975) [13].

Полученный материал обрабатывался методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ SPSS 17,0. Определялись характер распределения каждого признака с последующим расчетом величины M и ее ошибки m , среднего квадратичного отклонения δ , коэффициента вариации признака V . Для оценки нормальности распределения данных использовался критерий Колмогорова–Смирнова. В работе использовались методы параметрической и непараметрической статистики. Оценка групповых различий проводилась по t -критерию Стьюдента и U -критерию Манна–Уитни [2]. Достоверным считали различие 2,5 между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что по габаритному уровню варьирования в группе якуток достоверно ($P < 0,001$) чаще выявляются лица с микромезосомным (МиМеС) типом телосложения (30,4%), а в группе европеоидов – с мезосомным (МеС) типом телосложения (38,3%). Среди обследованных девочек лиц с крайними вариантами развития (наносомным и мегалосомным типами телосложения) в обеих этнических группах не выявлено.

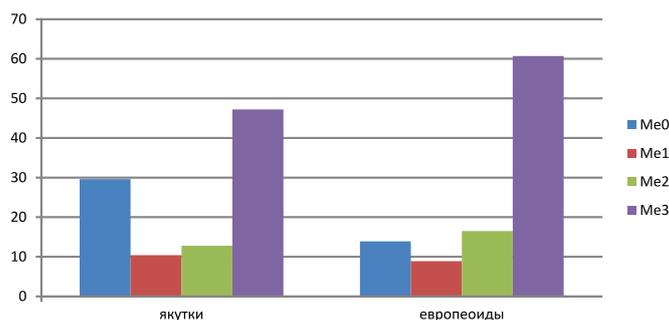
Анализ распределения типов телосложения в зависимости от возраста показал, что в группе якуток препубертатного возраста достоверно чаще ($P < 0,001$) выявляется мезосомный (МеС) тип – 31,6%,

у девушек пубертатного возраста – микромезосомный тип (МиМеС) – 31,2%, в юношеском возрасте доминирующим является микросомный (МиС) тип, который зарегистрирован в 43,6%. Следует отметить, что доля лиц с МиС типом с увеличением возраста имеет тенденцию к увеличению, а доля лиц с МиМеС типом практически не изменяется. Макросомный (МаС) тип встречается в пубертатном возрасте в 11,2% случаев, препубертатном – в 8,8%, в юношеском – лишь в 2,5% случаев. В группе европеоидов преобладающим ($P < 0,001$) во всех обследованных возрастных группах является мезосомный (МеС) тип конституции (43,9; 39,3; 30,5% соответственно).

Известно, что становление менструальной функции является интегрированным показателем репродуктивной системы девочек [8]. Исследователями установлена зависимость наступления менархе от типа конституции [5], индекса массы тела [7], что необходимо учитывать при оценке полового созревания девочки. В нашем исследовании при оценке становления менструальной функции в зависимости от возраста, этноса и конституции в условиях РС(Я) выявлены следующие особенности. В препубертатном возрасте у большинства обследованных (84 девочек) отсутствует менструальная функция (Ме0), Ме1 регистрируется у 6 девочек, Ме2 – у 3 девочек. Лица с Ме1 и Ме2 выявлены как в европеоидной группе, так и в группе якуток и принадлежали к основным МиС и МеС, переходному МиМеС соматотипам.

Анализ показателей девушек пубертатного возраста (12–15 лет) показал, что у достоверного ($P < 0,001$) большинства девушек обеих этнических групп регистрировался Ме3 (рисунок). Установлено, что в группе якуток у 29,6% девушек отсутствовала менструальная функция, в то время как в группе европеоидов доля девушек с Ме0 составляла лишь 13,9. Анализ конституциональной принадлежности обследованных выявил, что среди девушек с установившейся менструальной функцией в пубертатном возрасте в группе европеоидов достоверно чаще ($P < 0,01$) регистрируется МеС тип телосложения (54,2% случаев), а в группе якуток – МиМеС тип телосложения (45,8%).

В юношеском возрасте (16–17-летние школьницы, средний возраст $16,85 \pm 0,05$ лет) у 91,5% обследованных девушек европеоидной группы и 88% якуток регистрировалась установившаяся менструальная функция (Ме3). Остальные девушки имели степень развития Ме2.



Распределение (%) якуток и европеоидов пубертатного возраста по степени менархе

Заключение

Таким образом, нами выявлено, что девочки и девушки препубертатного, пубертатного и юношеского возраста, проживающие в Центральной Якутии, имеют этнические и возрастные особенности телосложения. Антропометрическое обследование с последующим соматотипированием выявило характер распределения соматотипов. По ГУВ признаков в группе якуток достоверно чаще выявляются лица с МиМеС типом, в группе европеоидов – МеС типом телосложения. Выявлены возрастные различия в распределении соматотипов, этнические и конституциональные особенности становления менструальной функции девочек РС(Я), что необходимо учитывать при оценке полового созревания.

Работа выполнена в рамках проекта «Изменчивость физического статуса населения различных регионов умеренных широт Евразии с учетом вектора времени» при поддержке Гранта РФФИ 2012-2014 гг. № 12-04-93106-НЦНИЛ_a.

Список литературы

1. Бунак В.В. Антропометрия. – М.: ГУПН РСФСР, 1941. – 364 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
3. Година Е.З., Задорожная Л.В. Размеры тела человека и социальный статус // Социология. – 2010. – № 2. – С. 94–110.
4. Дорохов Р.Н., Петрухин В.Г. Методика соматотипирования детей и подростков // Медико-педагогические аспекты подготовки юных спортсменов. – Смоленск, 1989. – С. 4–14.
5. Захарова Т.Г., Николаев В.Г., Искра И.П. Конституциональные особенности полового созревания у девушек-подростков // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т.68, № 2. – С. 54–57.
6. Крукович Е.В., Лучанинова В.Н., Нагирная Л.Н. Особенности полового развития подростков Приморского края // Дальневосточный медицинский журнал. – 2007. – № 9. – С. 24–28.
7. Курбатова А.В. Этнические и конституциональные особенности полового развития девочек-подростков и девушек Таймыра: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 2011. – 27 с.
8. Лебедева Т.Б., Баранов А.Н. Тенденции физического и полового развития девочек и девушек на Северо-западе России // Экология человека. – 2007. – № 9. – С. 24–28.
9. Петрова П.Г. Эколого-физиологические аспекты адаптации человека к условиям Севера. – Якутск: Дани АлмаС, 2011. – 272 с.
10. Пешкова И.А. Факторы, влияющие на репродуктивное здоровье детей // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 6. – С. 89–91.
11. Рыбалко Н.М. Сравнительный анализ физического развития и становления менструальной функции у девушек различных этнических групп // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2009. – № 6. – С. 503–505.

12. Соловьева М.И. Особенности физического развития девочек и девочек-подростков в условиях Якутии: дис. ...канд. мед. наук. – Хабаровск, 2003. – 165 с.

13. Тумилович Л.Г., Сальникова Г.П., Дзюба Г.И. Оценка степени полового развития девочек // Акушерство и гинекология. – 1975. – № 3. – С. 54.

References

1. Bunak V.V. *Antropometrija* [Anthropometry]. Moscow, GUPN RSFSR, 1941, 364 p.
2. Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika* [Medicobiological statistics]. Moscow, Practice, 1998, 459 p.
3. Godina E.Z., Zadorozhnaja L.V. *Sociologija*, 2010, no. 2, pp. 94–110.
4. Dorohov R.N., Petruhin V.G. *Mediko-pedagogicheskie aspekty podgotovki junyh sportsmenov*, Smolensk, 1989, pp. 4–14.
5. Zaharova T.G., Nikolaev V.G., Iskra I.P. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*, 2011, Vol.68, no. 2, pp. 54–57.
6. Krukovich E.V., Luchaninova V.N., Nagirnaja L.N. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*, 2006, no. 1, pp. 37–41.
7. Kurbatova A.V. *Jetnicheskie i konstitucional'nye osobennosti polovogo razvitiya devochek-podrostkov i devushek Tajmyra Avto-ref. dis. kand. med. nauk* [Ethnic and constitutional features of sexual development of adolescent girls and young women in Taimyr, Author. dis. candidate of med. science]. Krasnoyarsk, 2011, 27 p.
8. Lebedeva T.B., Baranov A.N. *Jekologija cheloveka*, 2007, no. 9, pp. 24–28.
9. Petrova P.G. *Jekologo-fiziologicheskie aspekty adaptacii cheloveka k uslovijam Severa* [Ekologo-physiological aspects of adaptation of the person to North conditions]. Yakutsk, Dany Almas, 2011, 272 p.
10. Peshkova I.A. *Uspuhi sovremennogo estestvoznaniya*, 2007, no. 6, pp. 89–91.
11. Rybalko N.M. *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*, 2009, no.6, pp. 503–505.
12. Solov'eva M.I. *Osobennosti fizicheskogo razvitiya devochek i devochek-podrostkov v uslovijah Jakutii, Dis. ...kand. med. nauk.* [Features of the physical development of girls and teenage girls in Yakutia, Dis. ... Candidate of med. science]. Khabarovsk, 2003, 165 p.
13. Tumilovich L.G., Sal'nikova G.P., Dzjuba G.I. *Akusherstvo i ginekologija*, 1975, no. 3, pp. 54.

Рецензенты:

Гармаева Д.К., д.м.н., профессор кафедры нормальной и патологической анатомии, оперативной хирургии с топографической анатомией и хирургической анатомии медицинского института, научный консультант Лаборатории ультраструктурных и иммуноморфологических исследований Клиники медицинского института, Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, г. Якутск;

Борисова Н.В., д.м.н., доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, заместитель директора по учебной работе медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, г. Якутск.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

УДК 616.12-008

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НАРУШЕНИЕМ РЕЖИМА ТРУДА И ОТДЫХА

Зарубина Е.Г., Асеева Е.В.

НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», Самара, e-mail: e-zarubina@yandex.ru

В статье представлен анализ распространенности полиморфизмов генов, связанных с состоянием сосудистого тонуса и влияющих на гемокоагуляционный гемостаз, у лиц первого периода зрелости в зависимости от наличия патологии сердечно-сосудистой системы и продолжительности работы в ночное время суток. С помощью аллельспецифичной полимеразной цепной реакции определялись полиморфизмы генов ангиотензин-превращающего фермента, рецептора ангиотензиногена-2, эндотелина, синтазы окиси азота, протромбина, ингибитора активатора плазминогена, фибриногена бета, бета-3-интегрина. В результате выявлена взаимосвязь развития нарушений гемодинамики в рамках таких заболеваний, как гипертоническая болезнь и нейроциркуляторная дистония разных типов, а также тяжести их протекания с генетической предрасположенностью к данным видам патологий. Установлена также роль продолжительности нарушения режима труда и отдыха в прогрессировании патологии сердечно-сосудистой системы у лиц первого периода зрелости на фоне генетических отклонений.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония, полиморфизм генов, генетическая предрасположенность, нарушения режима труда и отдыха, ангиотензин-превращающий фермент, рецептор ангиотензиногена-2, эндотелин, синтаза окиси азота, протромбин, ингибитор активатора плазминогена, фибриноген бета, бета-3-интегрин

ROLLE OF GENETIC PREDISPOSITION FOR HEART VASCULAR DISEASE IN YOUNG ADULTS BREACH OF WORK AND REST

Zarubina E.G., Aseeva E.V.

Samara Medical Institute «REAVIZ», Samara, e-mail: e-zarubina@yandex.ru

The paper presents an analysis of the prevalence of polymorphisms of genes associated with the condition of the vascular tone and hemocoagulation affecting hemostasis in individuals of the first period of maturity, depending on the presence of disease of the cardiovascular system and working at night. Using polymerase chain reaction polymorphisms determined angiotensin converting enzyme genes, angiotensinogen-2 receptor, endothelin, nitric oxide synthase, prothrombin, plasminogen activator inhibitor, fibrinogen beta, beta-3 integrin in the results of the relationship of hemodynamic under conditions such as hypertension and cardiopsychoneurosis different types, as well as the severity of their course with a genetic predisposition to these types of pathologies. Established the role of the duration of the disturbance regime of work and rest in the progression of diseases of the cardiovascular system in individuals of the first period of maturity on the background of genetic abnormalities.

Keywords: cardiovascular disease, hypertension, cardiopsychoneurosis, gene polymorphism, genetic predisposition, violations of work and leisure, angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen receptor-2, endothelin, nitric oxide synthase, prothrombin, plasminogen activator inhibitor, fibrinogen, beta, beta-3 integrin

Среди многочисленных факторов, влияющих на этиологию заболеваний сердечно-сосудистой системы, особую роль играют генетические [3]. Раннее развитие сердечно-сосудистой патологии в этих случаях может быть связано не только с поломкой механизмов физиологической регуляции, но и с полиморфизмом ряда генов, ответственных за формирование фенотипа с повышенной чувствительностью к патогенным изменениям внешней и внутренней среды. Научно доказано, что мутация различных генов, отвечающих за те или иные системы и функции человеческого организма и передающихся по наследственным признакам, могут обуславливать создание предпосылок для возникновения серьезных заболеваний [1, 2, 4, 5, 6, 7, 8]. В этой связи изучение роли генетической предрасположенности в возникновении и развитии сердечно-сосудистой патологии у молодых людей с нарушениями ритмов труда и отдыха

является важным элементом в дальнейшем совершенствовании методов современной диагностики и лечения этих заболеваний.

Цель исследования – изучить распространенность полиморфизмов генов, ответственных за повышение сосудистого тонуса, влияющих на активность или количество факторов свертывания крови, на количество фибриногена в плазме крови, повышенное тромбообразование, у лиц первого периода зрелости, работающих в ночное время суток. Выявить взаимосвязь развития нарушения гемодинамики в рамках таких заболеваний, как гипертоническая болезнь и различные типы нейроциркуляторной дистония, у лиц выбранной возрастной категории с нарушением режима труда и отдыха на фоне наличия у них генных девиаций.

Материалы и методы исследования

Для оценки генетической предрасположенности к развитию патологии сердечно-сосудистой системы

проводилось исследование на наличие полиморфизмов двух групп генов, отвечающих за состояние сосудистого тонуса (ангиотензин-превращающий фермент, рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2, эндотелин 1, синтаза окиси азота 3) и коагуляционный потенциал (протромбин, ингибитор активатора плазминогена, фибриноген бета, бета-3-интегрин).

Обследованию подвергались молодые люди, страдающие ГБ, гипертоническим, кардиальным и гипотоническим типами НЦД, с разным стажем работы в ночное время, а также лица, работающие исключительно днем (средний возраст женщин – $28,1 \pm 1,4$ лет, мужчин – $28,7 \pm 2,3$ лет). В первую группу исследования вошли 12 человек со стажем работы в ночное время суток менее 5 лет (средняя продолжительность $3,7 \pm 0,2$ года). Во вторую группу исследования было включено 136 человек той же возрастной категории, но с более продолжительным сроком работы в ночную смену (средняя продолжительность $8,4 \pm 0,8$ года). В группу контроля вошло 119 человек, по возрастному и половому составу статистически сопоставимые с исследуемыми группами, имеющие ежедневный полноценный ночной сон 7 и более часов.

Молекулярно-генетические исследования проводились в лаборатории ГБУЗ СО «Самарская МСЧ № 2», г. Самара. Изучению подвергались образцы капиллярной крови пациентов. Определение аллельных вариантов генов проводилось с помощью аллельспецифической полимеразной цепной реакции, с последующей детекцией методом электрофореза в агарозном геле. Использовались тест-системы для диагностики SNP производства НПФ «Литех». Геномная ДНК выделялась с помощью реагента «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ». В результате давалось заключение: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

Результаты исследования и их обсуждение

Поскольку у молодых людей наиболее часто нарушение функционирования сердечно-сосудистой системы встречается в рамках таких заболеваний, как нейрорегуляторная дистония и ГБ, изучение роли генных девиаций в возникновении и характере течения патологии у молодых людей в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды проводилось по двух направлениям: влияние на сосудистый тонус и прокоагулянтный потенциал.

При анализе генных девиаций среди лиц первого периода зрелости в зависимости от наличия патологии сердечно-сосудистой системы и продолжительности труда в ночное время суток были получены следующие данные.

Изучение полиморфизмов генов, проведенное у лиц, страдающих НЦД по гипертоническому типу и ГБ, показало, что у 22 пациентов (95,7%) I группы с данной патологией обнаружены мутации генов ангиотензин-превращающего фермента, рецептора 1-го типа ангиотензиногена-2, эндотелина 1, синтазы окиси азота 3, а также сочетание аномальных синтазы окиси азота и ангиотензин-превращающего фермента. Этот факт может объяснить раннее развитие ГБ у лиц молодого возраста (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность генных девиаций среди лиц с АГ

Ген-маркер	I группа, n = 23	II группа, n = 37	Группа контроля, n = 9
Ангиотензин-превращающий фермент	3 (13,0%)	–	1 (11,1%)
Рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2 AGTR1 A1166C	5 (21,7%)	2 (5,4%)	2 (22,2%)
Эндотелин 1 EDN1 Lys198Asn	2 (8,7%)	2 (5,4%)	2 (22,2%)
Синтаза окиси азота 3NOS3 C786T	10(43,4%)	14 (37,8%)	3 (33,3%)
Синтаза окиси азота 3NOS3 C786T и ангиотензин-превращающий фермент	2 (8,7%)	12 (32,4%)	–
Итого:	22/95,7%	30/81,1%	8/88,9%

При этом у 8,7% исследованных из I группы были выявлены мутации сразу по 2-м генам (синтаза окиси азота 3 и АПФ). Именно эти лица страдали ГБ 2 степени. Наличие у них сочетанных полиморфизмов объясняло тяжесть нарушения сосудистого тонуса при относительно непродолжительном воздействии неблагоприятного фактора внешней среды – работы в ночное время. Наличие аналогичных мутаций во II группе было подтверждено у 27% (10 пациентов) с ГБ 1 и 2 степени и у 5,4% (2 пациента) с ГБ 3 степени. При этом у двух пациентов с ГБ 3 степени были в анамнезе ТИА.

У 5 из 6 исследованных человек (83,3%) в I группе и у 12 из 14 (85,7%) во II группе, страдающих НЦД по гипертоническому типу, были выявлены мутации гена, кодирующего синтазу окиси азота (NOS3 C786T). Данный ген участвует в синтезе из L-аргинина молекул NO, который, в свою очередь, является важнейшим вазодилататором и расслабляет гладкомышечные клетки сосудистой стенки, предотвращает агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию. Таким образом, функционально-значимые полиморфизмы гена синтазы окиси азота являются маркерами риска развития ГБ.

В значительно меньшей степени в обеих группах исследования было отмечено наличие полиморфизма гена-маркера эндотелина 1 (EDN1 Lys198Asn) – 8,7 и 5,4% соответственно. Мутация данного гена приводит к повышению артериального давления, особенно у лиц с избыточным весом.

В целом распространенность полиморфизмов генов, ответственных за сосудистый тонус, во II группе снизилась на 14,6% и составила 81,1%. Таким образом, можно предположить, что работа в ночное время стала фактором, способствующим реализации генетической программы. Меньшее количество генных аномалий среди пациентов II группы, по-видимому, связано с тем, что лица с выраженными генетическими отклонениями не могут столь продолжительный период времени работать с нарушением режима труда и отдыха в силу более тяжелого течения соматической патологии и переходят на обычный режим работы. Развитие АГ у них связано

больше с изменениями в регуляции сосудистого тонуса на фоне нарушения нейрогуморальной функции.

В группе контроля распространенность генных девиаций среди пациентов с АГ и НЦД по гипертоническому типу составила 88,9%. Это объясняет появление патологии у лиц молодого возраста в условиях отсутствия отрицательных воздействий на их организм в виде работы в ночном режиме.

У лиц с НЦД по гипотоническому типу в I и II группах и группе контроля генетических отклонений выявлено не было.

С целью выявления генетической предрасположенности к развитию сердечно-сосудистой патологии были обследованы все пациенты, страдающие кардиальным типом НЦД, включенные в I и II группу (соответственно 8 и 9 человек). В группу контроля слепым методом было отобрано 20 человек, имеющих данную патологию. Полученные в ходе обследования результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Распространенность генных девиаций среди лиц с НЦД по кардиальному типу

Ген-маркер	I группа, n = 8	II группа, n = 9	Группа контроля, n = 20
Фактор II (протромбин) F2 20210 G/A	–	–	–
Ингибитор активатора плазминогена PAI1 6755G/4G	–	–	2 (10%)
Фибриноген бета FGB 455G/A	2 (25,0%)	2 (22,2%)	3 (15%)
Бета-3-интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена) ITGB3 Leu33Pro	4 (50%)	4 (44,4%)	9 (45%)
Итого:	6 (75%)	6 (66,7%)	14 (70,0%)

Все выявленные при данной патологии мутации были связаны с группой генов, ответственных за состояние гемостатического гомеостаза (протромбин, ингибитор активатора плазминогена, фибриноген бета, бета-3-интегрин), и их распространенность у лиц разных подгрупп была статистически сопоставима и не отличалась в значительных пределах.

Для установления распространенности вышеперечисленных генетических девиаций в целом по группам было обследовано дополнительно по 90 лиц, выбранных слепым методом из числа не имеющих вышеперечисленной патологии. Было установлено, что среди здоровых молодых людей как в контрольной группе, так и в основных группах, также встречались мутации изучаемых генов. Однако обращает на себя внимание тот факт, что распространенность генетических полиморфизмов была выше у лиц группы контроля (табл. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что реализация генетической программы ускоряется под воздействием неблагоприятных факторов среды.

Общий анализ наличия полиморфизмов двух интересующих нас категорий генов среди лиц первого периода зрелости показал, что в целом распространенность генетических девиаций практически не отличается в контрольной и основных группах (табл. 4), несмотря на разную распространенность сердечно-сосудистой патологии в контрольной и основной группах.

Вышесказанное позволяет сделать вывод о том, что изменение сосудистого тонуса и склонность к повышенному тромбообразованию у молодых людей обусловлены не только наличием генетических дефектов, но и воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, одним из которых является работа в ночное время, способных ускорять развитие патологии.

Таблица 3

Распространенность генных девиаций среди лиц с отсутствием сердечно-сосудистой патологии

Ген-маркер	Здоровые обследованные		
	I группа, n = 90	II группа, n = 90	Группа контроля, n = 90
Ангиотензин-превращающий фермент	–	–	1(1,11%)
Рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2 AGTR1 A1166C	2 (2,22%)	–	2 (2,22%)
Эндотелин 1 EDN1 Lys198Asn	–	–	–
Синтаза окиси азота 3NOS3 C786T	4 (4,44%)	–	6 (6,66%)
Итого:	6 (6,7%)	0,0	9 (10,0%)
Фактор II (протромбин)F2 20210 G/A	–	–	–
Ингибитор активатора плазминогена PAI1 6755G/4G	–	–	1 (1,11%)
Фибриноген бета FGB 455G/A	2 (2,22%)	–	3 (3,33%)
Бета-3-интегрин (тромбоцитарный рецептор фибриногена) ITGB3 Leu33Pro	3 (3,33%)	1 (1,11%)	5 (5,55%)
Итого:	5 (5,6%)	1 (1,1%)	9 (10,0%)

Таблица 4

Распространенность мутаций генов, влияющих на развитие сердечно-сосудистой патологии у исследуемых лиц

Показатель	I группа, n = 121	II группа, n = 136	Группа контроля, n = 119
Общее количество выявленных мутаций	39	37	40
Полиморфизм генов в подгруппах, %	32,2	27,2	33,6

Таким образом, полученные в ходе проведенного исследования результаты позволяют сделать следующие выводы:

1. У лиц первого периода зрелости, склонных к артериальной гипертензии (ГБ, гипертонический тип НЦД), выявляются полиморфизмы генов, приводящие к повышению сосудистого тонуса (ангиотензин-превращающий фермент, рецептор 1-го типа ангиотензиногена-2, эндотелин 1, синтаза окиси азота 3).

2. У молодых людей, страдающих кардиальным типом НЦД, определяются аномалии генов, ответственные за повышение прокоагулянтного потенциала (протромбин, ингибитор активатора плазминогена, фибриноген бета, бета-3-интегрин).

3. Наличие генных девиаций неизбежно приводит к более тяжелому течению соматической патологии, однако тот факт, что развитие подобной патологии наблюдается

и у лиц без генотипических отклонений, свидетельствует о возможной полиэтиологичности в природе болезней.

4. Работа в ночное время является неблагоприятным фактором внешней среды, который ускоряет развитие патологии сердечно-сосудистой системы у лиц первого периода зрелости, особенно при наличии генетической предрасположенности.

Список литературы

1. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов в оценке клинических особенностей хронического гломерулонефрита / Е.С. Камышева и др. // Тер. Архив. – 2005. – № 6. – С. 16–20.
2. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы и гена эндотелиальной NO-синтазы и макрососудистые осложнения при сахарном диабете типа 2 / Ю.В. Котовская и др. // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 4. – № 3. – С. 86–90.
3. Торшин И.Ю. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Ассоциативные исследования

и патофизиология сосудистых заболеваний / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Трудный пациент. – 2008. – № 2–3. – С. 15–19.

4. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента при артериальной гипертонии и сердечно-сосудистых заболеваниях в московской популяции / Д.А. Чистяков и др. // Молекулярная биология. – 1998. – № 3(32). – С. 5.

5. Анализ полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца в московской популяции / М.М. Шадрина и др. // Генетика. – 2001. – № 37 (4). – С. 540–544.

6. Angiotensin converting enzyme gene I/D-polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples / J. Barley et al. // J Hum Hypertens. – 1996. – Vol. 10 (1). – P. 31–35.

7. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux et al. // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. – P. 63–69.

8. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension / M. Caulfield et al. N Engl J Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1629–1633.

References

1. Kamysheva E.S. [i dr.], Znachenie polimorfnykh markerov genov vazoaktivnykh gormonov v otsenke klinicheskikh osobennostej khronicheskogo glomerulonefrita. Ter. Arkhiv, 2005, no. 6, pp. 16–20.

2. Kotovskaya YU.V. [i dr.], Polimorfizm genov renin-angiotenzinovej sistemy i gena ehndotelialnoj NO-sintazy I makrososudistye oslozhneniya pri sakharnom diabete tipa 2. Arterialnaya gipertenziya, 2002, Vol. 4, no. 3, pp. 86–90.

3. Torshin I.YU., Gromova O.A., Sosudistye zabolevaniya serdtsa, mozga I molekulyarnyye. Assotsiativnyeissledovaniyaipatofiziologiyasosudistyxzabolevanij. Trudnyj patsient, 2008, no. 2-3, pp. 15–19.

4. Chistyakov D.A. [i dr.], Polimorfizm gena angiotenzinprevrashhayushhego fermenta pri arterialnoj gipertonii i serdechno-sosudistyx zabolevaniyakh v moskovskoj populyatsii. Molekulyarnaya biologiya, 1998, no. 3(32), p. 5.

5. Shadrina M.M. [i dr.], Analiz polimorfizma gena angiotenzinprevrashhayushhego fermenta u bolnykh ishemicheskoy boleznuyu serdtsa v moskovskoj populyatsii. Genetika, 2001, no. 37 (4), pp. 540–544.

6. Barley J. et al., Angiotensin converting enzyme gene I/D-polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples. J Hum Hypertens, 1996. Vol. 10 (1), pp. 31–35.

7. Bonnardeaux A., Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension, 1994. Vol. 24, pp. 63–69.

8. Caulfield M. [et al.], Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. N Engl J Med., 1994. Vol. 330, pp. 1629–1633.

Рецензенты:

Поляруш Н.Ф., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии последипломного образования, НОУ ВПО «Медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Самара;

Лебедева Е.А., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 09.10.2013.

УДК 616.839-053.6

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОХИМИЧЕСКОГО И ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ВЕГЕТО-СОСУДИСТОЙ ДИСТОНИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ВОЗДЕЙСТВИЕМ БЕНЗОЛА

¹Землянова М.А., ¹Звездин В.Н., ¹Кольдибекова Ю.В., ¹Пустовалова О.В.,²Акафьева Т.И., ²Мазунина Д.Л.¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, e-mail: zem@fcrisk.ru;²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, e-mail: tania.akafeva@gmail.com

Проведено исследование и анализ изменений показателей биохимического и гормонального гомеостаза у детей с вегето-сосудистой дистонией, ассоциированной с воздействием бензола. Установлено, что у 88% детей с ВСД, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом, идентифицируется в крови бензол на уровне 0,012 мг/дм³, не определяемый у детей, находящихся вне экспозиции бензола. Отклонения показателей биохимического и гормонального гомеостаза характеризуют нарушение баланса свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты (повышение малонового диальдегида и снижение общей антиоксидантной активности), стимуляцию нейроэндокринной регуляции (повышение ТТГ, кортизола), депрессию костно-мозгового кроветворения и нарушение синтеза гемма (снижение эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, повышение ретикулоцитов, дельта-аминолевулиновой кислоты), цитолиз (повышение активности АСАТ, щелочной фосфатазы), тенденцию нарушения гемостаза (повышение свертываемости крови). Следствием выявленных нарушений может являться развитие метаболического и анемического синдромов, водно-электролитного дисбаланса, влияющих на условия циркуляции в сосудистом русле. Полученные результаты позволят обосновать алгоритм ранней диагностики вегето-сосудистых нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом.

Ключевые слова: вегето-сосудистая дистония, бензол, детское население, биохимические показатели, нейроэндокринная регуляция

ESPECIALLY CHANGES OF INDICATORS OF BIOCHEMICAL AND HORMONAL HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH VEGETATIVE-VASCULAR DYSTONIA ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO BENZENE

¹Zemlyanova M.A., ¹Zvezdin V.N., ¹Koldibekova Y.V., ¹Pustovalova O.V.,²Akafieva T.I., ²Mazunina D.L.¹Federal Scientific Center for medical and Preventive Health, Perm, e-mail: zem@fcrisk.ru;²Perm State University, Perm, e-mail: tania.akafeva@gmail.com

The research and analysis of indicators of biochemical and hormonal homeostasis in children with vegetative-vascular disorders associated with blood levels of benzene. Found that in 88% of children with VSD, living in air pollution with benzene, benzene is identified in the blood at 0,012 mg/dm³. The children are not defined outside of benzene exposure. Deviation of biochemical and hormonal homeostasis is characterized by an imbalance of free radical oxidation and antioxidant protection (increased malondialdehyde and decreased total antioxidant activity), stimulation of neuroendocrine regulation (increased TSH, cortisol), depression of the medullary hematopoiesis and impaired synthesis of heme (a decrease erythrocytes, leukocytes, platelets, delta-aminolevulinic acid), cytolysis (increase of ACAT activity, alkaline phosphatase), trend hemostatic disorders (increased blood clotting). The consequence of violations may be the development of metabolic and anemia syndromes, water-electrolyte imbalances that impact circulation in the bloodstream. The results will inform the algorithm for the early diagnosis of vegetative-vascular disorders in children living in conditions of ambient air pollution with benzene.

Keywords: vegetative-vascular disorders, benzene, child population, biochemical, neuroendocrine regulation

Синдром вегето-сосудистой дистонии среди неинфекционных заболеваний детского и подросткового возраста является наиболее распространенной патологией с частотой встречаемости до 29,1% [13]. При этом ВСД привлекает внимание специалистов различных профилей в связи с тем, что до сих пор не ясно, является ли она самостоятельным заболеванием или предиктором болезней системы кровообращения (артериальной гипертензии, атеросклероза и ИБС) в молодом возрасте [8, 10]. ВСД является функциональным заболеванием,

в основе которого лежат нарушения нейро-динамического вегетативного регулирования внутренних органов и сосудов [12]. ВСД у детей отличает нередкое сочетание с нарушениями метаболизма, изменением биохимических механизмов регуляции гомеостаза, гиперкоагуляционными изменениями в системе гемостаза [2, 11].

Этиологические причины современных вегето-сосудистых нарушений включают в себя и химические факторы техногенного происхождения, к которым относятся ароматические углеводороды, в первую

очередь бензол [14, 15]. Распространенность ВСД у детей на территориях с размещением источников выбросов в атмосферу бензола составляет до 144 %, что в 11 раз выше, чем в среднем по России, высока вероятность трансформации в ишемическую и гипертоническую болезни [9]. Бензол, обладающий выраженным нейротропным, цитотоксическим, гематоксическим, вазотоксическим эффектами действия, формирует опасность нарушения детоксикационной, ферментативной, экскреторной и других функций желудочно-кишечного тракта, нейроциркуляторно-эндокринной регуляции, следствием чего нередко является развитие ВСД [1, 5, 6]. В связи с изложенным исследование и оценка нарушений гематологических и биохимических показателей гомеостаза, гормонального профиля у детей с ВСД, ассоциированной с воздействием бензола, является актуальным и необходимым для задач ранней диагностики вегетососудистых нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом.

Цель исследования – оценить особенности изменения показателей биохимического и гормонального гомеостаза у детей с вегето-сосудистой дистонией, ассоциированной с воздействием бензола.

Материалы и методы исследования

Качество атмосферного воздуха на содержание бензола оценивали по результатам мониторинговых наблюдений ГУ Пермского ЦГМС и Роспотребнадзора по Пермскому краю за период 2011–2012 гг. Информация обобщена в соответствии с ГН 2.1.6.1338-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе.

Углубленным обследованием охвачено 300 детей в возрасте 5–14 лет (мальчики составили 49,2%, девочки – 50,8%), в том числе 200 человек, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом (группа наблюдения) и 100 человек, проживающих в условиях отсутствия воздействия данного фактора (группа сравнения). В выборки включены дети, имеющие в качестве приоритетной патологии синдром ВСД, верифицированный в соответствии с МКБ-10 на основании клинико-функциональных и лабораторных данных. Обследование выполнено в соответствии с обязательным соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации 1975 года с дополнениями 1983 года. Исследование гематологических, биохимических и иммуноферментных показателей выполнено унифицированными методами [7] с использованием автоматических анализаторов: гематологического «Ac-T 5diff AL» (Beckman Coulter, США), иммуноферментного «Infinite F50» (Tecan, Австрия), биохимического «Konelab 20» (ThermoFisher, Финляндия). Активность окислительных и антиоксидантных процессов на клеточном уровне определяли по содержанию малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (АОА) в плазме крови. Состояние крови

и процессов кроветворения характеризовали по содержанию эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина, гематокрита в цельной крови; систему гемостаза – по содержанию тромбоцитов, длительности кровотечения, времени свертывания крови. Цитолит оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспаратаминотрансферазы (АСАТ), щелочной фосфатазы в сыворотке крови; дисметаболические процессы – по содержанию дельта-аминолевулиновой кислоты (Δ -АЛК) в моче; апоптотические процессы – по уровню острофазовых белков в сыворотке крови (альфа-фетопротейна (АФП) и карцио-эмбрионального антигена (КЭА)); водно-электролитный баланс – по уровню натрия, калия и их соотношению в крови; состояние нейрогуморальной регуляции синтез нейромедиаторов – по Т4_{своб.}, ТТГ, кортизола, АКТИГ, серотонину в сыворотке крови. Исследование содержания бензола в крови выполнено методом газовой хроматографии в соответствии с МУК 4.1.770-99. Определение химических соединений в биологических средах. Иммуноферментные исследования выполнены в отделе иммунобиологических методов диагностики (зав. отделом, д.м.н. О.В. Долгих), химико-аналитические исследования – в химико-аналитическом отделе (зав. отделом, д.б.н. Т.С. Уланова) ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения».

Причинно-следственные связи между концентрацией бензола в крови и показателями ответных реакций организма описывали с использованием модели парной корреляции, на основании которой устанавливали направленность и силу связи. Оценку достоверности различий при сравнении групп по количественным признакам, построении корреляционных зависимостей проводили по критерию Стьюдента. Различия полученных результатов являлись статистически значимыми при $p \leq 0,05$ [3]. Анализ информации проводили в пакете статистического анализа Statistica 6.0 и специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office.

Результаты исследования и их обсуждение

Качество атмосферного воздуха на изучаемой территории характеризуется превышением гигиенических нормативов в жилых зонах по содержанию бензола до 1,5–2,0 ПДК_{с.с.}. В зоне воздействия находится 844,2 тыс. человек, в том числе 137,6 тыс. детей.

Анализ содержания бензола в крови детей с ВСД позволил установить, что в крови детей группы наблюдения регистрируется бензол (в 88% случаев) в концентрации $0,012 \pm 0,0032$ мг/дм³, не идентифицированный у детей группы сравнения ($p \leq 0,001$).

Результаты исследования активности свободно-радикальных процессов в клетках свидетельствуют о статистически достоверном превышении в 1,6 раза уровня МДА ($3,0 \pm 0,1$ мкмоль/см³, $p = 0,001$) в сыворотке крови детей группы наблюдения относительно физиологической нормы и показателя группы сравнения ($p = 0,022$).

Интенсивное образование продуктов свободно-радикального окисления сочетается, как правило, с активацией антиоксидантной защиты организма. Средний уровень АОА крови у детей группы наблюдения составил $46,3 \pm 2,4\%$ и достоверно превысил физиологическую норму ($36,2\text{--}38,6\%$, $p = 0,035$) и показатель группы сравнения ($38,8 \pm 1,0\%$, $p = 0,024$). При этом количество случаев усиления процессов антиокисления, оцениваемых как компенсаторная реакция в ответ на напряжение адаптационных возможностей организма, в группе наблюдения составило $65,7\%$, в группе сравнения – $18,2\%$. Случаи снижения АОА, рассматриваемые как декомпенсация в результате истощения антиокислительных резервов, в группе наблюдения составили $28,6\%$, в группе сравнения – $16,3\%$.

Активация окислительных процессов может приводить к повреждению клеточных мембран и, в конечном итоге, к гибели клеток (апоптозу) [4], которая сопровождается усиленным образованием острофазовых белков в периферическом русле, в том числе АФП и КЭА. Установлено, что у детей группы наблюдения содержание КЭА в сыворотке крови составило $4,0 \pm 1,12$ нг/см³, что в 1,4 раза выше физиологической нормы ($0\text{--}2,9$ нг/см³, $p = 0,05$) и показателя в группе сравнения ($2,8 \pm 0,82$ нг/см³, $p = 0,025$). Содержание АФП также имело достоверно повышенный уровень ($5,1 \pm 1,10$ нг/дм³) относительно показателя в группе сравнения ($3,1 \pm 0,81$ нг/дм³, $p = 0,038$), но границы физиологической нормы не превысило. Частота регистрации повышенных уровней КЭА и АФП в сыворотке крови детей группы наблюдения составила $55,0$ и $31,6\%$ случаев при $22,6$ и $15,4\%$ соответственно в группе сравнения. Содержание дельта-АЛК в моче детей группы наблюдения зарегистрировано на уровне $0,015 \pm 0,002$ мкмоль/см³, что практически в 2 раза выше показателя у детей группы сравнения ($p = 0,000$) и в 1,2 раза выше физиологического уровня ($p = 0,044$). Количество детей с повышенным выведением дельта-АЛК с мочой составило $64,6\%$ от общего числа обследованных, что в 2,7 раза выше показателя группы сравнения.

Оценка изменений гематологических показателей у детей группы наблюдения свидетельствует о достоверном снижении уровня лейкоцитов в 1,3 раза относительно показателя группы сравнения ($6,0 \pm 0,1 \cdot 10^9/\text{дм}^3$, $p = 0,034$). Тенденция к лейкопении обусловлена, в том числе снижением содержания нейтрофилов (в $41,7\%$ случаев от числа обследованных группы наблюдения при $12,9\%$ в группе сравнения,

$p \leq 0,047$). Кроме этого, установлена тенденция к снижению содержания тромбоцитов ($198,0 \pm 25,9 \cdot 10^9/\text{дм}^3$) и эритроцитов ($4,0 \pm 0,1 \cdot 10^{12}/\text{дм}^3$) относительно нижней границы физиологической нормы, достигшая статистической достоверности относительно показателей в группе сравнения. Кратность снижения в среднем составила 1,3 раза ($p = 0,001\text{--}0,002$). Доля детей со сниженным уровнем тромбоцитов и эритроцитов в группе наблюдения установлена на уровне 34 и $45,6\%$ (при $3,4$ и $5,6\%$ соответственно в группе сравнения). Гематокрит у 35% детей в группе наблюдения в среднем составил $32,9 \pm 4,2\%$, что в 1,5 раза ниже показателя в группе сравнения ($p = 0,037$). Выявленные нарушения в последующем могут привести к снижению кислородной емкости крови и доставке кислорода к тканям и органам [12].

Оценка показателей свертываемости крови свидетельствует о риске изменения реологических свойств крови, обусловленном нарушением процесса гемопоэза и снижением количества тромбоцитарных пластинок, обеспечивающих процессы свертывания крови, что также может быть связано с прямым повреждающим действием бензола. У детей группы наблюдения установлено достоверное увеличение длительности кровотечения ($4,6 \pm 0,5$ мин) относительно показателя в группе сравнения ($2,2 \pm 0,3$ мин, $p = 0,001$) и относительно верхней границы физиологической нормы ($p = 0,012$), кратность превышения составила 2,1 раза и 1,2 раза соответственно. Зарегистрировано достоверное увеличение времени свертывания крови (начало $3,6 \pm 1,0$ мин, конец $5,2 \pm 0,6$ мин) относительно показателей группы сравнения (кратность превышения – $1,2\text{--}2,0$ раза, $p = 0,001$) и физиологической нормы (кратность превышения – в среднем 1,5 раза, $p = 0,007$). Количество детей в группе наблюдения с отклонением данных показателей составило $39,0\text{--}46,7\%$, что в 2–3 раза выше, чем в группе сравнения.

Исследование показателей гормонального профиля у детей группы наблюдения свидетельствует о достоверном повышении в 1,2 раза уровня кортизола в сыворотке крови ($727,4 \pm 45,5$ нмоль/дм³) относительно показателя группы сравнения и физиологической нормы ($p = 0,021$). Доля детей с повышенным уровнем кортизола составила $38,4\%$ при 12% в группе сравнения ($p = 0,001$). В сыворотке крови детей группы наблюдения выявлен повышенный в 1,5 раза относительно показателя в группе сравнения уровень ТТГ ($3,71 \pm 0,21$ мкМЕ/см³, $p \leq 0,007$), но в пределах границ физиологической

нормы. Количество детей с повышенным синтезом ТТГ составило 19,0% при 0,8% в группе сравнения. На фоне повышенной секреции ТТГ у детей группы наблюдения зарегистрировано сниженное в 1,5 раза содержание $T4_{своб.}$ в сыворотке крови (в среднем до $11,0 \pm 2,24$ пмоль/дм³, $p \leq 0,001$), но в пределах физиологической нормы. Доля детей с пониженным уровнем – 25,6% при 8,4% в группе сравнения. Выявленные нарушения нейроэндокринной регуляции могут быть обусловлены прямым нейротоксическим действием бензола на центральную нервную систему и являться составным элементом механизма развития вегето-сосудистой дисфункции [6].

Анализ баланса электролитов в сыворотке крови показал достоверно сниженный уровень калия практически у половины детей группы наблюдения ($3,6 \pm 0,8$ ммоль/дм³, что в 1,2 раза ниже показателя в группе сравнения ($p = 0,001$), тенденцию к увеличению натрия ($146,6 \pm 26,7$ ммоль/дм³), при этом соотношение натрия и калия в сыворотке крови увеличено до 1,2 раза ($p = 0,033$). Недостаточное содержание ионов калия в организме может обуславливать гиперполяризацию мембран нервных и мышечных клеток, снижение возбудимости кардиомиоцитов. Негативным последствием данного процесса является нарушение проведения нервных импульсов внутри сердечной мышцы, что рассматривается как предиктор ранних нарушений нервной регуляции сердечных сокращений, спазма сосудов и развития в последующем аритмии и гипертензии [12].

Оценка показателей ферментативной активности у детей группы наблюдения свидетельствует о начальных признаках повышения цитолитической активности. У детей группы наблюдения зарегистрировано повышение активности АСАТ в сыворотке крови в 15,8% случаев, щелочной фосфатазы – 18,6% случаев (в группе сравнения 5,3 и 9,6% случаев соответственно). Развитие подобных тенденций может быть связано, с одной стороны, с мембранотоксическим действием бензола, а с другой стороны – с повышением функциональной активности печени, являющейся одним из основных органов метаболизма и детоксикации [9].

Установление и оценка связей, полученных на основе корреляционного анализа, показала, что между биохимическими и гормональными показателями гомеостаза у детей с ВСД группы наблюдения имеются тесные статистически достоверные корреляционные зависимости, характеризующие: активацию антиоксидантной защиты,

сопряженную с активацией окислительных процессов (прямая связь «МДА – АОА» $r = 0,78$, $p \leq 0,006$); метаболические нарушения, обусловленные интенсификацией свободно-радикального окисления и образованием токсичных метаболитов (прямая связь «КЭА – время свертывания крови, длительность кровотечения», $0,61 \leq r \leq 0,65$, $p \leq 0,029$; «МДА – КЭА, дельта-АЛК» $0,29 \leq r \leq 0,38$, $0,000 \leq p \leq 0,024$); нарушение костно-мозгового кровотока с формированием анемического гипокоегуляционного процессов (прямая связь «лейкоциты – эритроциты» $r \leq 0,66$, $p \leq 0,000$; «эритроциты – гематокрит» $r = 0,45$, $p \leq 0,006$; «тромбоциты – длительность кровотечения, время свертываемости крови» $0,71 \leq r \leq 0,89$, $0,001 \leq p \leq 0,002$); развитие нейроэндокринной дисрегуляции и, как следствие, водно-электролитный дисбаланс в организме (прямая связь «кортизол – АОА» $r = 0,61$, $p \leq 0,028$; обратная связь «кортизол – ионы калия» $r = 0,55$, $p \leq 0,006$; «натрий – калий» $r = 0,21$, $p \leq 0,002$); начальные проявления цитолиза (прямая связь «МДА – АСАТ» $r = 0,61$, $p \leq 0,001$). Анализ полученных корреляционных зависимостей у детей с ВСД группы сравнения показал наличие связи, характеризующей метаболические нарушения (обратная связь «дельта-АЛК – АОА», $r = 0,45$, $p = 0,001$).

Выявленные сдвиги биохимического и гормонального гомеостаза находились в причинно-следственной связи не только между собой, но и с концентрацией бензола в крови (таблица).

Поскольку анализируемые группы детей различались только уровнем содержания бензола в крови, то не исключено, что именно он играет ведущую роль в патоморфозе вегето-сосудистой дистонии. Выявленные особенности в изменении биохимического и гормонального гомеостаза, вероятно, связаны с тем, что бензол инициирует свободно-радикальное окисление, обуславливающее накопление продуктов усиленной пероксидации и развитие в последующем метаболических нарушений. Образующиеся агрессивные метаболиты оказывают повреждающее воздействие на эндотелий крупных и мелких сосудов, приводящее к раздражению эффекторных клеток интимы сосудов и усиленной адгезии и агрегации клеток крови и, как следствие, к нарушению структуры сосудистой стенки и внутрисосудистых условий циркуляции. Развивающаяся дисрегуляция тонуса гладких мышц, нарушение структуры сосудистой стенки и реологии крови в дальнейшем могут обусловить патологию локальной и системной гемодинамики [12].

Нейроэндокринный механизм вторично приобретенного дефицита ионов калия, обусловливающего нарушение внутрисердечной проводимости, способствует развитию спастических сосудистых состояний. Развитие анемического синдрома комплекса, связанное со специфическим гематоксическим эффектом бензола, вызывает риск снижения

кислородной емкости крови, а, следовательно, транспорта кислорода к тканям и развитие гипоксического состояния. Прямое нейротоксическое действие бензола на ЦНС может нарушать синтез гормонов, контролируемых гипоталамо-гипофизарной осью, в результате чего развивается дисрегуляция гормоногенеза и гемодинамики в целом [1].

Связи между концентрацией бензола в крови и показателями ответа у детей с ВСД (группа наблюдения)

Вещество в крови	Концентрация, мг/дм ³	Показатель эффекта воздействия	r	p
Бензол	0,006–0,015	Дельта-АЛК	0,565	0,004
		Лейкоциты	–0,380	0,001
		Тромбоциты	–0,266	0,038
		Эритроциты	–0,688	0,001
		Сегментоядерные нейтрофилы	0,720	0,003
		Время свертывания, начало	0,713	0,004
		Длительность кровотечения	0,301	0,045
		МДА	0,810	0,001
		КЭА	0,322	0,034
		Кортизол	0,665	0,004
		АСАТ	0,745	0,022
		ТТГ	0,712	0,001

Таким образом, сравнительная оценка изменений биохимических с гормональных показателей у детей с ВСД и содержанием бензола в крови в среднем на уровне 0,012 мг/дм³ выявила выраженную интенсификацию процессов свободно-радикального окисления и активацию антиоксидантной защиты организма в ответ на накопление недоокисленных продуктов перекисидации с развитием метаболических нарушений (повышение содержания МДА, КЭА и АФП в сыворотке крови, дельта-АЛК в моче и разнонаправленные изменения АОО в сыворотке крови). Установлено наличие начальных проявлений анемического синдрома комплекса и, как следствие, снижение активности системы свертывания (снижение содержания форменных элементов крови, гематокрита, увеличение длительности кровотечения и времени свертываемости крови). Характерно развитие синдрома нейроэндокринной дисрегуляции, ведущего к электролитному дисбалансу (увеличение секреции кортизола, ТТГ, гипопродукция Т-4^{своб.}, снижение калия в сыворотке крови, тенденция к увеличению натрий/калиевого коэффициента). Установленные изменения исследованных показателей биохимического и гормонального гомеостаза имеют доказанные причинно-следственные связи между собой и с концентрацией бензола в крови, обусловленной внешнесредовым воздействием.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства образования и науки РФ в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (Соглашение № 14 В37.21.0570).

Список литературы

1. Бандман А.Л. Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения. – СПб.: Химия, 1994. – 688 с.
2. Белоконь Н.А., Шварков С.Б., Осокина Г.Г. Подходы к диагностике синдрома вегето-сосудистой дистонии у детей // Педиатрия. – 1986. – № 1. – С. 37–41.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика / под ред. Н.Е. Бузикашвили и соавт. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
4. Губский Ю.И. Токсическая гибель клетки: свободно-радикальное повреждение ДНК и апоптоз // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 25–39.
5. Зайцева Н.В., Клейн С.В., Май И.В. К вопросу установления и доказательства вреда здоровью населения при выявлении неприемлемого риска, обусловленного факторами среды обитания // Анализ риска здоровью. – 2013. – № 2. – С. 14–26.
6. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб., 2004. – 720 с.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 366 с.
8. Николаев К.К., Николаева А.А., Отева Э.А. и др. Подходы к выявлению групп высокого риска по артериальной гипертонии среди детей и подростков с целью организации проведения первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в условиях поликлиники // Бюллетень СО РАМИ. – 2004. – № 4 (114). – С. 11–14.

9. Онищенко Г.Г. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова. – Пермь: Книжный формат, 2011. 532 с.

10. Отева Э.А., Николаева А.А., Николаев К.Ю. и др. Синдром вегето-сосудистой дисфункции как интегральный показатель высокой вероятности риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста с отягощенной наследственностью // Тер. архив. – 2000. – № 4. – С. 31–34.

11. Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Кластер факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром // Междунар. мед. журн. – 1999. – № 2. – С. 21–24.

12. Ройтберг Г.Е., Струтинский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. – М.: Бином-пресс, 2007. – 856 с.

13. Школьникова М.А. Сердечно-сосудистые заболевания детского возраста на рубеже XXI века // Consilium Medicum. – 1999. – Т. 1. – № 6. – С. 240–244.

14. Burgess J.L. International Programmer on Chemical Safety; Poisons Information Monograph: Benzene (PIM 063) (1999). [Электронный ресурс]. – URL: www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim063.htm (дата обращения: 20.09.2013).

15. Dockery D., Pope A. Partikles in Our Air. Concentrations and Helth Effects / Eds R. Wilson, J. Spengler. – Boston, 1996. – P. 123–148.

6. Kutsenko S.A. Osnovy toksikologii. SPb., 2004. 720 p.

7. Laboratornye metody issledovaniya v klinike: Spravochnik pod red. V.V. Menshikova. Moscow, Meditsina, 1987. 366 p.

8. Nikolaev K.K., Nikolaeva A.A., Oteva E.A. i dr. Byulleten SO RAMI, 2004, no. 4 (114), pp. 11–14.

9. Onischenko G.G., Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A. Gigenicheskaya indikatsiya posledstviy dlya zdorovya pri vneshne-sredovoy ekspozitsii himicheskikh faktorov. Perm, Knizhnyy format, 2011. 532 p.

10. Oteva E.A., Nikolaeva A.A., Nikolaev K.Yu. i dr. Ter. arhiv., 2000, no. 4, pp. 31–34.

11. Perova N.V., Mamedov M.N., Metelskaya V.A. Mezhdunar. med. zhurn., 1999, no. 2, pp. 21–24.

12. Roytberg G.E., Strutyanskiy A.V. Vnutrennie bolezni. Serdechno-sosudistaya sistema. Moscow, Binom-press, 2007. 856 p.

13. Shkolnikova M.A. Consilium Medicum., 1999, vol. 1, no. 6, pp. 240–244.

14. Burgess J.L. International Programmer on Chemical Safety; Poisons Information Monograph: Benzene (PIM 063) (1999). Available at: www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim063.htm (accessed 20 September 2013).

15. Dockery D., Pope A. Partikles in Our Air. Concentrations and Helth Effects. Eds R. Wilson, J. Spengler. Boston, 1996, pp. 123–148.

References

1. Bandman A.L. Vrednye himicheskie veschestva. Galogen- i kislorodsoderzhaschie organicheskie soedineniya. SPb, Himiya, 1994. 688 p.

2. Belokon N.A., Shvarkov S.B., Osokina G.G. Pediatriya, 1986, no. 1, pp. 37–41.

3. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika. Pod red. N.E. Buzikashvili i soavt. Moscow, Praktika, 1998. 459 p.

4. Gubskiy Yu.I. Likuvannya ta diagnostika, 2001, no. 4, pp. 25–39.

5. Zaytseva N.V., Kleyn S.V., May I.V. Analiz riska zdorovyu, 2013, no. 2, pp. 14–26.

Рецензенты:

Уланова Т.С., д.б.н., профессор, зав. отделом химико-аналитических методов исследования, ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Бражкин А.В., д.м.н., заведующий отделом научно-исследовательских и мониторинговых работ, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 14.10.2013.

УДК 616 – 036.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА ПРИ ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

¹Колесниченко Е.В., ¹Барыльник Ю.Б., ¹Бородулин В.Б., ¹Абросимова Ю.С.,
¹Пахомова С.А., ¹Самойлова Д.Д., ²Голимбет В.Е.

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов,
e-mail: elena7610@yandex.ru;

²Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Было проведено исследование полиморфизма Val66Met гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), полиморфизма c939t гена рецептора дофамина D2 (DRD2) и полиморфизма T102C гена рецептора серотонина типа 2A (5-HTR2A) у 207 больных параноидной шизофренией и 96 соматически и психически здоровых лиц контрольной группы, проживающих на территории Саратовской области (Россия). Сравнивали частоту генотипов и аллелей в изученных полиморфных участках у больных параноидной шизофренией и здоровых лиц. Различий в частоте встречаемости генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов BDNF и рецептора дофамина D2 между больными и здоровыми обнаружено не было. В ходе проведенного исследования в женской выборке больных параноидной шизофренией была выявлена более частая встречаемость генотипа TT для полиморфизма T102C гена рецептора серотонина 2A (5-HTR2A) в сравнении со здоровыми женщинами. Сделан вывод о связи полиморфизма T102C гена 5-HTR2A с параноидной шизофренией у женщин.

Ключевые слова: параноидная шизофрения, ген BDNF, ген рецептора серотонина 2A, ген дофамина рецептора D2

STUDY OF GENETIC POLYMORPHISM IN PARANOID SCHIZOPHRENIA IN SARATOV REGION

¹Kolesnichenko E.V., ¹Barylnik Y.B., ¹Borodulin V.B., ¹Abrosimova Y.S.,
¹Pakhomova S.A., ¹Samoylova D.D., ²Golimbet V.E.

¹Saratov State Medical University named V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: elena7610@yandex.ru;

²Mental Health Research Center Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

We investigated the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF gene), the c939t polymorphism of dopamine receptor D2 gene (DRD2 gene) and the T102C polymorphism of serotonin receptor type 2A gene (5-HTR2A gene) in 207 patients with paranoid schizophrenia and 96 somatically and mentally healthy control subjects in Saratov region (Russia). We compared the frequency of genotypes and alleles of polymorphic sites studied in patients with paranoid schizophrenia and healthy subjects. Differences in the frequency of genotypes and alleles of studied polymorphisms of BDNF gene and dopamine receptor D2 gene between the sick and the healthy were not found. In a study in women with paranoid schizophrenia was found more frequent occurrence of the genotype TT for T102C polymorphism of the serotonin 2A receptor gene (5-HTR2A gene) in comparison with healthy women. It is concluded that due T102C polymorphism of the 5-HTR2A gene with paranoid schizophrenia in women.

Keywords: paranoid schizophrenia, the gene BDNF, the serotonin receptor gene 2A, the gene dopamine receptor D2

Одной из наиболее распространенных форм шизофрении является параноидная форма, показатель впервые зарегистрированных больных по России, по данным А.А. Чуркина (2006), составляет 361,91 на 100 000 населения. Многочисленные клинико-генетические исследования шизофрении свидетельствуют о наследственных основах заболевания, уточняя, что риск заболевания шизофренией для родственников больных выше, чем в популяции. Близнецовые методы исследования выявили высокую конкордантность по шизофрении у монозиготных близнецов, которая составила 50%. Изучен ряд генов-кандидатов, ответственных за развитие шизофренического процесса [3]. В их числе гены допаминового рецептора D2 [1], рецептора серотонина 5HTR2A [2] и мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [7, 8]. Изучение био-

логических основ шизофрении в контексте молекулярно-генетических механизмов остаётся одним из перспективных направлений психиатрии, что определяет актуальность данного исследования в теоретическом и практическом плане.

Целью настоящей работы явилось определение частоты встречаемости аллелей и генотипов нескольких генов, имеющих отношение к функционированию нейрхимических систем мозга, у больных параноидной шизофренией, проживающих в Саратовской области.

Материалы и методы исследования

В соответствии с поставленной целью обследовано 207 больных параноидной шизофренией (97 женщин и 110 мужчин; возрастной диапазон – от 18 до 56 лет) с различной продолжительностью заболевания, поступивших для лечения в психиатрические стационары г. Саратова и Саратовской области

по поводу обострения шизофренического процесса. Основными критериями отбора являлись: верифицированный стационарным обследованием диагноз параноидной шизофрении «F20.0» (в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10), соматическое благополучие. Группу контроля составили 96 соматически и психически здоровых лиц без семейной отягощенности по шизофрении (53 женщины и 43 мужчины; возрастной диапазон – от 21 до 63 лет) из числа жителей Саратова и Саратовской области.

Все больные и лица контрольной группы дали информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования являлась периферическая венозная кровь пациентов, взятая из кубитальной вены. Материалы для генотипирования отправлялись в лабораторию клинической генетики НЦПЗ РАМН (зав. лабораторией – д.б.н. В.Е. Голимбет), где из образцов крови выделяли ДНК с помощью фенол-хлороформного метода (Grimberg, 1989). Для анализа ассоциации между параноидной шизофренией и геном использовали следующие маркеры: полиморфизм Val66Met (аллели Val и Met) – для гена BDNF; полиморфизм T102C (аллели T и C) для гена 5-HTR2A и полиморфизм c939t (аллели C и T) для гена дофаминового рецептора D2 (DRD2). Генотипирование проводили путем амплификации ДНК в полимеразной цепной реакции с использованием термоциклера Терцик (ДНК-технологии). Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего исследователя признака использовали статистический критерий углового преобразования Фишера ($\phi^*_{эмп}$).

лиморфизм Val66Met (аллели Val и Met) – для гена BDNF; полиморфизм T102C (аллели T и C) для гена 5-HTR2A и полиморфизм c939t (аллели C и T) для гена дофаминового рецептора D2 (DRD2). Генотипирование проводили путем амплификации ДНК в полимеразной цепной реакции с использованием термоциклера Терцик (ДНК-технологии). Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего исследователя признака использовали статистический критерий углового преобразования Фишера ($\phi^*_{эмп}$).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате анализа аллельных частот в изученных полиморфных участках у больных параноидной шизофренией по сравнению с психически здоровыми людьми существенных различий встречаемости аллелей не отмечалось (табл. 1).

Таблица 1

Частота аллелей в изученных полиморфных участках больных параноидной шизофренией ($n = 207$) и в контрольной группе здоровых лиц ($n = 96$)

Ген	BDNF		DRD2		5-HTR2A	
	Val	Met	T	C	C	T
Больные	360 (87%)	54 (13%)	125 (30%)	289 (70%)	263 (63,5%)	151 (36,5%)
Здоровые	164 (85%)	28 (15%)	67 (35%)	125 (65%)	124 (64,5%)	68 (35,5%)

Распределение генотипов не отличалось от ожидаемого в соответствии с законом Харди–Вейнберга. Не было также найдено ассоциации между каким-либо из изученных генетических вариантов и параноидной шизофренией (табл. 2). Отсутствие связи не всегда указывает на то, что ген не ассоциирован с психическим заболеванием. Ранее прове-

дённые молекулярно-генетические исследования шизофрении показывают, что каждый из генов в целом оказывает небольшое влияние на её развитие. Это влияние трудно выявить, учитывая клиническую гетерогенность шизофрении, которая может в значительной степени зависеть от отдельных клинических особенностей исследуемой группы больных.

Таблица 2

Частота генотипов в изученных полиморфных участках больных параноидной шизофренией ($n = 207$) и в контрольной группе здоровых лиц ($n = 96$)

Ген	BDNF			DRD2			5-HTR2A		
	ValVal	ValMet	MetMet	CC	CT	TT	TT	TC	CC
Больные	75,4 (156)	23,2 (48)	1,4 (3)	49,3 (102)	40,6 (84)	10,1 (21)	17,0 (35)	40,5 (84)	42,5 (88)
Здоровые	70,8 (68)	29,2 (28)	0 (0)	42,7 (41)	44,8 (43)	12,5 (12)	9,4 (9)	52,1 (50)	38,5 (37)

Примечание. Приведена частота генотипа; в скобках – число носителей.

Некоторые исследователи указывают на то, что связь соответствующих генов с шизофренией и с некоторыми ее патогенетическими параметрами (нейрофизиологическими, нейропсихологическими или морфометрическими) обнаруживается только в мужских выборках [4, 6, 9]. Поэтому на следующем этапе нашего исследования была предпринята попытка выявить связь генетических вариантов, предрас-

полагающих к параноидной шизофрении, в однородных по полу выборках больных и здоровых лиц.

В табл. 3 представлены результаты анализа аллельных частот в изученных полиморфных участках у страдающих параноидной шизофренией женщин по сравнению с психически здоровыми женщинами. Каких-либо значимых различий встречаемости аллелей не отмечалось.

Таблица 3

Частота аллелей в изученных полиморфных участках страдающих параноидной шизофренией женщин ($n = 97$) и в контрольной группе здоровых женщин ($n = 53$)

Ген	BDNF		DRD2		5-HTR2A	
	Val	Met	T	C	C	T
Больные женщины	171 (88,1%)	23 (11,9%)	60 (30,9%)	134 (69,1%)	119 (61,3%)	75 (38,7%)
Здоровые женщины	93 (87,7%)	13 (12,3%)	40 (37,7%)	66 (62,3%)	68 (64,2%)	38 (35,8%)

При сопоставлении женских выборок больных параноидной шизофренией и здоровых значимых ассоциаций между изученными генетическими вариантами и параноидной шизофренией найдено не было (табл. 4). Исключение составил полиморфизм T102C

для гена 5-HTR2A, для которого была обнаружена слабая ассоциация ($\phi^*_{\text{эмп}} = 2,1$; $p < 0,05$) с наличием параноидной шизофрении, обусловленная более высокой частотой встречаемости гомозигот TT у больных по сравнению со здоровыми женщинами.

Таблица 4

Частота генотипов в изученных полиморфных участках страдающих параноидной шизофренией женщин ($n = 97$) и в контрольной группе здоровых женщин ($n = 53$)

Ген	BDNF			DRD2			5-HTR2A		
	ValVal	ValMet	MetMet	CC	CT	TT	TT	TC	CC
Больные женщины	77,3 (75)	19,6 (19)	3,1 (3)	48,5 (47)	41,2 (40)	10,3 (10)	19,6* (19)	38,1 (37)	42,3 (41)
Здоровые женщины	75,5 (40)	24,5 (13)	0 (0)	39,6 (21)	45,3 (24)	15,1 (8)	9,4* (5)	52,8 (28)	37,8 (20)

Пр и м е ч а н и е . Приведена частота генотипа; в скобках – число носителей.

* – различия по частоте генотипа TT по сравнению с объединенными генотипами TC и CC значимы между больными и здоровыми ($\phi^*_{\text{эмп}} = 2,1$; $p < 0,05$).

При сравнении аллельных частот в изученных полиморфных участках у страдающих параноидной шизофренией мужчин по

сравнению с психически здоровыми мужчинами каких-либо значимых различий встречаемости аллелей выявлено не было (табл. 5).

Таблица 5

Частота аллелей в изученных полиморфных участках страдающих параноидной шизофренией мужчин ($n = 110$) и в контрольной группе здоровых мужчин ($n = 43$)

Ген	BDNF		DRD2		5-HTR2A	
	Val	Met	T	C	C	T
Больные мужчины	191 (86,8%)	29 (13,2%)	65 (29,5%)	155 (70,5%)	143 (65%)	77 (35%)
Здоровые мужчины	71 (82,6%)	15 (17,4%)	27 (31,4%)	59 (68,6%)	56 (65,1)	30 (34,9%)

При сопоставлении мужских выборок больных параноидной шизофренией и здоровых лиц значимых ассоциаций между

изученными генетическими вариантами и параноидной шизофренией найдено не было (табл. 6).

Таблица 6

Частота генотипов в изученных полиморфных участках страдающих параноидной шизофренией мужчин ($n = 110$) и в контрольной группе здоровых мужчин ($n = 43$)

Ген	BDNF			DRD2			5-HTR2A		
	ValVal	ValMet	MetMet	CC	CT	TT	TT	TC	CC
Больные мужчины	73,6 (81)	26,4 (29)	0 (0)	50 (55)	40,9 (45)	9,1 (10)	14,5 (16)	41,9 (46)	43,6 (48)
Здоровые мужчины	65,1 (28)	34,9 (15)	0 (0)	46,5 (20)	44,2 (19)	9,3 (4)	9,3 (4)	51,2 (22)	39,5 (17)

Пр и м е ч а н и е . Приведена частота генотипа; в скобках – число носителей.

Стоит отметить, что при сравнении встречаемости аллельных частот и генотипов изучаемых полиморфизмов между группами больных мужчин и больных женщин различий также выявлено не было.

Полученные результаты подтверждают мнения о том, что генетическое влияние в развитии шизофрении полигенно и имеет вероятностный характер [5], а не определяется эффектом одного гена, при этом связь генов-кандидатов с характеристиками психоза обнаруживается только в однородных по полу выборках.

В ходе проведенного исследования в женской выборке больных параноидной шизофренией была обнаружена более частая встречаемость генотипа ТТ для полиморфизма Т102С гена 5-НТ2А в сравнении со здоровыми женщинами. Таким образом, можно заключить, что из всех изученных генов только полиморфизм Т102С гена 5-НТ2А связан с параноидной шизофренией у женщин.

Выводы

Увеличения частоты встречаемости какого-либо из изучаемых генотипов, ассоциированных с эндогенными психозами, в общей выборке больных шизофренией, проживающих на территории Саратовской области, выявлено не было. Возможно, полиморфизм Т102С гена 5-НТ2А связан с риском развития параноидной шизофрении у женщин.

Список литературы

1. Ассоциация аллельного полиморфизма дофаминового рецептора DRD2 с психическими заболеваниями шизофренического спектра и аффективными расстройствами / В.Е. Голимбет, М.Г. Аксенова, Л.И. Абрамова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. 1998. – Т. 98. – № 12. – С. 32–35.
2. Ассоциация аллельного полиморфизма серотонинового рецептора с шизофренией / В.Е. Голимбет, К.К. Манандян, Л.И. Абрамова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – Т. 100, № 2. – С. 36–39.
3. Молекулярно-генетическое исследование манифестирующих в юношеском возрасте эндогенных приступообразных психозов / В.Е. Голимбет, В.Г. Каледва, М.В. Алфимова и др. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 8. – С. 49–54.
4. Asherson P., Mant R., Holmans P. et al. Linkage, association and mutational analysis of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia // *Mol Psychiat.* – 1996. – № 2. – P. 125–132.
5. Gottesman I.I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia // *Proc Natl. Acad. Sci USA.* – 1967. – Jul 58(№ 1). – P. 199–205.
6. Hong C.J., Hou S.J., Yen F.C. et al. Family-based association study between G72/G30 genetic polymorphism and schizophrenia // *Neuroreport.* – 2006. – 17, № 10. – P. 1067–1069.

7. Neves-Pereira M., Cheung J.K., Pasdar A. et al. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population // *Mol Psychiat.* – 2005. – 10, № 2. – P. 208–212.

8. Rosa A., Cuesta M.J., Fatjo-Vilas M. et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study // *Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet.* – 2006. – 141, no. 2. – P. 135–138.

9. Sazci A., Ergul E., Kucukali I. et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene with schizophrenia: association is significant in men but not in women // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat.* – 2005. – 29, № 7. – P. 1113–1123.

References

1. Golimbet V.E., Aksенова M.G., Абрамова Л.И. et al. Association of allelic polymorphism in the dopamine receptor DRD2 with mental illness schizophrenia spectrum and affective disorders. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 1998, 98, no. 12, pp. 32–35.

2. Golimbet V.E., Manandyan K.K., Абрамова Л.И. et al. Association of allelic polymorphism of the serotonin receptor with schizophrenia. *Journal of Neurology and Psychiatry*, 2000, 100, no. 2, pp. 36–39.

3. Golimbet V.E., Khaleda V.G., Алфимова M.V. et al. Molecular genetics study of manifesting in adolescence attacks of endogenous psychoses. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2007, 107, no. 8, pp. 49–54.

4. Asherson P., Mant R., Holmans P. et al. Linkage, association and mutational analysis of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia. *Mol Psychiat*, 1996, no. 2, pp. 125–132.

5. Gottesman I.I., Shields J. A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl. Acad. Sci USA.*, 1967, Jul 58(no. 1), pp. 199–205.

6. Hong C.J., Hou S.J., Yen F.C. et al. Family-based association study between G72/G30 genetic polymorphism and schizophrenia. *Neuroreport*, 2006, 17, no. 10, pp. 1067–1069.

7. Neves-Pereira M., Cheung J.K., Pasdar A. et al. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. *Mol Psychiat*, 2005, 10, no. 2, pp. 208–212.

8. Rosa A., Cuesta M.J., Fatjo-Vilas M. et al. The Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene is associated with risk for psychosis: evidence from a family-based association study. *Am J Med Genet B Neuropsychiat Genet*, 2006, 141, no. 2, pp. 135–138.

9. Sazci A., Ergul E., Kucukali I. et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene with schizophrenia: association is significant in men but not in women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*, 2005, 29, no. 7, pp. 1113–1123.

Рецензенты:

Каледва В.Г., д.м.н., заместитель директора ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии медицинских наук, главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, г. Москва;

Оруджев Н.Я., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии с курсом ФУВ, ГБОУ ВПО ВолгГМУ Министерства здравоохранения РФ, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

УДК 616. 62-089

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВАРИАНТОВ ЭНДОУРЕТРАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-НЕИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ТА, Т1 И Т1S) НА ПЯТИЛЕТНЮЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Леявин К.Б.

*ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»,
Иркутск, e-mail: LelyavinK@rambler.ru*

Проведено одноцентровое, рандомизированное, открытое, ретроспективное, обсервационное, когортное клиническое исследование, в котором приняли участие 896 больных мышечно-неинвазивным (Ta, T1 и Tis) раком мочевого пузыря. Из них у 256 (28,6%) пациентов (основная группа) применены биполярные технологии эндоретрального удаления опухолей мочевого пузыря в 0,9% растворе NaCl (TURis-var), а 640 (71,4%) больных (группа клинического сравнения) оперированы с помощью эталонного метода – монополярной трансуретральной резекции и вапоризации (TUR-var) опухоли мочевого пузыря. В качестве основных преимуществ биполярной TURis-var в 0,9% растворе NaCl, используемой в эндоретральном лечении мышечно-неинвазивного РМП, перед монополярной ТУР для большинства пациентов можно ожидать статистически значимое увеличение общей (TURis+var – 67,2%; TUR+var – 62,2% $p_{Log-Rank} = 0,04$), скорректированной (TURis+var – 93,4%; TUR+var – 86,9% $p_{Log-Rank} = 0,004$), безрецидивной (TURis+var – 63,3%; TUR+var – 44,8% $p_{Log-Rank} = 0,0000$, $p < 0,05$) и безрецидивной скорректированной (TURis+var – 74,6%; TUR+var – 48,6% $p_{Log-Rank} = 0,0000$, $p < 0,05$) пятилетней выживаемости.

Ключевые слова: мышечно-неинвазивный рак мочевого пузыря, биполярная трансуретральная резекция и вапоризация, монополярная трансуретральная резекция и вапоризация, отдаленные результаты

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF OPTIONS ENDOURETRALNYE NON-INVASIVE TREATMENT OF MUSCLE-BLADDER CANCER (TA, T1 AND T1S) FOR 5-YEAR SURVIVAL

Lelyavin K.B.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, e-mail: LelyavinK@rambler.ru

It was made single-center, randomized, open, retrospective, observational, cohort clinical research, which was attended 896 patients with muscle-non-invasive (Ta, T1 and Tis) bladder cancer. With respect to 256 (28,6%) patients (the main group) were applied bipolar technologies of endourethral resection of the bladder cancer in 0,9% solution of NaCl (TURis-var). The other 640 (71,4%) patients (the group of the clinical comparison) were operated with a help of classic method monopolar transurethral resection of the bladder tumor and the vaporization (TUR-var). As main advantages of the bipolar TURis-var in 0,9% solution NaCl, which is used in endourethral treatment of the muscle-non-invasive bladder cancer before the monopolar TUR is possible to expect statistically important increase of the general survival (TURis+var – 67,2%; TUR+var – 62,2% $p_{Log-Rank} = 0,04$), of the corrected survival (TURis+var – 93,4%; TUR+var – 86,9% $p_{Log-Rank} = 0,004$), of the relapse-free survival (TURis+var – 63,3%; TUR+var – 44,8% $p_{Log-Rank} = 0,0000$, $p < 0,05$) and of the relapse-free corrected five-year survival (TURis+var – 74,6%; TUR+var – 48,6% $p_{Log-Rank} = 0,0000$, $p < 0,05$).

Keywords: non-muscle invasive bladder tumor, bipolar transurethral resection and vaporization, monopolar transurethral resection and vaporization, long-term results

В последние годы в урологическую практику активно внедряются новые эндоскопические методы лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (РМП), позволяющие минимизировать осложнения и расширить показания для оперативного лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями. Все чаще успешно применяется новая модификация – биполярная трансуретральная резекция и вапоризация опухоли мочевого пузыря в физиологическом растворе [1; 2; 3]. Однако широкого внедрения этот метод не получил, поскольку его клиническая и социальная эффективность до сих пор не доказана. Основным критерием эффективности хирургического лечения РМП наряду с рецидивировани-

ем заболевания является пятилетняя выживаемость.

Нами была поставлена **цель:** изучить отдаленные результаты различных вариантов эндоретрального лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (Ta, T1 и Tis) и оптимизировать подходы к лечению данной патологии.

Материалы и методы исследования

Данная работа основана на анализе результатов лечения 896 больных, страдающих РМП (Ta, T1 и Tis), которые наблюдались в отделении урологии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» г. Иркутска, главный врач – доктор медицинских наук, профессор В.В. Дворниченко, в период с 2000 по 2011 гг. Больные были разделены на две группы. В основную группу (далее ОГ) вошло 256 (28,6%) больных,

оперированных с использованием биполярных технологий эндоуретрального удаления опухоли МП – трансуретральной резекции (TURis) и электровапоризации (var) в 0,9% растворе NaCl – TURis-var (UES-40 Surg. Master, Olympus). В группу клинического сравнения (далее ГКС) вошло 640 (71,4%) пациентов, оперированных с использованием эталонной техники эндоуретрального удаления опухолей МП – монополярной трансуретральной резекции (TUR) и электровапоризации (var) – TUR-var (Autocop, серии 350, Karl Storz). В зависимости от вида адьювантной внутривезикулярной лекарственной терапии среди больных мышечно-неинвазивным РМП в каждой группе (ОГ и ГКС) было выделено по 4 подгруппы. Стандартный план обследования и показания к вы-

полнению операции определяли согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов [5]. Распределение по группам и подгруппам изучаемой выборки больных РМП представлено в табл. 1.

Лечебный эффект в зависимости от вида проведенного лечения оценивали по результатам 5-летних наблюдений с использованием общепринятых методов, рекомендованных Московским научно-исследовательским онкологическим институтом им. П.А. Герцена, Российским центром информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Научно-исследовательским институтом онкологии им. Н.Н. Петрова – это прямой метод расчета выживаемости и актуальные методы [4].

Таблица 1

Распределение пациентов, включенных в исследование по группам и подгруппам, абс. /%

Группы и подгруппы	Вид эндоуретрального лечения	Число больных
Основная (ОГ)	Биполярная TURis-var	256/28,6
подгруппа 1	только TURis-var	76/29,7
подгруппа 2	TURis-var + доксорубин	56/21,9
подгруппа 3	TURis-var + митомицин С	76/29,7
подгруппа 4	TURis-var + БЦЖ	48/18,7
Клинического сравнения (ГКС)	Монополярная TUR-var	640/71,4
подгруппа 1	только TUR-var	214/33,4
подгруппа 2	TUR-var + доксорубин	241/37,7
подгруппа 3	TUR-var + митомицин С	130/20,3
подгруппа 4	TUR-var + БЦЖ	55/8,6
Всего	896/100	

Одной из задач в анализе выживаемости была оценка функции выживания, вероятности того, что пациент проживет определенное время после эндоуретральной операции по поводу мышечно-неинвазивного РМП. При сравнении функции выживания между группами применен логарифмический ранговый критерий (Log-Rank Test), который принимал за нулевую гипотезу то, что выживаемость в сравниваемых группах не различается. Однако Log-Rank Test, так же как и тест Каплан-Майера, применим к цензурированным (неполным) выборкам. В нашем исследовании учёт всех пациентов велся непрерывно в течение пяти лет, промежуточных выбытий не отмечено, все случаи РМП являлись нецензурированными (полными), в связи с чем на момент завершения пятилетнего периода наблюдения все выжившие после лечения пациенты считались выбывшими. Особенностью используемой нами модели является то, что информация по цензурированным пациентам локализуется в последнем месяце исследования. При проверке гипотез использовался 5% уровень значимости. Все анализируемые в работе показатели были формализованы и введены в единую электронную базу данных. Их статистическая обработка проводилась с помощью программ: Statistica 6.0; (StatSoft, USA); Microsoft Excel 2003 (Microsoft Corporation, USA).

Результаты исследования и их обсуждение

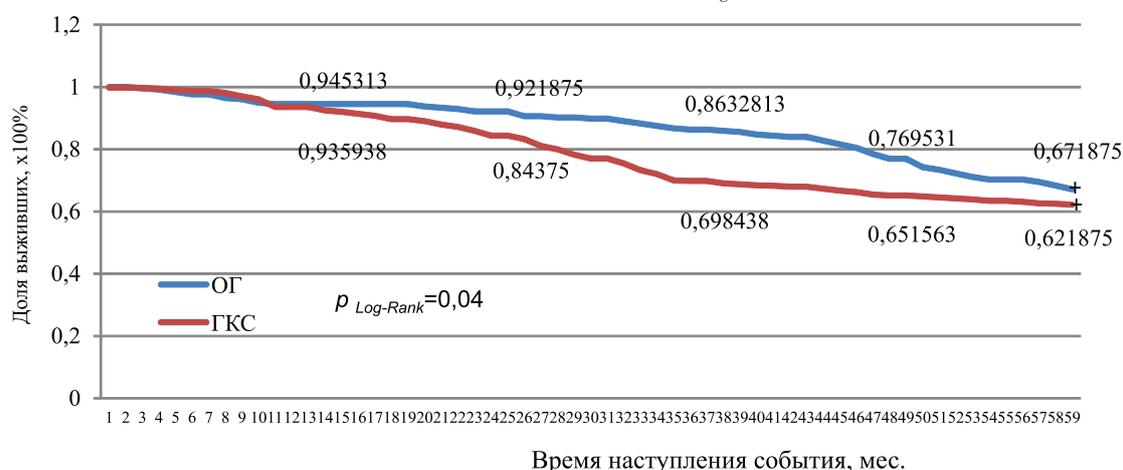
При анализе общей выживаемости прямым методом (на основе фактических данных без учета вероятностного дожития

выбывших из наблюдения) нами установлено, что из 896 пациентов, включенных в исследование, в течение пяти лет наблюдения скончалось 327 (36,5%) человек, выжили 569 (63,6%) пациентов (медиана времени выживаемости – 28,8 мес.). Статистически значимым и результирующим показателем клинической эффективности биполярной трансуретральной резекции и вапоризации в физиологическом растворе, используемой при лечении больных мышечно-неинвазивным РМП, в сопоставлении с результатами монополярной трансуретральной резекции и вапоризации является увеличение общей 5-летней кумулятивной вероятности выживания на 5,0%: TURis+var – 67,2%; TUR+var – 62,2% $p_{Log-Rank} = 0,04$. Указанная тенденция прослеживается в течение всего периода наблюдения. Медиана общей выживаемости после TURis+var составила 43,2 мес., после TUR+var – 27,0 мес. Для исследуемых групп графическая интерпретация анализируемых функций общей выживаемости выглядит следующим образом (рис. 1).

Анализируя функцию плотности распределения вероятности выживания, отмечено, что максимальная вероятность смерти в ГКС приходится через 10 мес. после

операции, в то время как в ОГ после выполнения биполярного вмешательства пик максимальной вероятности смерти зафиксирован на 49-м мес., т.е. на 39 мес. позже. Наиболее высокие показатели общей 5-летней вероятности выживания зарегистрированы в ОГ у больных с неинвазивной папиллярной карциномой TaN0M0: ОГ – 77,7%; ГКС – 62,6% ($p_{Log-Rank} = 0,006$). При распространении опухоли на субэпителиальную соединительную ткань T1N0M0 анализируемый показатель снижался в ОГ до 65,4%, а в ГКС – до 62,5% ($p_{Log-Rank} = 0,69$). Аналогичная тенденция прослеживается и при carcinoma in situ: в ОГ – 50,0%, а в ГКС – 30,0% ($p_{Log-Rank} = 0,16$). Статистически значимо выше функция общей пятилетней

вероятности выживания отмечена после биполярной TURis+var (74,5%) по сравнению с монополярной TUR+var (63,1%) у больных РМП и степени дифференцировки онкологического процесса G1 ($p_{Log-Rank} = 0,001$). Несмотря на то, что монополярная TUR-var продемонстрировала преимущества перед биполярной TURis+var, по изучаемому показателю у больных мышечно-неинвазивным РМП и степени дифференцировки G2 и G3 различия между выборками признаны статистически незначимыми. Так, при G2 общая 5-летняя вероятность выживания составила в ГКС – 0,608 (60,8%), а в ОГ – 0,517857 (51,8%) $p_{Log-Rank} = 0,29$; при G3 в ГКС – 0,571429 (57,1%) и в ОГ – 0,375 (37,5%) $p_{Log-Rank} = 0,52$.



Примечание - "+" цензурированные данные.

Рис. 1. Общая 5-летняя кумулятивная вероятность выживания больных мышечно-неинвазивным РМП в исследуемых группах

Таблица 2
Кумулятивная общая 5-летняя выживаемость больных мышечно-неинвазивным РМП в исследуемых группах, %

Степень распространенности	Исследуемые группы		$p_{Log-Rank}$
	ОГ (TURis+var)	ГКС (TUR+var)	
Выживаемость	67,2	62,2	0,04*
TaN0M0	77,7	62,6	0,006*
T1N0M0	65,4	62,5	0,69
CIS	50,0	30,0	0,16
G1	74,5	63,1	0,001*
G2	51,8	60,8	0,29
G3	37,5	57,1	0,52

Примечание. Использовался актуриальный метод расчета выживаемости; *различия статистически значимы по сравнению с группой клинического сравнения ($p < 0,05$).

Статистическая значимость общей пятилетней кумулятивной выживаемости между исследуемыми группами в подгруппах адьювантного лечения без него: операция в моно-

режиме (ОГ-59,2%, ГКС-52,8% $p_{Log-Rank} = 0,1$) и операция+доксорубин (ОГ-76,8%, ГКС-65,1% $p_{Log-Rank} = 0,07$) носила критический характер ($0,1 > p > 0,05$) и могла быть

признана или отвергнута при дальнейшей детализации математической модели. Не установлена статистическая значимость показателя общей пятилетней кумулятивной вероятности выживания после биполярной

TURis+var в подгруппах адъювантной лекарственной терапии: операция+митомицин С (ОГ-76,3%, ГКС-76,2% $p_{Log-Rank} = 0,78$) и операция+вакцина БЦЖ (ОГ-54,2%, ГКС-52,7% $p_{Log-Rank} = 0,59$).

Таблица 3

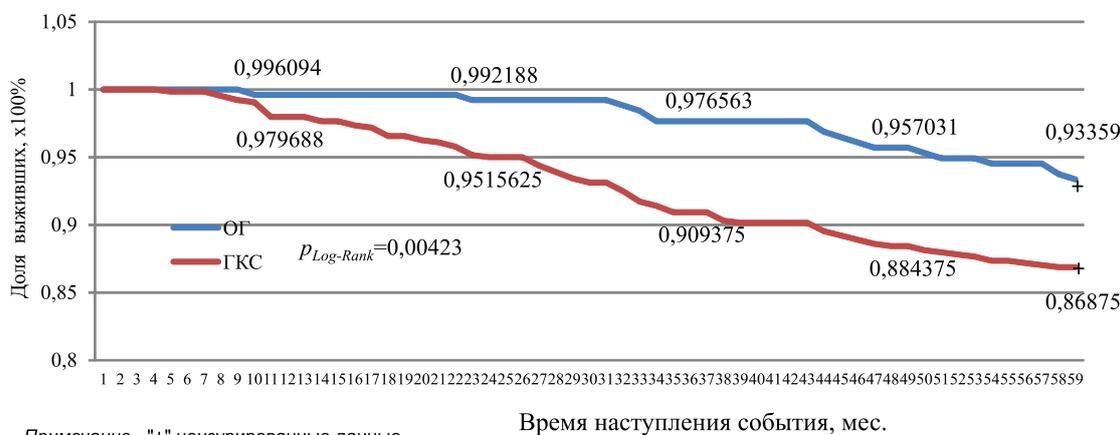
Кумулятивная общая 5-летняя выживаемость больных мышечно-неинвазивным РМП в подгруппах адъювантного внутрипузырного лечения, %

Вид лечения, подгруппы	Исследуемые группы		$P_{Log-Rank}$
	ОГ (TURis + var)	ГКС (TUR + var)	
Операция в монорежиме	59,2	52,8	0,095**
Операция + доксорубицин	76,8	65,1	0,07**
Операция + митомицин С	76,3	76,2	0,78
Операция+вакцина БЦЖ	54,2	52,7	0,59

Примечание. Использовался актуриальный метод расчета выживаемости; *различия статистически значимы по сравнению с группой клинического сравнения ($p < 0,05$); ** статистическая значимость носит критический характер ($0,1 > p > 0,05$).

Основной интерес представляет скорректированная (поправленная) выживаемость, учитывающая случаи смерти онкологических больных только по основному заболеванию. За пятилетний период наблюдения от прогрессирования РМП скончался 101 (11,3%) пациент, из них при первичных опухолях – 45 (7,8%), рецидивных – 56 (17,7%); в стадии TaN0M0 – 16 (5,1%), T1N0M0 – 80 (14,1%), carcinoma in situ – 5 (38,5%) человек и степенью дифференцировки G1 – 49 (7,5%), G2 – 37 (20,6%), G3 – 15 (23,1%) пациентов; переходноклеточные опухоли были у 80 (11,0%), плоскоклеточные – у 15 (13,8%), аденокарцинома – у 6 (9,7%); одиночные новообразования – у 40 (6,0%), мультифокальные – у 61 (27,1%) пациента.

Сравнивая функции выживания в исследуемых группах, мы установили, что скорректированная пятилетняя кумулятивная вероятность выживания больных РМП на конец пятилетнего периода наблюдения в ОГ была выше и равна 0,933594 (93,4%), а в ГКС – 0,86875 (86,9%). Существующие различия между группами по изучаемому показателю признаны статистически значимыми $p_{Log-Rank} = 0,004$. Выдвинутая нулевая гипотеза (H_0) об отсутствии различий между группами отвергнута. Медиана скорректированной выживаемости после TURis + var – 44,4 мес., а после TUR+var – 29,4 мес. Для исследуемых групп графическая интерпретация анализируемых функций скорректированной выживаемости выглядит следующим образом (рис. 2).



Примечание - "+" цензурированные данные.

Рис. 2. Скорректированная 5-летняя кумулятивная вероятность выживания больных мышечно-неинвазивным РМП в исследуемых группах

Биполярная трансуретральная резекция и вапоризация TURis + var в физиологическом растворе обеспечила статистически большую скорректированную пятилетнюю выживаемость ряда ключевых выборок больных по сравнению с эталон-

ным методом эндоуретрального лечения – монополярной TUR+var: TaNOM0 (ОГ – 100,0% и ГКС – 92,8%; $p_{Log-Rank} = 0,007$); T1NOM0 (ОГ – 90,3% и ГКС – 84,1%; $p_{Log-Rank} = 0,045$); G1 (ОГ – 97,3% и ГКС – 90,6%; $p_{Log-Rank} = 0,003$).

Таблица 4

Кумулятивная скорректированная 5-летняя выживаемость больных мышечно-неинвазивным РМП в исследуемых группах, %

Степень распространенности	Исследуемые группы		$P_{Log-Rank}$
	ОГ (TURis+var)	ГКС (TUR+var)	
Выживаемость	93,4	86,9	0,00423*
TaNOM0	100,0	92,8	0,00683*
T1NOM0	90,3	84,1	0,04563*
CIS	66,7	57,1	1,0
G1	97,3	90,6	0,003*
G2	83,9	77,6	0,28589
G3	81,3	75,5	0,61045

Примечание. Использовался актуриальный метод расчета выживаемости; *различия статистически значимы по сравнению с группой клинического сравнения ($p < 0,05$).

Несмотря на выявленные преимущества биполярной TURis + var (ОГ) во всех подгруппах адьювантного внутрипузырного лечения статистическая значимость показателя скорректированной пятилетней кумулятивной выживаемости в сопоставлении с аналогичными результатами в подгруппах монополярной TUR + var (ГКС) была установлена только при использовании

вакцины БЦЖ: ОГ – 89,6%, ГКС – 74,5% $p_{Log-Rank} = 0,04$. В подгруппах: операция в монорежиме (ОГ – 90,8%, ГКС – 84,6% $p_{Log-Rank} = 0,158$); операция+доксорубин (ОГ – 96,4%, ГКС – 89,6% $p_{Log-Rank} = 0,104$) и операция+митомицин С (ОГ – 96,1%, ГКС – 90,8% $p_{Log-Rank} = 0,148$) различия признаны статистически незначимыми.

Таблица 5

Кумулятивная скорректированная 5-летняя выживаемость больных мышечно-неинвазивным РМП в подгруппах адьювантного внутрипузырного лечения, %

Вид лечения, подгруппы	Исследуемые группы		$P_{Log-Rank}$
	ОГ (TURis+var)	ГКС (TUR+var)	
Операция в монорежиме	90,8	84,6	0,15837
Операция + доксорубин	96,4	89,6	0,10359
Операция + митомицин С	96,1	90,8	0,14874
Операция+вакцина БЦЖ	89,6	74,5	0,04008*

Примечание. Использовался актуриальный метод расчета выживаемости; *различия статистически значимы по сравнению с группой клинического сравнения ($p < 0,05$).

В нашем исследовании биполярный метод обеспечил статистически значимо большую безрецидивную пятилетнюю кумулятивную вероятность выживания больных мышечно-неинвазивным РМП по сравнению с монополярным: ОГ – 63,3% и ГКС – 44,8%, $p_{Log-Rank} = 0,0000$ ($p < 0,05$). Медиана безрецидивной выживаемости после TURis + var – 43,8 мес., а после TUR + var – 7,3 мес.

Данные представленные в табл. 6, свидетельствуют о статистически значимо

большей безрецидивной пятилетней вероятности выживания больных мышечно-неинвазивным РМП при: TaNOM0 (ОГ – 73,4% и ГКС – 53,2%, $p_{Log-Rank} = 0,00017$); T1NOM0 (ОГ – 57,7% и ГКС – 41,1%, $p_{Log-Rank} = 0,00000$); CIS (ОГ – 50,0% и ГКС – выживших нет, $p_{Log-Rank} = 0,02306$); G1 (ОГ – 72,8% и ГКС – 48,1%, $p_{Log-Rank} = 0,0000$) и G3 (ОГ – 18,8% и ГКС – 14,3%, $p_{Log-Rank} = 0,0015$). При средней степени дифференцировки онкологического процесса пятилетняя безрецидивная выживаемость

в ОГ и ГКС была практически на одном уровне, однако различия между группами признаны статистически незначимыми: в ОГ – 0,446429 (44,6%), а в ГКС – 0,4516 (45,2%) $p_{Log-Rank} = 0,56730$.

Чрезвычайно важным было оценить безрецидивную кумулятивную пятилетнюю вероятность выживания после различных вариантов комплексного адьювантного внутривезикулярного лечения.

Таблица 6

Кумулятивная безрецидивная 5-летняя выживаемость больных мышечно-неинвазивным РМП в исследуемых группах, %

Степень распространенности	Исследуемые группы		$P_{Log-Rank}$
	ОГ (TURis+vap)	ГКС (TUR+vap)	
Выживаемость	63,3	44,8	0,0000*
TaNOM0	73,4	53,2	0,00017*
T1NOM0	57,7	41,1	0,00000 *
CIS	50,0	-	0,02306*
G1	72,8	48,1	0,0000*
G2	44,6	45,2	0,5673
G3	18,8	14,3	0,0015*

Примечание. Использовался актуриальный метод расчета выживаемости; *различия статистически значимы по сравнению с группой клинического сравнения ($p < 0,05$).

Как видно из представленной выше табл. 7, биполярное эндоуретральное вмешательство продемонстрировало статистически значимое преимущество по

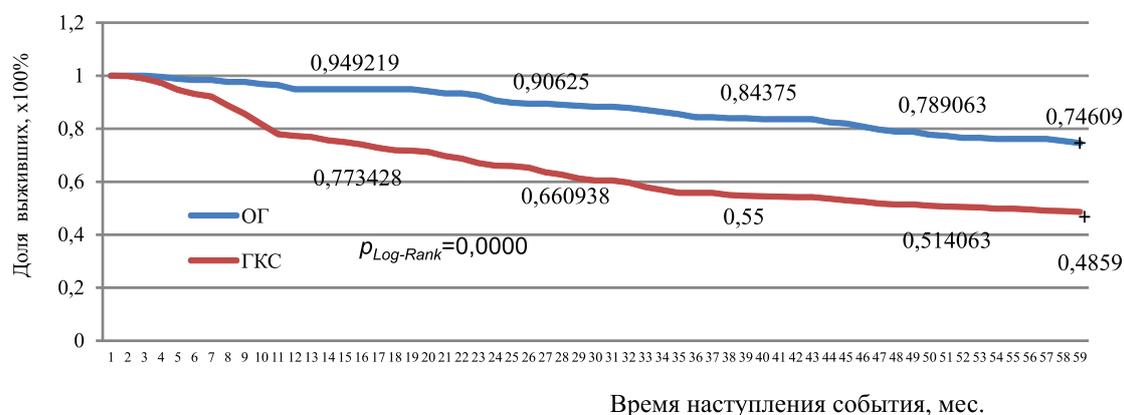
анализируемому показателю во всех подгруппах перед эталонным методом эндоуретрального лечения мышечно-неинвазивного РМП.

Таблица 7

Кумулятивная безрецидивная 5-летняя выживаемость больных мышечно-неинвазивным РМП в подгруппах адьювантного внутривезикулярного лечения, %

Вид лечения, подгруппы	Исследуемые группы		$P_{Log-Rank}$
	ОГ (TURis+vap)	ГКС (TUR+vap)	
Операция в монорежиме	60,5	31,8	0,0000*
Операция + доксорубин	71,4	58,1	0,0350*
Операция + митомицин С	73,7	55,4	0,00193*
Операция+вакцина БЦЖ	41,7	12,7	0,0000*

Примечание. Использовался актуриальный метод расчета выживаемости; *различия статистически значимы по сравнению с группой клинического сравнения ($p < 0,05$).



Примечание - "+" цензурированные данные.

Рис. 3. Безрецидивная скорректированная 5-летняя кумулятивная вероятность выживания больных мышечно-неинвазивным РМП в исследуемых группах

Наиболее точным показателем, отражающим излеченность больных мышечно-неинвазивным РМП, является скорректированная безрецидивная выживаемость. Новый биполярный метод эндоуретрального лечения обеспечил статистически значимо большую безрецидивную скорректированную 5-летнюю выживаемость больных мышечно-неинвазивным РМП по сравнению с монополярным: ОГ – 74,6% и ГКС – 48,6%, $p_{Log-Rank} = 0,0000$. Медиана безрецидивной скорректированной выживаемости после TURis + var – 40,2 мес., а после TUR+var – 8,4 мес.

Статистически значимо большая безрецидивная скорректированная пятилетняя выживаемость больных мышечно-неинвазивным РМП зарегистрирована при ряде ключевых выборов: TaN0M0 (ОГ – 80,9% и ГКС – 63,1%, $p_{Log-Rank} = 0,00131$); T1N0M0 (ОГ – 71,8% и ГКС – 41,6%, $p_{Log-Rank} = 0,00000$); CIS (ОГ – 50,0% и ГКС – 0, $p_{Log-Rank} = 0,00419$); G1 (ОГ – 85,9% и ГКС – 53,4%, $p_{Log-Rank} = 0,00000$) и G3 (ОГ – 18,8% и ГКС – 16,3%, $p_{Log-Rank} = 0,01378$) после

биполярной трансуретральной резекции и вапоризации в физиологическом растворе по сравнению с эталонным методом эндоуретрального лечения – монополярной TUR + var. Различия между группами у больных РМП и средней степени дифференцировки онкологического процесса (G2) признаны статистически незначимыми: в ОГ – 53,6%, а в ГКС – 43,2% $p_{Log-Rank} = 0,11067$. Статистически значимые преимущества биполярной TURis + var по показателю безрецидивной скорректированной кумулятивной пятилетней выживаемости отмечены во всех подгруппах адьювантного внутривезикулярного лечения, в том числе и при использовании оперативного лечения в монорежиме: операция в монорежиме (ОГ – 81,6% и ГКС – 40,2% $p_{Log-Rank} = 0,00000$); операция+доксорубин (ОГ – 80,4% и ГКС – 59,3% $p_{Log-Rank} = 0,00256$); операция+митомицин С (ОГ – 81,6% и ГКС – 56,9% $p_{Log-Rank} = 0,0013$) и операция + вакцина БЦЖ (ОГ – 45,8% и ГКС – 14,5% $p_{Log-Rank} = 0,00000$).

Таблица 8

Кумулятивная безрецидивная скорректированная 5-летняя выживаемость больных мышечно-неинвазивным РМП в подгруппах адьювантного внутривезикулярного лечения, %

Вид лечения, подгруппы	Исследуемые группы		$p_{Log-Rank}$
	ОГ (TURis + var)	ГКС (TUR + var)	
Операция в монорежиме	81,6	40,2	0,0000*
Операция + доксорубин	80,4	59,3	0,00256*
Операция + митомицин С	81,6	56,9	0,0013*
Операция+вакцина БЦЖ	45,8	14,5	0,0000*

Примечание. Использовался актуальный метод расчета выживаемости; *различия статистически значимы по сравнению с группой клинического сравнения ($p < 0,05$).

Выводы

Применение в условиях специализированного стационара нового эндоуретрального метода лечения мышечно-неинвазивного РМП биполярной TURis-var в 0,9% растворе NaCl вместо стандартно выполняемой операции монополярной TURis-var позволяет для большинства пациентов ожидать статистически значимого улучшения общей, скорректированной, безрецидивной и безрецидивной скорректированной 5-летней выживаемости. Установленные факты свидетельствуют о высокой клинической эффективности анализируемого метода и о существенном влиянии выбора метода эндоуретрального оперативного лечения

на отдаленные результаты лечения мышечно-неинвазивного РМП. Использование комплексного лечения, включающего проведение биполярной TURis-var в 0,9% растворе NaCl и адьювантной внутривезикулярной лекарственной терапии доксорубицином и митомицином С, позволяет достичь статистически значимо лучших показателей пятилетней безрецидивной и безрецидивной скорректированной выживаемости по сравнению с эталонным методом эндоуретрального лечения – монополярной TUR+var.

Список литературы

1. Аляев Ю.Г. Опыт использования биполярной трансуретральной резекции в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря // Онкоурология. – 2009. – № .1. – С. 32–34.

2. Гармаш С.В. Лечебно-реабилитационные мероприятия при осложнениях комбинированного лечения поверхностного рака мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 24 с.

3. Калантаров Р.А. Биполярная трансуретральная резекция при раке мочевого пузыря: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 27 с.

4. Петрова Г.В. Характеристика и методы расчета статистических показателей применяемых в онкологии: практическое пособие / Г.В. Петрова, О.В. Грецова, В.В. Старинский и др. – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. – 39 с.

5. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). In: EAU Guidelines, edn. presented at the EAU Annual Congress Congress Vienna, 2011. ISBN 978-90-79754-83-0

References

1. Alyaev Yu.G. Opyt ispol'zovaniya bipolyarnoj transuretral'noj rezekcii v lechenii poverxnostnyx opuxolej mochevogo puzyrya // Onkourologiya. 2009. no. 1. pp. 32–34.

2. Garmash S.V. Lechebno-reabilitacionnye meropriyatiya pri oslozhneniyax kombinirovannogo lecheniya poverxnostnogo raka mochevogo puzyrya: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2011. 24 p.

3. Kalantarov R.A. Bipolyarnaya transuretral'naya rezekciya pri rake mochevogo puzyrya: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2010. 27 p.

4. Petrova G.V. Charakteristika i metody rascheta statisticheskix pokazatelej primenyaemyx v onkologii. Prakticheskoe posobie / G.V. Petrova, O.V. Grecova, V.V. Starinskij i dr. – M.: FGU MNIОI im. P.A. Gercena Roszdrava, 2005. 39 p.

5. Babjuk M., Oosterlinck W., Sylvester R., et al. EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). In: EAU Guidelines, edn. presented at the EAU Annual Congress Congress Vienna, 2011. ISBN 978-90-79754-83-0

Рецензенты:

Дворниченко В.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск;

Лалетин В.Г., д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой терапии, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, г. Иркутск.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

УДК 616-053.4

ОСОБЕННОСТИ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА БЕНЗОЛОМ И ТОЛУОЛОМ

^{1,2}Маклакова О.А., ^{1,2}Устинова О.Ю., ^{1,2}Лужецкий К.П., ¹Румянцева А.Н.,
¹Байдина А.С., ²Пермяков И.А.

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru;

²Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь

Выявлены особенности вегетативных нарушений у детей, ассоциированных с воздействием бензола и толуола. Показано, что у каждого пятого ребенка, проживающего в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом и толуолом, отмечались жалобы вегетативного характера. В крови детей группы наблюдения содержание бензола и толуола в 3,4–10 раз превышало показатели группы сравнения. Больше половины детей, проживающих в условиях загрязнения среды обитания, имели нарушения процессов автоматизма миокарда в виде синусовой брадиаритмии и аритмии. При анализе вариабельности сердечного ритма выявлено, что для детей группы наблюдения был характерен исходный вегетативный тонус в виде ваготонии и асимпатикотонической реактивности. Установлены статистически достоверные причинно-следственные связи между показателями инструментальных исследований и повышенным содержанием в крови бензола и толуола.

Ключевые слова: химические токсиканты промышленного происхождения, вегетативная дисфункция, исходный вегетативный тонус, вегетативная реактивность, кардиоинтервалография, бензол, толуол

FEATURES OF VEGETATIVE DISORDERS IN CHILDREN LIVING IN AIR POLLUTION BENZENE AND TOLUENE

^{1,2}Maklakova O.A., ^{1,2}Ustinova O.Y., ^{1,2}Luzhetskiy K.P., ¹Rumyantseva A.N.,
¹Baydina A.S., ²Permyakov I.A.

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,
Perm, e-mail: olga_mcl@fcrisk.ru;

²Perm State National Research University, Perm

The features of autonomic disorders in children associated with exposure to benzene and toluene. It is shown that one in five children living in conditions of ambient air pollution with benzene and toluene were observed vegetative nature of the complaint. In the blood of the children of the observation group of benzene and toluene in 3,4–10 times higher than the comparison group. More than half of children living in conditions of environmental pollution had a breakdown of the processes in the form of automatism infarction bradyarrhythmias and sinus arrhythmia. In the analysis of heart rate variability revealed that the children of the observation group was characterized by initial autonomic tone as vagotonia asimpatikotonicheskaya and reactivity. A statistically reliable cause-and-effect relationships between measures of instrumental studies and elevated blood levels of benzene and toluene.

Keywords: industrial chemical toxicants, vegetative dysfunction, initial autonomic tone, autonomic reactivity, cardiointervalography, benzene, toluene

Проблема ухудшения здоровья детского населения, связанного с влиянием неблагоприятных факторов среды обитания, в последнее время привлекает все большее внимание. В крупных городах с развитой промышленностью и поликомпонентным загрязнением атмосферного воздуха химическими токсикантами заболеваемость детей в 4–5 раз выше, чем на территориях санитарно-гигиенического благополучия [3, 5, 7, 13].

По данным статистической отчетности, уровень патологии нервной системы и органов чувств за последние пять лет вырос на 35%. По данным исследований показано, что распространенность вегетативных дисфункций у детей и подростков в промышленных городах достигает 82%, что пре-

вышает в 2,8 раза показатель относительно территорий санитарно-гигиенического благополучия [1, 3, 6, 9, 10, 14]. Начинаясь в детском возрасте, дисфункции вегетативной нервной системы в дальнейшем при воздействии разнообразных неблагоприятных факторов создают риск и могут привести к развитию ишемической болезни сердца, атеросклероза или артериальной гипертензии [4, 6, 11].

В ряде исследований установлено, что внешнесредовые химические факторы, действуя на органы и системы, способствуют срыву адаптационно-компенсаторных механизмов и приводят к развитию нарушений состояния здоровья детей [2, 4, 11, 15, 16]. Поступая в организм, бензол и толуол обладают прямым цитотоксическим или

опосредованным метаболическим действием на центральную и периферическую нервную систему [8, 12, 15, 16]. Под воздействием этих соединений происходят нарушения гомеостаза свободно-радикального окисления с активацией антиоксидантной системы и ее последующей декомпенсацией в результате истощения антиокислительных резервов; стимуляция нейро-гуморальной регуляции с развитием нейроэндокринного синдрома [8, 15, 16]. В силу особенностей метаболических процессов, незрелости многих защитных механизмов, наличия критических периодов роста и развития организм ребенка оказывается наиболее чувствительным к действию токсикантов промышленного происхождения (бензол и толуол) [3, 6, 15, 16].

Таким образом, особое место в изучении патологии нервной системы занимает исследование особенностей нейровегетативных нарушений, обусловленных неблагоприятной средой обитания, связанных с загрязнением атмосферного воздуха бензолом и толуолом.

Цель исследования – выявление клинико-функциональных особенностей вегетативных дисфункций у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха бензолом и толуолом.

Материалы и методы исследования

Клиническое обследование, комплекс инструментальных, химико-аналитических методов исследования. Оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводили путем записи электрокардиограммы (ЭКГ) на аппарате Schiller AT-10plus, исследование различных звеньев вегетативной нервной системы осуществляли с помощью кардиоритмографической программы «Поли-Спектр» по стандартной методике. Химико-аналитическое исследование включало определение в крови детей содержания бензола, толуола на газовом хроматографе в соответствии с «Методическими рекомендациями об обнаружении и определении 1,2-дихлорэтана и ряда ароматических углеводородов в биологическом материале методом газожидкостной хроматографии», утвержденными Министерством здравоохранения СССР 4.12.78 г. № 10-8/82 (Зайцева Н.В., 1992).

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено комплексное обследование 102 детей 5–7 лет (группа наблюдения), проживающих на селитебной территории с загрязнением атмосферного воздуха бензолом и толуолом. Оценка риска на исследуемой территории показала, что при хроническом ингаляционном воздействии бензола, толуола индекс опасности (ИП) развития заболеваний нервной системы составляет 4,38.

Группу сравнения составили 56 человек, проживающих на территориях относительного санитарно-гигиенического благополучия. По критерию индекса опасности (ИП) риск развития патологии нервной системы, связанной с неблагоприятным воздействием химических факторов среды обитания, у детей этой группы был менее 1,0. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В группы исследования были включены дети, не имевшие в анамнезе врожденной патологии, органических и инфекционных заболеваний центральной нервной системы. Из исследования были исключены дети, чьи родители страдали алкоголизмом или наркоманией, а также дети из асоциальных семей.

В ходе химико-аналитического исследования у детей группы наблюдения установлено наличие в крови бензола ($0,0103 \pm 0,007$ мг/дм³), толуола ($0,0020 \pm 0,0011$ мг/дм³) в концентрациях, статистически значимо превышающих референтные уровни ($0,0 \pm 0,0$ мг/дм³, $p = 0,00$) и показатели группы сравнения ($0,0030 \pm 0,0016$ мг/дм³, $p = 0,049$ и $0,0002 \pm 0,0003$ мг/дм³, $p = 0,003$ соответственно).

Жалобы вегетативного характера достоверно чаще отмечались у детей группы наблюдения в виде головных болей (26,06% против 10,91% группы сравнения, $p = 0,019$), раздражительности (19,0 и 6,12% соответственно, $p = 0,03$), непереносимости поездок в транспорте (21,13 и 5,45% соответственно, $p = 0,01$). Дополнительным неблагоприятным фактором, способствующим формированию вегетативных нарушений в экологически неблагоприятных условиях, явилась низкая двигательная активность (11,0 и 2,04% соответственно, $p = 0,046$).

По результатам клинического обследования детей выявлено, что заболевания нервной системы в 1,7 раза чаще встречались в группе наблюдения (63,9% против 36,7% группы сравнения, $p = 0,00$) и были представлены астено-невротическим синдромом (25,8% против 19,1% группы сравнения, $p = 0,25$) и синдромом вегетативных дисфункций, которые в группе наблюдения диагностировались в 2,8 раза чаще в отличие от сравниваемой группы (36,5 и 13,2% соответственно, $p = 0,00$). Установлена достоверная причинно-следственная связь между развитием вегетативных нарушений и повышенным уровнем бензола и толуола в крови ($R^2 = 0,34-0,73$; $24,76 \leq F \leq 167,65$; $p = 0,00$).

Оценка показателей электрокардиографического исследования показала, что частота сердечных сокращений, положение

электрической оси сердца и временные параметры электрокардиограммы (зубец Р, интервал PQ, комплекс QRS, интервала Q–T) не имели достоверных различий в обеих группах и находились в пределах возрастной нормы. При анализе процессов

возбуждения и проведения в миокарде установлено, что у детей группы наблюдения в 1,97 раза достоверно чаще встречались нарушения автоматизма сердечной мышцы, чем в группе сравнения (55,7 и 28,3 % соответственно, $p = 0,003$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели процессов проводимости в миокарде по данным электрокардиограммы, %

Характеристика	Группа наблюдения	Группа сравнения	p^*
Норма	44,3	71,7	0,003
Нарушения синусового ритма:	55,7	28,3	0,003
– синусовая тахикардия	13,6	6,5	0,21
– синусовая брадикардия	7,9	15,2	0,19
– синусовая аритмия	11,5	4,4	0,17
– синусовая брадиаритмия	19,3	2,2	0,006
– другие нарушения	3,4	-	0,21

Примечание. p^* – достоверность различий показателей у детей сравниваемых групп.

Среди нарушений синусового ритма в группе наблюдения встречались в 2 раза чаще синусовая тахикардия ($p = 0,21$), в 2,6 раза – синусовая аритмия ($p = 0,17$) и в 8,8 раза – синусовая брадиаритмия ($p = 0,006$).

Анализ показателей кардиоинтервалографии выявил, что преобладающим типом исходного вегетативного тонуса в группе наблюдения являлась ваготония (в 41,4%), что в 2 раза достоверно выше группы сравнения (табл. 2). Величина вариационного размаха (Дх), характеризующая активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, у детей наблюдаемой группы превышала физиологическую норму и показатель группы сравнения (табл. 3). В группе сравнения преобладающим был

эйтонический тип исходного вегетативного тонуса, что в 2 раза достоверно выше показателя детей, проживающих на территории с загрязнением атмосферного воздуха бензолом и толуолом ($p = 0,01$).

Показатель гуморальной регуляции (МО – мода) у обследованных детей находился ниже возрастной нормы и достоверно отличался от сравниваемой группы ($0,59 \pm 0,02$ и $0,64 \pm 0,03$ с соответственно, $p = 0,021$). Уровень центральной регуляции ритма сердца в группе наблюдения был достоверно низким (ИН1 $50,4 \pm 16,9$ у.е., $p = 0,00$) относительно физиологических значений и не имел достоверных различий с группой сравнения (ИН $46,9 \pm 11,7$ у.е., $p = 0,73$) (табл. 3).

Таблица 2

Исходный вегетативный тонус у детей исследуемых групп, %

ИВТ	Группа наблюдения	Группа сравнения	p^*
Ваготония	41,4	20,0	0,05
Эйтония	31,0	63,3	0,01
Симпатикотония	10,4	6,7	0,32
Выраженная симпатикотония	17,2	10,0	0,22

Примечание. p^* – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения.

Таблица 3

КИГ-показатели детей исследуемых групп

Показатель	Физиологические значения	Группа наблюдения	Группа сравнения	p^*	p^*1
Мо, с	$0,62 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,02$	$0,64 \pm 0,03$	0,09	0,021
Дх, с	$0,23 \pm 0,05$	$0,37 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,03$	0,00	0,001
АМо, %	$27 \pm 1,0$	$36,7 \pm 4,1$	$36,0 \pm 3,5$	0,19	0,81
ИН1, у.е.	94 ± 15	$50,4 \pm 16,9$	$46,9 \pm 11,7$	0,00	0,73

Примечания: p^* – достоверность различий между нормой и группой наблюдения; p^*1 – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения.

Анализ корреляционных взаимосвязей у дошкольников, проживающих на территории санитарно-гигиенического неблагополучия, показал, что при повышенном содержании в крови бензола и толуола показатель моды и индекс напряжения снижается ($r = -0,36-0,39$, $p = 0,015-0,034$), а величина вариационного размаха (Дх) увеличивается ($r = 0,42-0,51$, $p = 0,005-0,01$).

Оценка вегетативной реактивности при проведении клиноортостатической пробы показала наличие у детей группы наблюдения симпатикотонического типа ответной реакции в 44,8% случаев, что

в 1,2 раза реже, чем в группе сравнения (53,3%, $p > 0,05$). Преобладающим типом реактивности в группе наблюдения являлся асимпатикотонический (34,5 и 16,7% соответственно, $p = 0,04$) (табл. 4), при котором отсутствовало ожидаемое напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов и отмечалась ареактивность симпатического (ИН2), парасимпатического (ИВР) и гуморально-метаболического (VLF%) звеньев ВНС (табл. 5). В группе сравнения преобладающий тип реактивности – гиперсимпатикотонический (30,0% против 20,7% группы наблюдения, $p = 0,17$).

Таблица 4

Типы вегетативной реактивности у детей исследуемых групп, %

Вегетативная реактивность	Группа наблюдения	Группа сравнения	p^*
Асимпатикотоническая	34,5	16,7	0,04
Симпатикотоническая	44,8	53,3	0,19
Гиперсимпатикотоническая	20,7	30,0	0,17

Примечание. p^* – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения.

Таблица 5

Показатели вегетативной реактивности у детей исследуемых групп, %

Показатель	Группа наблюдения	Группа сравнения	p^*
ИВР	83,63 ± 18,71	153,22 ± 25,04	0,01
ИН2	120,89 ± 30,27	54,38 ± 19,49	0,00
VLF%	28,062 ± 3,5	43,21 ± 4,1	0,00

Примечание. p^* – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения.

Установлено, что при увеличении в крови бензола и толуола показатель VLF% снижается ($r = -0,39-0,49$, $p = 0,008$). У детей, проживающих на территории с загрязнением атмосферного воздуха ароматическими углеводородами (бензол, толуол), вероятность асимпатикотонической вегетативной реактивности достоверно возрастает при повышенном уровне в крови толуола ($R^2 = 0,57$; $F = 27,62$; $p = 0,00$).

Заключение

Проведенное клинико-функциональное обследование детей дошкольного возраста, проживающих в условиях неблагополучия среды обитания, выявило, что у 64% детей заболевания нервной системы, обусловленные повышенным содержанием в крови бензола и толуола, протекают в виде астено-невротического синдрома и вегетативной дистонии и проявляются головной болью,

раздражительностью, непереносимостью поездок в транспорте; нарушениями процессов проведения и автоматизма миокарда в виде синусовой брадиаритмии и аритмии; ваготоническим типом исходного вегетативного тонуса и асимпатикотонической реактивностью.

В результате исследований было установлено, что бензол и толуол, вызывая дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, ведут к напряжению адаптационно-компенсаторных механизмов и нарушению деятельности регуляторных систем, что свидетельствует о нарушениях гомеостаза организма.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Министерства образования и науки РФ в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг. (Соглашение № 14 В37.21.0570).

Список литературы

1. Аркадьева Т.В. Оценка влияния повреждающих факторов внешней среды на организм ребенка по изменению нервной регуляции сердца // Кубанский научный медицинский вестник. – 1995. – № 2–3 (9–10). – С. 76–78.
2. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, М.С. Клецкин. – М., 1984. – 222 с.
3. Белоконов К.Н. Изменение сердечно-сосудистой системы у детей из неблагоприятных территорий Пермского региона: автореф. дис. ... канд. мед. наук / К.Н. Белоконов. – Пермь, 1998. – 24 с.
4. Вейн А.М. Вегетативно-сосудистая дистония // Медицина. – М., 1981. – 306 с.
5. Горобец П.Ю., Ильченко И.Н., Ляпунов С.М., Шугаева Е.Н. Распространенность экологически зависимых нарушений нервно-психического развития у детей в возрасте 4–7 лет при хроническом воздействии тяжелых металлов в малых дозах // Профилактик. заболеваний. и укрепление здоровья. – 2005. – № 1. – С. 14–20.
6. Зубарев А.Ю. Гигиеническая оценка воздействия химических факторов риска на сердечно-сосудистую систему и организация профилактической модели амбулаторно-поликлинической помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь: 2009. – 26 с.
7. Косарев В.В., Сиротко И.И. Загрязняющие факторы окружающей среды крупного промышленного города // Гигиена и санитария. – 2002. – № 1. – С. 6–8.
8. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб., 2002. – 119 с.
9. Кучма В.Р. Состояние и прогноз здоровья школьников (итоги 40-летнего наблюдения) // Российский педиатрический журнал. – 2007. – № 1. – С. 53–57.
10. Лучанинова В. Н. Комплексная оценка состояния здоровья детей на фоне техногенной нагрузки // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 1. – С. 29–33.
11. Неудахин, Е.В., Кушнир, С.М. Вегетодокринные нарушения в развитии психосоматической патологии у детей // Практика педиатра. – 2007. – № 3. – С. 12–14.
12. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А., Авалиани С.Л., Буштуева К.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М., 2002. – 408 с.
13. Оценка нарушений состояния здоровья и микроаномалий развития детей / Л.И. Колесникова, В.В. Долгих, Т.А. Астахова и др. // Бюллетень Со РАМН. – 2008. – № 1 (129). – С. 26–29.
14. Рахманин Ю.А., Иванов С.И., Новиков С.М., Ревазова Ю.А., Русаков Н.В. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 5–7.
15. Toxicological profile for benzene, US, 2007; U.S. department of health and human services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, (ATSDR). 2007. Toxicological profile for Benzene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
16. Toxicological profile for toluene, US, 2000; U.S. department of health and human services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. ATSDR-HE-CS-2002-0008.
17. nervnoj reguljacii serdca. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*, 1995, no. 2–3 (9–10), pp. 76–78.
18. 2. Baevskij R.M. Matematicheskij analiz izmenenij serdechnogo ritma pri stresse, Moscow, 1984. 222 p.
19. 3. Belokon K.N. Izmenenie serdechno-sosudistoj sistemy u detej iz neblagopoluchnyh territorij Permskogo regiona. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Perm, 1998. 24 p.
20. 4. Vajn A.M. Vegetativno-sosudistaja distonija. Moscow, 1981. 306 p.
21. 5. Gorobec P.Ju., Il'chenko I.N., Ljapunov S.M., Shugaeva E.N., Rasprostranennost' jekologicheski zavisimyh narushenij nervno-psihicheskogo razvitiya u detej v vozraste 4–7 let pri hronicheskom vozdejstvii tjazhelyh metallov v malyh dozah. *Profilakt. zabolev. i ukreplenie zdorovja*, 2005, no. 1, pp. 14–20.
22. 6. Zubarev A. Ju. Gigenicheskaja ocenka vozdejstvija himicheskix faktorov riska na serdechno-sosudistuju sistemu i organizacija profilakticheskoj modeli ambulatorno-poliklinicheskoj pomoshhi. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Perm, 2009. 26 p.
23. 7. Kosarev V.V., Sirotko I.I. Zagryaznjajushhie faktory okruzhajushhej sredy krupnogo promyshlennogo goroda. *Gigiena i sanitarija*, 2002, no. 1, pp. 6–8.
24. 8. Kucenko S.A. Osnovy toksikologii. Sant-Petersburg, 2002. 119 p.
25. 9. Kuchma V.R., Sostojanie i prognoz zdorovja shkol'nikov (itogi 40-letnego nabljudenija). *Rossijskij pediatričeskij zhurnal*, 2007, no 1, pp. 53–57.
26. 10. Luchaninova V.N., Kompleksnaja ocenka sostojanija zdorovja detej na fone tehnogennoj nagruzki. *Rossijskij pediatričeskij zhurna*, 2004, no 1, pp. 29–33.
27. 11. Neudahin E.V., Kushnir S.M., Vegetojendokrinnye narushenija v razvitii psihosomaticheskoj patologii u detej. *Praktika pediatra*, 2007, no. 3, pp. 12–14.
28. 12. Onishhenko G.G., Novikov S.M., Rahmanin Ju.A., Avaliani S.L., Bushtueva K.A. Osnovy ocenki riska dlja zdorovja naselenija pri vozdejstvii himicheskix veshhestv, zagryaznjajushhih okruzhajushhiju sredu. Moscow, 2002. 408 p.
29. 13. Ocenka narushenij sostojanija zdorovja i mikroanomalij razvitiya detej. *Bulleten So RAMN*, 2008, no. 1 (129), pp. 26–29.
30. 14. Rahmanin Ju.A., Ivanov S.I., Novikov S.M., Revazova Ju.A., Rusakov N.V., Aktualnye problemy kompleksnoj gigenicheskoj harakteristiki faktorov gorodskoj sredy i ih vozdejstvija na zdorove naselenija. *Gigiena i sanitarija*, 2007, no. 5, pp. 5–7.
31. 15. Toxicological profile for benzene, US, 2007; U.S. department of health and human services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry, (ATSDR). 2007. Toxicological profile for Benzene. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.
32. 16. Toxicological profile for toluene, US, 2000; U.S. department of health and human services Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry. ATSDR-HE-CS-2002-0008.

References

1. Arkadeva T.V. Ocenka vlijanija povrezhdajushhih faktorov vneshnej sredy na organizm rebenka po izmeneniju

Рецензенты:

Долгих О.В., д.м.н., заведующий отделом иммунологических методов исследования, ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Минаева Н.В., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 17.10.2013.

УДК 616.527-092:612.017.1

УЧАСТИЕ ИММУНОГЛОБУЛИНА G И ЕГО СУБКЛАССОВ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ АУТОИММУННОЙ ПУЗЫРЧАТКИ

^{1,2}Махнева Н.В., ^{1,2}Давиденко Е.Б., ³Зайденов В.А., ³Белецкая Л.В.

¹Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии
Департамента здравоохранения города Москвы;

²Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского;

³ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов
имени академика В.И. Шумакова», Москва, e-mail: makhneva@mail.ru

Аутоиммунная пузырчатка – это группа аутоиммунных буллезных дерматозов кожи и слизистых оболочек, где основная патогенетическая роль принадлежит циркулирующим аутоантителам иммуноглобулина класса G (IgG). Влияние IgG на развитие аутоиммунной пузырчатки не вызывает сомнений. Однако роль субклассов IgG в патогенезе аутоиммунной пузырчатки все еще до конца не ясна. Поскольку субклассы IgG ассоциируются с различными функциональными и антигенными свойствами, то и вопрос изучения их роли в развитии и течении пузырчатки остается до сих пор актуальным. С помощью прямого и непрямого методов иммунофлюоресценции нами были обследованы 57 больных аутоиммунной пузырчаткой в различные периоды развития патологического процесса. Выявлена вариабельность частоты выявления циркулирующих аутоантител и фиксированных иммунных комплексов в зависимости от периода развития аутоиммунной пузырчатки, продемонстрирована поликлональность гуморального ответа. В ходе проведения исследования было выявлено, что основную патогенетическую роль в развитии и течении этого буллезного дерматоза играют IgG4 и/или IgG1-аутоантитела, что совпадает с мнением ряда авторов.

Ключевые слова: аутоиммунная пузырчатка, патогенез, иммуноглобулин G, субклассы иммуноглобулина G

PARTICIPATION OF IMMUNOGLOBULIN G AND ITS SUBCLASSES ON DEVELOPMENT AND COURSE PROGNOSIS OF AUTOIMMUNE PEMPHIGUS

^{1,2}Makhneva N.V., ^{1,2}Davidenko E.B., ³Zaidenov V.A., ³Beletskaya L.V.

¹Moscow Research and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology;

²Moscow Regional Research Clinical Institute;

³Institute of Transplantation and Artificial Organs, Moscow, e-mail: makhneva@mail.ru

Autoimmune pemphigus is a group of autoimmune bullous dermatoses of skin and mucous membranes. The main role in pathogenesis of autoimmune pemphigus belongs to circulating immunoglobulin G (IgG) autoantibodies. Influence of IgG on the development of autoimmune pemphigus is undoubtable. However, the role of IgG subclasses is still unclear. As IgG subclasses are associated with different functional and antigenic properties, research of their role in development and course of pemphigus is still current relevant issue. Using direct and indirect immunofluorescence we have tested 57 patients with autoimmune pemphigus in various periods of pathological process. Variability of detection frequency of circulating autoantibodies and fixed immune complexes was detected depending on different periods of autoimmune pemphigus. The results of immunological researches show polyclonal humoral response in autoimmune pemphigus. During the research it was detected that the main pathogenic role in development and course of this bullous dermatosis was performed by IgG4 and/or IgG1 autoantibodies. This statement is in line with opinion of other authors.

Keywords: autoimmune pemphigus, pathogenesis, immunoglobulin G, immunoglobulin G subclasses

Аутоиммунная пузырчатка – это группа опасных для жизни аутоиммунных буллезных дерматозов, основным механизмом развития которых является потеря связи (адгезии) между кератиноцитами (акантолиз) с последующим образованием внутриэпидермальных пузырей [7, 8]. Акантолиз при аутоиммунной пузырчатке возникает в результате воздействия аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия. Аутоантитела относятся к классу иммуноглобулина G (IgG), и они не реагируют ни с одним из антигенов тканей других органов, кроме антигенов межклеточной субстанции многослойного плоского эпителия и телец Гассала тимуса человека и живот-

ных [1, 3, 6]. Патогенетическая роль этих аутоантител была подтверждена экспериментально на животных. Клинические признаки заболевания были воспроизведены путем внутривентрального введения сывороток, содержащих IgG-антитела, от больных пузырчаткой [13].

Несмотря на то, что патогенетическая роль IgG-аутоантител при аутоиммунной пузырчатке не вызывает сомнений, роль его субклассов в развитии заболевания до сих пор остается спорным вопросом. Многие авторы при исследовании пациентов с пузырчаткой обнаружили, что в сыворотке у большинства пациентов были выявлены все 4 субкласса IgG. Было предположено, что IgG-антитела пузырчатки содержат

4 вида субклассов [11]. При дальнейшем изучении этого вопроса было отмечено, что в образцах сыворотки пациентов с пузырчаткой распределение субклассов IgG все-таки различно [10]. Во многих исследованиях было показано, что у пациентов в активной стадии аутоиммунной пузырчатки выявляются высокие титры IgG1 и IgG4, что свидетельствует об их патогенетической роли при данном заболевании [9, 15]. Другие авторы свидетельствуют о том, что гуморальный ответ в активной стадии аутоиммунной пузырчатки обусловлен чаще субклассом IgG4, а в стадии ее ремиссии – IgG1 [9, 12].

Цель исследования – изучение роли IgG и его субклассов в разные периоды развития аутоиммунной пузырчатки.

Материалы и методы исследования

Были изучены образцы сывороток крови и биоптатов клинически интактных участков кожи 57 больных аутоиммунной пузырчаткой с использованием прямого и непрямого методов иммунофлюоресценции. При этом у 34 пациентов аутоиммунная пузырчатка была диагностирована впервые, у 13 наблюдалось обострение заболевания, у 10 других отмечена стадия ремиссии.

С целью выявления фиксированных антител (иммуноглобулинов) и полных иммунных комплексов исследовали образцы клинически интактной кожи 54 больных аутоиммунной пузырчатки в разные периоды ее развития (в клинически пораженной коже может наблюдаться полная дезорганизация ткани, что не позволит провести адекватное исследование). У 33 больных диагноз аутоиммунной пузырчатки был поставлен впервые, 12 других больных были обследованы в период обострения патологического процесса и 9 больных – в стадии клинической ремиссии болезни. Применяли классический прямой метод иммунофлюоресценции [2] с использованием моноспецифических люминесцирующих сывороток против основных классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. М.Ф. Гамалеи АМН РФ; ИМТЕК, Москва), люминесцирующих сывороток против C3 компонента комплемента (CHEMICON, Австралия) и фибриноген/фибрина (DAKO CYTOMATION, Дания). Использовали моноклональные антитела к субклассам иммуноглобулина (Ig) G (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) (SIGMA-ALDRICH, USA).

Серийные криостатные срезы помещали на предметное стекло, подсушивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем срезы промывали сменным физиологическим раствором с фосфатным буфером (PBS), pH 7,0–7,4, в течение 3–5 мин с целью удаления не связанных с тканями растворимых белков и обрабатывали люминесцирующей сывороткой (метка изотиоцианатом флюоресцеина) против иммуноглобулинов классов G, M, A, C3-компонента комплемента и фибриноген/фибрина в течение 30 мин. Затем вновь промывали PBS в течение 3–5 мин и заключали под покровное стекло в 60% нейтральный глицерин. С целью предохранения срезов от выгорания в люминесцентном микроскопе в глицерин добавляли кристаллик пара-фенилендиамина [4].

Для контроля одновременно проводили изучение фиксированных 96 этанолом криостатных срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, в световом микроскопе.

В случаях обнаружения IgG в межклеточных пространствах эпидермиса дополнительно исследовали серийные криостатные срезы кожи этих пациентов с использованием антител к субклассам IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4). Применялся классический прямой метод иммунофлюоресценции, описанный выше.

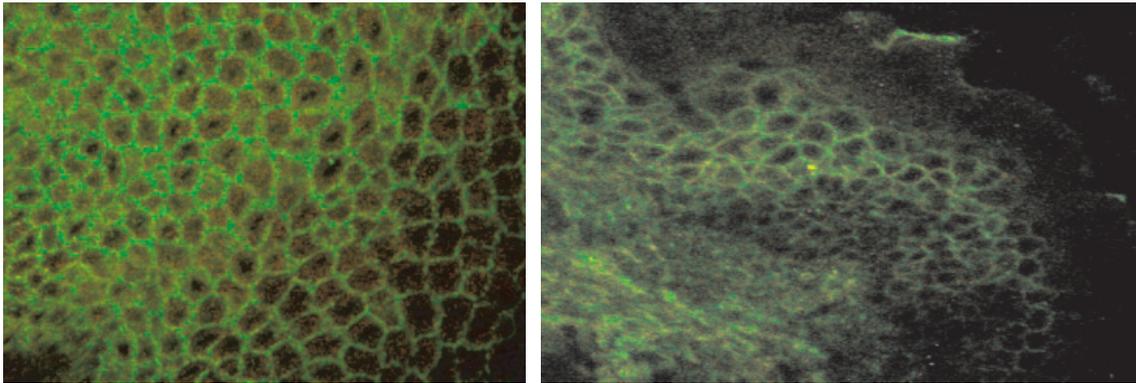
Непрямым методом иммунофлюоресценции [2, 3, 5] с применением люминесцирующей сыворотки против иммуноглобулина класса G (IgG) (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. М.Ф. Гамалеи АМН РФ) человека мы исследовали образцы сывороток крови 36 больных аутоиммунной пузырчаткой в разные периоды ее развития, из них 18 больным диагноз аутоиммунной пузырчатки был поставлен впервые, 8 больных были обследованы в период обострения болезни и 10 больных – в период клинической ее ремиссии. В качестве субстрата использована кожа теленка. Диагнозы всех больных были подтверждены с помощью биоптатов кожи прямым методом иммунофлюоресценции.

Нефиксированные криостатные срезы кожи теленка толщиной 4–5 микрон тщательно промывали физиологическим раствором PBS (pH 7,0–7,4) в течение 10 минут. Затем срезы обрабатывали меченой сывороткой больных. Эту сыворотку применяли в максимальном количестве разведений. Обработку срезов проводили во влажной камере в течение 45 минут. Далее срезы промывали в течение 3–5 минут с помощью PBS (pH 7,0–7,4), обрабатывали мечеными сыворотками против IgG человека и C3 компонента комплемента в течение 30 минут, вновь промывали в течение 3–5 минут PBS и заключали под покровное стекло в 60% нейтральный глицерин. С целью предохранения срезов от выгорания в люминесцентном микроскопе в глицерин добавляли кристаллик пара-фенилендиамина [4]. Препараты исследовали с помощью люминесцентного микроскопа LABORLUX фирмы LEIKA с объективом x40. Учитывали максимальное количество разведений, при которых получена четкая положительная реакция.

В случае выявления циркулирующих IgG-аутоантител, сыворотки обследованных пациентов были исследованы с использованием моноклональных антител к субклассам IgG (IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4) человека (SIGMA-ALDRICH, USA) непрямым методом иммунофлюоресценции, описанным выше. В качестве субстрата также использованы серийные срезы кожи теленка.

Результаты исследования и их обсуждение

Процент выявления циркулирующих IgG-аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции в сыворотке больных аутоиммунной пузырчаткой составил 80,5% (рисунок, а). Выявление фиксированного IgG в серийных криостатных срезах клинически интактных участков кожи больных прямым методом иммунофлюоресценции составило 94,4% (рисунок, б).



а

б

*Иммуногистохимическое исследование материала больных аутоиммунной пузырчаткой. x400:
а – криостатный срез кожи телянка. Обработка сывороткой больного аутоиммунной
пузырчаткой. Непрямой метод иммунофлюоресценции.*

*Реакция в межклеточной связывающей субстанции всех слоев эпидермиса;
б – криостатный срез кожи больного аутоиммунной пузырчаткой. Обработка меченой
сывороткой против IgG человека. Прямой метод иммунофлюоресценции. Фиксация IgG
в межклеточной связывающей субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса*

Анализ частоты выявления циркулирующих IgG-аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции многослойного плоского эпителия показал их вариабельность в зависимости от периода развития аутоиммунной пузырчатки. Так, циркулирующие IgG-аутоантитела чаще обнаруживаются при впервые выявленном заболевании (83,3%) и в стадии его обострения (87,5%), реже (70%) они обнаруживаются у больных с аутоиммунной пузырчаткой в стадии клинической ремиссии. Анализ частоты выявления фиксированного IgG показал идентичную картину вариабельности фиксированного IgG в зависимости от периодов развития болезни. Так, в стадии активного процесса (впервые диагностируемая аутоиммунная пузырчатка и период ее обострения) фиксированный IgG выявлялся в 100% случаях, в период клинической ремиссии – в 66,7% случаях.

При изучении субклассовой характеристики циркулирующих IgG-аутоантител непрямым методом иммунофлюоресценции в разные периоды развития аутоиммунной пузырчатки было выявлено, что в сыворотке крови IgG1-аутоантитела обнаруживались в 60,1% случаев. При этом при впервые выявленном заболевании циркулирующие IgG1-аутоантитела против антигенов межклеточной связывающей субстанции эпидермиса выявлялись в 75% случаев, в стадии обострения – в 57,1% случаев, в стадии клинической ремиссии – в 28,6% случаев. Специфические IgG2-аутоантитела были обнаружены у всех (100%) обследованных больных независимо от стадии па-

тологического процесса. Специфические IgG3-аутоантитела были выявлены в 41,4% случаях. При впервые выявленном заболевании циркулирующие IgG3-аутоантитела против антигенов межклеточной связывающей субстанции эпидермиса выявлялись в 40% случаях, в стадии обострения – в 57,1% случаях, в стадии клинической ремиссии – в 28,6% случаях. Циркулирующие IgG4-аутоантитела к антигенам межклеточной связывающей субстанции выявлялись в 86,2% случаях. При впервые выявленном заболевании циркулирующие IgG4-аутоантитела обнаружены в 93,3% случаях, в стадии обострения – в 100% случаях, в стадии клинической ремиссии – в 71,4% случаях.

При изучении субклассовой характеристики фиксированного IgG в серийных криостатных срезах клинически интактных участков кожи больных прямым методом иммунофлюоресценции в разные периоды развития аутоиммунной пузырчатки было выявлено, что фиксированный IgG1 обнаруживался у 64,7% больных. При впервые выявленном заболевании фиксированный IgG данного субкласса был обнаружен в 92,8% случаях, при обострении патологического процесса – в 50% случаях, в стадии клинической ремиссии – в 12,5% случаев. Фиксированный IgG2 в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса был обнаружен в 19,6% случаев. При впервые выявленном заболевании фиксированный IgG данного субкласса был выявлен в 27,6% случаях, при обострении патологического процесса – в 20% случаях, в стадии

клинической ремиссии – ни у одного обследуемого пациента. Фиксированный IgG3 в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса не был обнаружен ни у одного обследуемого больного. Фиксированный IgG4 в межклеточной связывающей субстанции был обнаружен в 94,1% случаев. При впервые выявленном заболевании фиксированный IgG данного субкласса был обнаружен в 92,9% случаях, при обострении патологического процесса – в 100% случаях, в стадии клинической ремиссии – 100%.

Сравнительная характеристика данных, полученных методами иммунофлюоресценции, демонстрирует, что фиксированный IgG в межклеточной связывающей субстанции выявляется чаще, чем циркулирующие в крови IgG-аутоантитела (94,4 и 80,5% соответственно). При этом фиксированный IgG в ткани обнаруживается чаще (66,7%) в активный период болезни (впервые выявленная и стадия обострения), а циркулирующие IgG-аутоантитела в сыворотке крови – чаще (70%) в стадии клинической ремиссии болезни. Это свидетельствует о наличии прочного гистогематического барьера между эпителием и кровотоком, который способствует уменьшению поступления аутоантител в большом количестве в кожу и создает условия для клинической ремиссии.

Наиболее часто (100%) выявляемыми являются циркулирующие IgG2-аутоантитела. Эти аутоантитела присутствуют в сыворотке крови всех больных, страдающих пузырчаткой независимо от ее клинической формы и стадии развития. Вторыми по частоте встречаемости (86,2%) являются IgG4-аутоантитела со 100% их участием в стадии обострения патологического процесса и 93,3% – в стадии первоначального развития болезни. Наличие циркулирующих IgG1-аутоантител установлено в 60,1% случаях. При этом отмечена тенденция снижения их роли в развитии аутоиммунного процесса. Так, при первоначальном развитии аутоиммунной пузырчатки IgG1-аутоантитела встречаются в 75% случаях, в стадии обострения – в 57,1% случаях, в стадии клинической ремиссии – в 28,6%. Циркулирующие IgG3-аутоантитела выявлялись в 41,4% случаях с наибольшей (57,1%) их активностью в стадии обострения болезни.

В тканях наиболее часто (94,1%) выявлялся фиксированный IgG4. При этом отмечено его активное участие в стадии обострения и клинической ремиссии заболевания (100%), реже – на первоначальном этапе развития (92,9%) аутоиммунной пузырчатки. Вторым по частоте выявляемости

(64,7%) был фиксированный IgG1 с активным его участием на начальном этапе развития аутоиммунного процесса (92,8%); реже данный субкласс фиксированного IgG встречался в периоды обострения (50%) и клинической ремиссии (12,5%) аутоиммунной пузырчатки. Фиксированный IgG2 в межклеточной связывающей субстанции встречался гораздо реже (19,6%) и только в периоды активного иммунопатологического процесса: в стадии первоначального развития болезни (27,6%) и ее обострения (20%). Участие фиксированного IgG3, как выше было указано, в развитии и течении аутоиммунной пузырчатки не было выявлено ни в одном из обследуемых случаев.

Таким образом, специфические аутоантитела содержат одновременно два или более субкласса. При этом наиболее выраженная реакция отмечена с IgG4 и/или IgG1-аутоантителами, что подтверждает их основную патогенетическую роль в развитии и течении данного буллезного дерматоза. Преобладание IgG2/IgG4-антител свидетельствует о хронической антигенной стимуляции, преимущественно гликопротеиновой природы [14].

При анализе данных, полученных с помощью прямого метода иммунофлюоресценции, отмечено преобладание фиксированных IgG1 и IgG4 в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса, что подтверждает мнение ряда авторов [9, 12] об основной патогенетической роли данных субклассов в развитии аутоиммунной пузырчатки. Интересно, что на первоначальном этапе развития аутоиммунной пузырчатки одинаково главенствующую роль играют фиксированные IgG1 и IgG4 (92,8 и 92,9% соответственно). В дальнейшем процессе развития и течения аутоиммунной пузырчатки доминирующая роль остается за фиксированным IgG4. Последний выявляется в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса в стадиях обострения (100%) и клинической ремиссии (100%) аутоиммунной пузырчатки. Аналогичная картина наблюдалась и при выявлении циркулирующих аутоантител. Так, на фоне высокой частоты выявления циркулирующих IgG4-аутоантител в течение всего периода развития аутоиммунной пузырчатки происходит снижение частоты выявления циркулирующих IgG1-аутоантител от первоначального развития (75%) иммунопатологического процесса до периодов его обострения (57,1%) и клинической ремиссии (28,6%). Наличие IgG1/IgG4-аутоантител у больных с впервые выявленной аутоиммунной

пузырчаткой и преобладание IgG4-аутоантител при обострении и в стадии клинической ремиссии патологического процесса говорит о возможном «переключении» синтеза субклассов IgG с IgG1 на IgG4. Это наблюдение может способствовать прогнозированию перехода аутоиммунной пузырчатки из стадии активного процесса (впервые выявленное заболевание) в стадию клинической ремиссии.

При проведении исследования было отмечено различие не только частоты выявления фиксированных и циркулирующих антител, но и различия антигенов-мишеней для них. Так, для циркулирующих IgG-аутоантител во всех 100% случаях мишенью являлась межклеточная связывающая субстанция базального слоя с одновременным вовлечением в иммунопатологический процесс антигенов межклеточной связывающей субстанции шиповатого (86,7%) и зернистого (58,6%) слоев эпидермиса. При этом для циркулирующих IgG1-, IgG3- и IgG4-аутоантител в большинстве случаев (94,5; 91,7 и 100% случаев соответственно) антигенами-мишенями являлась межклеточная связывающая субстанция базального и шиповатого слоев эпидермиса. Для IgG2-аутоантител во всех (100%) случаях мишенью служила межклеточная связывающая субстанция зернистого слоя эпидермиса.

При изучении биоптатов клинически интактных участков кожи больных прямым методом иммунофлюоресценции продемонстрировано, что в большинстве (97,8%) случаев фиксированные иммунные комплексы обнаруживались в межклеточной связывающей субстанции базального и шиповатого слоев эпидермиса (см. рисунок, б). При этом межклеточная связывающая субстанция базального и шиповатого слоев эпидермиса являлась мишенью и для фиксированных IgG1, IgG2, IgG4 (90,1%, 80%, 68,75% соответственно) без участия IgG3.

Заключение

Результаты иммунологического исследования при аутоиммунной пузырчатке продемонстрировали поликлональность гуморального ответа. Основную патогенетическую роль в развитии и течении этого дерматоза играют IgG4 и/или IgG1-аутоантитела с доминированием IgG4-аутоантител на всем протяжении развития иммунопатологического процесса. Преобладание IgG2/IgG4-антител свидетельствует о хронической антигенной стимуляции преимущественно гликопротеиновой природы.

Антигенами-мишенями для циркулирующих IgG-аутоантител и его субклассов независимо от клинической формы и стадии развития аутоиммунной пузырчатки являются компоненты межклеточной связывающей субстанции всех слоев эпидермиса. При этом межклеточная связывающая субстанция базального и шиповатого слоев эпидермиса является преимущественно мишенью для IgG1-, IgG3- и IgG4-аутоантител; межклеточная связывающая субстанция зернистого слоя – для IgG2-аутоантител.

Список литературы

1. Белецкая Л.В., Гнездицкая Э.В. Реакция сывороток больных вульгарной пузырчаткой с антигенами склеивающей субстанции телец Гассалья тимуса человека и животных // Бюллетень экспертной биологии. – 1974. – № 6. – С. 87–90.
2. Белецкая Л.В., Данилова Т.А. Метод иммунофлюоресценции в иммунопатологии / В кн. Иммунолюминесценция в медицине / Под ред. Левиной Е.Н. – М.: Медицина, 1977. – С. 145–183
3. Белецкая Л.В., Махнева Н.В. Меченые антитела в нормальной и патологической патологии (атлас). – М.: МНИПИ, 2000. – 108 с.
4. Лейси А. Флюорохромы // Световая микроскопия в биологии. – М.: Мир, 1992. – С. 235.
5. Махнева Н.В. Клинические и патогенетические аспекты иммуноморфологических исследований материала больных пузырчаткой и другими буллезными дерматозами: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11., 14.00.36. – М., 1997. – 183 с.
6. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Иммунофлюоресценция в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов: Пособие для врачей. – М.: Академия Естествознания, 2010. – 44 с.
7. Машкиллейсон А.Л. Поражение слизистой оболочки полости рта и губ при кожных болезнях / В рук-ве для врачей «Дифференциальная диагностика кожных болезней» / под ред. Беренбейна Б.А., Студницина А.А. – М.: Медицина, 1989. – С. 582–616.
8. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы: монография. – СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2012. – 144 с.
9. Bhol K., Mohimen A., Ahmed A.R. Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris // *Dermatology*. – 1994. – Vol. 189. – Suppl. 1. – P. 85–89.
10. Bhol K., Natarajan K., Nagarwalla N., Mohimen A., Aoki V., Ahmed R.A. Correlation of peptide and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: A model for autoimmunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92. – P. 5239–5243.
11. Kanwar A.J., Gurvinder P.T., Gursharan K.B. IgG subclasses in pemphigus vulgaris // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* – 1997. – Vol. 63. – P. 20–21.
12. Michael D., Varda K., Bilhah H., Albert B.C., Miriam S. Determination of IgG subclasses in patients with pemphigus with active disease and in remission // *Arch. Dermatol.* – 1989. – Vol. 125. – P. 787–790.
13. Sam W.H., Schur P.H. Studies of antibodies in pemphigoid and pemphigus // *J. Lab. Clin. Med.* – 1973. – Vol. 82. – P. 249–254.
14. Schur P.H. IgG subclasses – a review // *Ann. Allergy*. – 1987. – Vol. 58. – P. 89–96.
15. Warren S.J.P., Arteaga L., Rivitti E.A., Aoki V., Hans-Filho G., Qaish B.F. The role of IgG subclass switch in the pathogenesis of fogo selvage // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 120. – P. 104–108.

References

1. Beletskaya L.V., Gnezditskaya E.V., Reaktsiya cyvotok bolnyh vulgarnoy puzyrchatkoy s antigenami skleivayushey substantsii telets Gassalya timusa cheloveka i zhiivotnyh. *Byulleten ekspertnoy biologii*, 1974, no. 6, pp. 87–90.
2. Beletskaya L.V., Danilova T.A. Metod immunofluorestsensii v immunopatologii. *Immunoluminestsensiy v meditsine*. Pod red. Levinoy E.N. Moscow, Meditsina, 1977, pp. 145–183.
3. Beletskaya L.V., Makhneva N.V. Mechenye antitela v normalnoy i patologicheskoy morfologii (atlas). Moscow, MNI-PI, 2000. 108 p.
4. Leysi A. Fluorohromy. Svetovaya mikroskopiya v biologii. Moscow, Mir, 1992, pp. 235.
5. Makhneva N.V. Klinicheskie i patogeneticheskie aspekty immunomorfologicheskikh issledovaniy materiala bolnyh puzyrchatkoy i drugimi bulleznymi dermatozami : Dis. ... kand. med. nauk.: 14.00.11., 14.00.36. Moscow, 1997. 183 p.
6. Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Immunofluorestsensiy v klinike autoimunnyh bulleznih dermatozov. Posobie dlya vrachev. Moscow, Akademiya Estestvoznaniya, 2010. 44 p.
7. Mashkileysen A.L. Porazhenie slizistoy obolochki polosti rta i gub pri kozhnyh boleznyah / V ruk-ve dlya vrachev «Differentsialnaya diagnostika kozhnyh bolezney». Pod red. Berenbeyna B.A., Studnitsina A.A. Moscow, Meditsina, 1989, pp. 582–616.
8. Samtsov A.V., Belousova I.E. Bulleznnye dermatozy. Monografiya. SPb., OOO «Izdatelsko-poligraficheskaya kompaniya «KOSTA», 2012. 144 p.
9. Bhol K., Mohimen A., Ahmed A.R., Correlation of subclasses of IgG with disease activity in pemphigus vulgaris. *Dermatology*, 1994. Vol. 189. Suppl. 1, pp. 85–89.
10. Bhol K., Natarajan K., Nagarwalla N., Mohimen A., Aoki V., Ahmed R.A., Correlation of peptide and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris: A model for autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1995. Vol. 92, pp. 5239–5243.
11. Kanwar A.J., Gurvinder P.T., Gursharan K.B., IgG subclasses in pemphigus vulgaris. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 1997. Vol. 63, pp. 20–21.
12. Michael D., Varda K., Bilhah H., Albert B.C., Miriam S., Determination of IgG subclasses in patients with pemphigus with active disease and in remission. *Arch. Dermatol.*, 1989. Vol. 125, pp. 787–790.
13. Sam W.H., Sehur P.H., Studies of antibodies in pemphigoid and pemphigus. *J. Lab. Clin. Med.*, 1973. Vol. 82, pp. 249–254.
14. Schur P.H. IgG subclasses – a review. *Ann. Allergy*, 1987. Vol. 58, pp. 89–96.
15. Warren S.J.P., Arteaga L., Rivitti E.A., Aoki V., Hans-Filho G., Qaqish B.F., The role of IgG subclass switch in the pathogenesis of fogo selvage. *J. Invest. Dermatol.*, 2003. Vol. 120, pp. 104–108.

Рецензенты:

Войлокова Р.Я., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногистохимии, ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва;

Снарская Е.С., д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней факультета последипломного образования врачей, ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва.

Работа поступила в редакцию 29.10.2013.

УДК 614.251.2-616-4

РЕГИОНАЛЬНАЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ ИННОВАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ПО РАЗРАБОТКЕ И ВНЕДРЕНИЮ КЛЕТОЧНЫХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Тюмина О.В.

ГБУЗСО «Клинический центр клеточных технологий», Самара, e-mail: centr123@bk.ru

Разработка и внедрение новых клеточных и лабораторных технологий позволит достичь нового уровня качества и эффективности медицинских услуг. Однако управление инновационной деятельностью в системе здравоохранения изучено недостаточно, особая сложность состоит в многообразии методов и приёмов управления. Целью исследования является разработка методических подходов системы управления инновационной деятельностью по внедрению клеточных и лабораторных технологий в здравоохранении на региональном уровне. Объект исследования – система здравоохранения Самарской области, предмет исследования – эффективность управления инновационной деятельностью по разработке и внедрению новых клеточных и лабораторных технологий в здравоохранении Самарской области. В результате исследования была разработана и показана эффективность функционирования новой региональной организационной инфраструктуры управления инновационной деятельностью по внедрению клеточных и лабораторных технологий.

Ключевые слова: система управления, инновации, клеточные технологии

REGIONAL CONTROL SYSTEM OF INNOVATIVE ACTIVITY ON DEVELOPMENT AND DEPLOYMENT OF CELLS AND LABORATORY TECHNOLOGIES

Tyumina O.V.

The state budgetary institution of Health Samara region «Clinical center of cells technologies», Samara, e-mail: centr123@bk.ru

Development and deployment of new cells and laboratory technologies will allow to reach a new level of quality and efficiency of medical services. However management of innovative activity in health system is studied insufficiently, special complexity consists in variety of methods and management receptions. Research objective is development of methodical approaches of a control system by innovative activity on introduction of cells and laboratory technologies in health care at regional level. Object of research – health system of the Samara region, an object of research – effective management of innovative activity on development and deployment of new cells and laboratory technologies in health care of the Samara region. As a result of research efficiency of functioning of new regional organizational infrastructure of management was developed and shown by innovative activities for introduction of cells and laboratory technologies.

Keywords: control system, innovations, cells technologies

Развитие передовых технологий медицинской науки и внедрение на их основе инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и улучшение здоровья населения, стали важным вектором развития системы здравоохранения. Инновации в здравоохранении являются конечным результатом внедрения новшеств (открытий, результатов фундаментальных исследований) с целью получения экономического и социального эффектов. Разработка и внедрение новых клеточных и лабораторных технологий позволит достичь нового уровня качества и эффективности медицинских услуг. Инновационный подход должен стать точкой роста отрасли, именно технологические улучшения позволят сделать прорыв в развитии отечественной медицины [1, 3, 5]. Однако управление инновационной деятельностью в системе здравоохранения изучено недостаточно, особая сложность состоит в многообразии методов и приёмов управления [2, 4]. Не предложена оптимальная модель управления инновационной деятельностью в области клеточных

и лабораторных технологий, что является актуальным для исследования.

Цель исследования – разработать методические подходы системы управления инновационной деятельностью по внедрению клеточных и лабораторных технологий в здравоохранении на региональном уровне.

Материалы и методы исследования

Материалы исследования: официальные данные Минздрава РФ и Минздрава Самарской области, Госкомстата РФ, информация об инновациях.

Методология и методы исследования: основным методологическим принципом, используемым в работе, является принцип системного анализа и системного подхода. Объект исследования – система здравоохранения Самарской области. Предмет исследования – эффективность управления инновационной деятельностью по разработке и внедрению новых клеточных и лабораторных технологий в здравоохранении Самарской области. Единицы наблюдения: статистические показатели здравоохранения, структурные, функциональные элементы системы управления инновационным процессом, характеристика новаций, медицинские учреждения, врачи, пациенты, случаи экспертизы качества медицинской услуги, годовые

отчеты, анкеты социологического опроса пациентов, анкеты опроса врачей, записи по качеству.

В исследовании использован комплекс социально-гигиенических методов исследования: социологический, экспертных оценок, структурного, сравнительного, системного анализа, изучение и обобщение имеющегося опыта, организационного моделирования, реинжиниринга процессов, аналитический, статистический.

Результаты исследования и их обсуждение

На уровне Самарской области (далее СО) политика в сфере инновационного развития биотехнологий и медицинских услуг является составляющей инновационной политики региона, а также деятельностью по

реализации региональной стратегии (плана) инновационного развития здравоохранения. Цель стратегии – создание эффективной инновационной системы в здравоохранении СО, встроенной в государственную региональную инновационную систему, обеспечивающей взаимодействие сектора исследований и разработок с практическим здравоохранением, направленной на повышение качества и доступности медицинской помощи и улучшение показателей здоровья населения СО. Разработаны задачи инновационной стратегии. Основные направления инновационной политики здравоохранения в СО представлены в таблице.

Инновационная политика здравоохранения Самарской области

	Основные направления	Механизм реализации
1	Инновационные управленческие и структурные изменения	1. Внедрение аутсорсинга. 2. Развитие Межрайонных консультативно-диагностических центров. 3. Создание Регионального центра медицинских инноваций. 4. Внедрение СМК в деятельность МО. 5. Развитие государственно-частного партнёрства
2	Инновационные знания, умения и навыки производства и оказания медицинских услуг	1. Повышение квалификации медицинского персонала. 2. Оснащение новым медицинским оборудованием. 3. Разработка и внедрение новых технологических инноваций – новых медицинских услуг, изделий медицинского назначения, новых лекарств. 4. Разработка и внедрение стандартов и порядков оказания медицинской помощи
3	Обеспечение информационной поддержки	1. Внедрение электронной медицинской карты. 2. Внедрение автоматизированных информационных систем в деятельность ЛПУ
4.	Финансово-экономические инновации	1. Внедрение системы оплаты труда по результатам деятельности, индикаторам результативности и качества медицинской помощи
5.	Развитие инновационной инфраструктуры медицинской организации	1. Оптимизация структуры управления инновационной деятельностью в медицинских организациях. 2. Создание Регионального центра медицинских инноваций

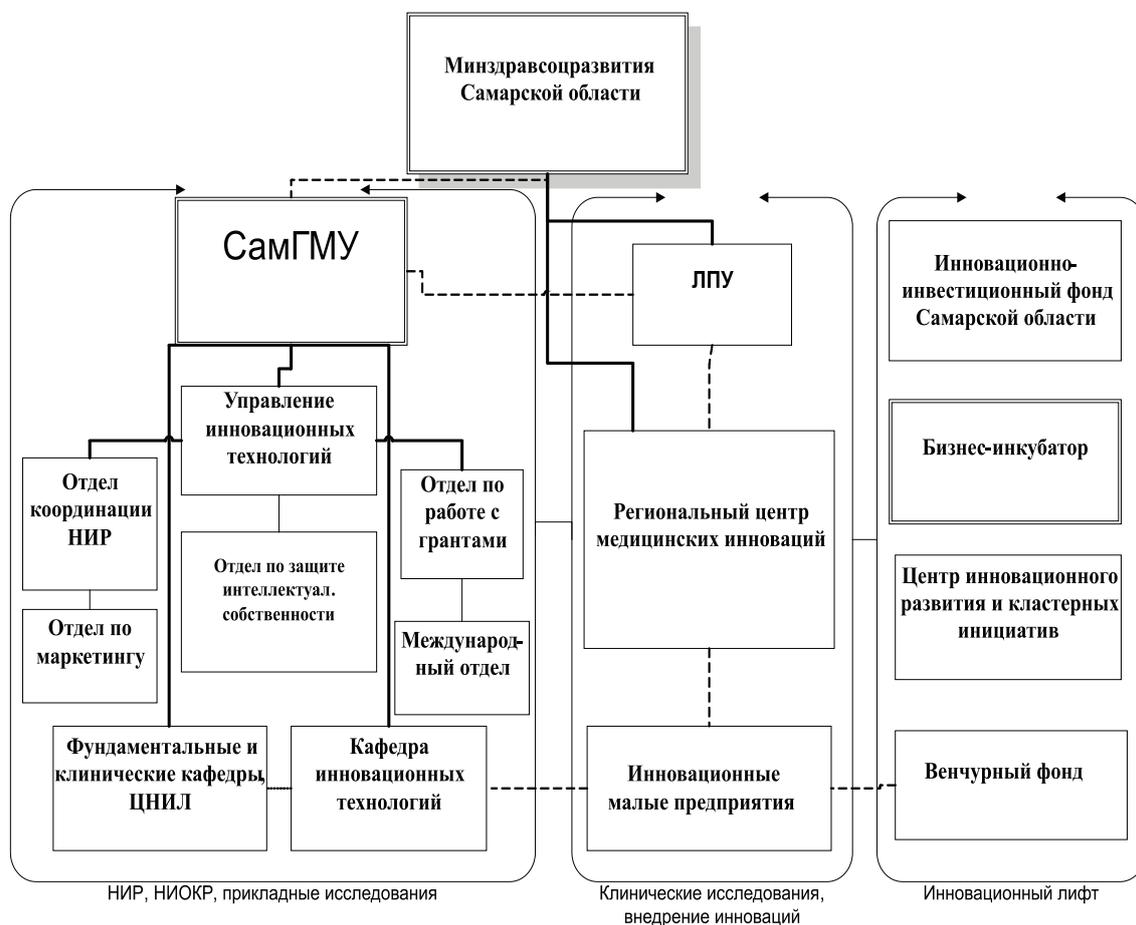
В инновационном процессе в любой отрасли отмечается наличие большого количества участников. Для эффективного взаимодействия и реализации целей инновационного развития в 2007 г. была разработана новая организационная инфраструктура управления инновационной деятельностью в здравоохранении СО (рисунок).

Центральным элементом данной инфраструктуры является новое юридическое лицо – Региональный центр медицинских инноваций (далее – «Региональный центр») для разработки и внедрения критических технологий, на который возлагается координирующая и связующая роль между наукой и практикой: фундаментальными исследованиями в области клеточных и лабораторных технологий и внедрением научных результатов в практическое здравоохранение. Также новым в структуре являются малые

инновационные предприятия. Использование механизма государственно-частного партнерства позволит повысить эффективность взаимодействия в инновационном процессе государственных научно-исследовательских учреждений, учреждений системы здравоохранения СО и предприятий частного сектора экономики, создать конкурентоспособные высокотехнологичные производства в регионе с высокой концентрацией научно-технического и инновационного потенциала благодаря поддержке инвестиционными и венчурными фондами. Новым в структуре является также создание управления инновационных технологий, включающее пять отделов, а также кафедры инновационных технологий. В предлагаемой организационной инфраструктуре управления инновационным процессом Минздравсоцразвития СО имеет рычаги

управления как для успешного планирования, так и для эффективного контроля над ходом и результатами инновационной деятельности в здравоохранении посредством государственного учреждения (Региональный центр), наделённого особыми полномочиями. Разработано положение, согласно

которому Региональный центр создается в целях координации междисциплинарного и межведомственного взаимодействия научных учреждений и практического здравоохранения, реализации замкнутого цикла для разработки и внедрения критических инновационных медицинских технологий.



Новая организационная инфраструктура управления инновационной деятельностью по разработке и внедрению клеточных и лабораторных технологий в здравоохранении Самарской области

Основной целью деятельности Регионального центра является реализация межведомственных и междисциплинарных инновационных проектов, а также содействие органам управления здравоохранением СО по эффективному управлению инновационными процессами в регионе. Основными задачами Регионального центра являются:

1. Прогнозирование тенденций развития медицинских технологий.
2. Анализ потребности системы здравоохранения СО в инновациях, определение приоритетных направлений инновационного развития.

3. Поиск инновационных идей (результатов НИР и НИОКР), готовых для внедрения.

4. Поиск готовых для внедрения инновационных медицинских технологий, разработанных за рубежом и новых для РФ и региона.

5. Формирование функциональной инфраструктуры замкнутого цикла «научная идея – фундаментальные исследования – разработка (испытания) – регистрация – внедрение в медицинскую практику – тиражирование технологии в лечебных учреждениях».

6. Разработка и внедрение в практику инновационных медицинских технологий, относимых к критическим технологиям:

клеточные – создание биобанка стволовых клеток, а также разработка геномных технологий диагностики, применение репродуктивных клеточных технологий.

7. Подготовка специалистов в области критических инновационных медицинских технологий.

8. Подготовка предложений по формированию государственного заказа на внедрение инновационных методов диагностики и лечения.

9. Формирование базы данных инновационных медицинских технологий СО.

10. Осуществление анализа результатов инновационной деятельности.

11. Внедрение эффективных методов управления инновационным процессом в учреждениях здравоохранения.

Основными функциями Регионального центра являются: информационно-аналитическая; экспертно-оценочная; методическая; научно-практическая. Основными направлениями деятельности Регионального центра являются:

1. Участие в экспертизе инновационных критических медицинских технологий, планируемых к внедрению.

2. Поддержка инновационных идей и инициатив, содействие внедрению новых медицинских, информационных и коммуникационных технологий в учреждениях здравоохранения области.

3. Организация работ по разработке и внедрению инновационных медицинских технологий, включая критические биомедицинские.

4. Междисциплинарное и межведомственное взаимодействие по вопросам инновационного развития.

5. Формирование аналитических материалов о потребностях здравоохранения СО в инновациях.

6. Подготовка предложений по совершенствованию нормативной базы здравоохранения.

7. Участие в экспертизе научных проектов в области новых медицинских технологий.

8. Организация мониторинга результатов внедрения инноваций в области клеточных и лабораторных технологий в СО.

Порядок создания Регионального центра, организация работы: создаётся как отдельное юридическое лицо – государственное учреждение здравоохранения Самарской области, для выполнения задач по разработке и внедрению новых клеточных и лабораторных технологий в практическое здравоохранение, наделяется государственным заданием на разработку и внедрение инновационных методов диагностики и лечения.

Выводы

На основе разработанных методических подходов управления инновационной деятельностью по разработке и внедрению клеточных и лабораторных технологий для повышения инновационной эффективности здравоохранения СО был создан Региональный центр медицинских инноваций – ГБУЗСО «Клинический центр клеточных технологий», результатом деятельности которого за последние 5 лет является внедрение в клиническую практику новых критических (прорывных) медицинских технологий:

1) «Заготовка, обработка и хранение плацентарной/пуповинной крови» (разрешение на применение Росздравнадзора от 16.04.2009 г. ФС № 2009/082); благодаря этой инновации создан первый публичный банк в РФ, интегрированный в международное информационно-поисковое сообщество, и появился альтернативный костному мозгу источник гемопоэтических стволовых клеток, что позволяет повысить эффективность лечения онкогематологических больных, а также является биологической страховкой для лиц, пострадавших в военных конфликтах от лучевой болезни, при техногенных катастрофах на атомных реакторах и других чрезвычайных ситуациях;

2) «Генетическое типирование HLA системы методом SSO с использованием xMAP технологии» (разрешение на применение Росздравнадзора от 16.02.2009 г. ФС № 2009/026); благодаря этой инновации создан первый национальный донорский регистр в РФ, прошедший международную аккредитацию;

3) «Применение аутологичных прогениторных клеток костного мозга у больных облитерирующим атеросклерозом артерий при бедренно-подколенно-берцовом поражении» (рационализаторское предложение № 76 от 24.02.2010);

4) «Молекулярно-генетическая диагностика резус-фактора плода по крови беременной женщины» (разрешение на применение Росздравнадзора от 18.11.2011 г. ФС № 2011/368);

5) «Молекулярно-генетическая диагностика пола плода по крови беременной женщины» (разрешение на применение Росздравнадзора от 18.11.2011 г. ФС № 2011/369);

6) «Метод лечения бактериального вагиноза пребиотиком из растительных моносахаридов» (патент № 2444370 на изобретение 10.03.2012).

Заключение

Разработанные методические подходы оптимизации системы управления инновационной деятельностью по разработке и внедрению клеточных и лабораторных технологий в здравоохранении могут быть использованы органами исполнительной власти в регионах РФ для решения проблемы эффективного внедрения новаций.

Список литературы

1. Андреева И.Л. Оценка эффективности внедрения достижений медицинской науки в практику здравоохранения: монография / под ред. проф. В.Ю. Семенова. – М.: Типография 11-й формат, 2009. – 180 с.
2. Игнатов В.Г., Албастова Л.Н. Теория управления: учебное пособие. – Ростов н/Д: Феникс, 2010. – 478 с.
3. Коротков Ю.А. Организация управления здравоохранением в муниципальных образованиях // Главврач. – 2010. – № 2. – С. 15–16.
4. Пилипенко П.И. Нормативно-правовые аспекты применения медицинских технологий // Вестник Росздравнадзора. – 2009. – № 4. – С. 4–9.
5. Татарников М.А. Основные этапы и перспективы реформирования российского здравоохранения // Главврач. – 2006. – № 12. – С. 15–17.

References

1. Andreeva I.L. Ocenka effektivnosti vnedreniya dostizhenij medicinskoj nauki v praktiku zdravooxraneniya // Monografiya / Pod red. prof. V.Yu. Semenova. M.: «Tipografiya 11-j format», 2009. 180 p.
2. Ignatov V.G., Albastova L.N. Teoriya upravleniya / Uchebnoe posobie. Rostov n/D: Feniks, 2010. 478 p.
3. Korotkov Yu.A. Organizaciya upravleniya zdravooxraneniem v municipal'nyx obrazovaniyax // Glavvrach. 2010. no. 2. pp. 15–16.
4. Pilipenko P.I. Normativno-pravovye aspekty primeneniya medicinskix tehnologij // Vestnik Roszdravnadzora. 2009. no. 4. pp. 4–9.
5. Tatarnikov M.A. Osnovnye etapy i perspektivy reformirovaniya rossijskogo zdravooxraneniya // Glavvrach. 2006. no. 12. pp. 15–17.

Рецензенты:

Мельников В.А., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, ГБУЗ СОЦП, г. Самара;

Качковский М.А., д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

УДК 611.134.9 – 053.8]:539.3(045)

ИНДИВИДУАЛЬНО-ТИПОЛОГИЧЕСКАЯ И СОЧЕТАННАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ МАКРО-МИКРОСКОПИЧЕСКИХ СВОЙСТВ СРЕДНЕЙ МОЗГОВОЙ АРТЕРИИ

Фомкина О.А.

*ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России»,
Саратов, e-mail: oafomkina@mail.ru*

Цель – выявить особенности индивидуально-типологической и сочетанной изменчивости морфологических параметров стенки средней мозговой артерии (СМА) взрослых людей. Материал и методы. Материалом исследования послужили 230 образцов СМА, полученных при аутопсии 115 трупов людей в возрасте 21–84 лет. Под микроскопом измеряли наружный диаметр и толщину стенки; рассчитывали диаметр просвета артерии. Результаты. Изученные морфометрические параметры характеризуются значительной индивидуальной изменчивостью. Это позволило выделить 3 группы вариантов артерий по каждому из признаков: со средней величиной признака ($M \pm \sigma$), с величиной признака меньше ($< M - \sigma$) и больше средней ($> M + \sigma$). Представлена сочетанная изменчивость параметров СМА. Заключение. Полученные данные позволяют упорядочить имеющиеся многочисленные сведения о размерных характеристиках артерий, что имеет значение для лучшего понимания исследуемой области нейроморфологии, а также могут быть полезными при моделировании кровотока и оптимизации экстра- и интрасосудистых вмешательств.

Ключевые слова: средняя мозговая артерии, изменчивость, наружный диаметр, толщина стенки, диаметр просвета

INDIVIDUAL AND TYPOLOGICAL AND COMBINED VARIABILITY OF MAKRO- MIKROSKOPICHESKIH OF PROPERTIES OF THE AVERAGE BRAIN ARTERY

Fomkina O.A.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: oafomkina@mail.ru

The purpose – to reveal features of individual and typological and combined variability of morphological parameters of a wall of the average brain artery (ABA) of adults. Material and methods. As material of research 230 samples of SMA received at autopsy of 115 corpses of aged people of 21–84 years served. Under a microscope measured the outer diameter and wall thickness; counted diameter of a gleam of an artery. Results. The studied morphometric parameters are characterized by considerable individual variability. It allowed 3 groups of options of arteries on each of signs are allocated: with the average size of a sign ($M \pm \sigma$), with sign size it is less ($< M - \sigma$) and more than average ($>$ than $M + \sigma$). The combined variability of the SMA parameters is presented. Conclusion. The obtained data will allow to order available numerous data on dimensional characteristics of arteries that matters for the best understanding of studied area of neuromorphology, and also can be useful when modeling a blood-groove and optimization of extra-and intrasosudisty interventions.

Keywords: average brain arteries, variability, outer diameter, wall thickness, diameter of a gleam

Для формирования целостного представления о строении органа недостаточно знать только его среднюю анатомическую норму. Для повышения качества диагностики сосудистых заболеваний, разработки новых и совершенствования существующих способов оперативных внутрисосудистых вмешательств важны сведения о возможных вариантах строения того или иного сосуда, индивидуальной и типовой изменчивости его размерных характеристик. Не являются исключением и артерии головного мозга, т.к. роль цереброваскулярной патологии в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы с каждым годом возрастает [2, 3, 9]. Вопросы билатеральной и возрастно-половой изменчивости артерий мозга представлены в современной литературе достаточно широко [1, 4, 10 и др.], а вот сведения о спектре индивидуальной и типовой изменчивости артерий единичные и разрозненные [5–8]. Сочетанная изменчивость морфологических характеристик средней мозговой артерии не освещена и вовсе. На-

стоящая работа является продолжением серии статей, посвященных морфологии церебральных артерий и призвана восполнить имеющийся пробел в описании индивидуальной и сочетанной изменчивости.

Цель – определить варианты средней мозговой артерии взрослых людей в зависимости от типологической и сочетанной изменчивости ее морфологических параметров.

Материалы и методы исследования

Материалом исследования послужили образцы СМА, полученные при аутопсии 115 трупов людей в возрасте 21–84 лет, причина смерти которых не была связана с острой или хронической патологией сосудов головного мозга. На поперечных срезах артерий под микроскопом МБС-9 измеряли ее наружный диаметр и толщину стенки с точностью до 0,01 мм. Диаметр просвета рассчитывали как разность наружного диаметра и удвоенной толщины стенки.

Полученные данные обрабатывали вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ «Statistica-6». Для проверки наличия нормального распределения использовали тест Колмогорова–Смирнова. Отклонение от нормального распределения считается существенным

при значении $p < 0,05$. В нашем исследовании значение p находилось в диапазоне от 0,426 до 0,672, то есть вероятность ошибки была незначимой; поэтому значения переменных достаточно хорошо подчинялись нормальному распределению. Для всех параметров определяли минимальное и максимальное значения (Min-Max), среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), среднее квадратическое отклонение (s), коэффициент вариации (Cv). Значимость различий по группам рассчитывали с помощью критерия Стьюдента (t) для независимых выборок. Различия средних арифметических величин считали значимыми при 99%-м ($p < 0,01$) и 95%-м ($p < 0,05$) порогах вероятности. При изучении индивидуальной изменчивости, как и большинство исследователей, занимающихся вопросами диапазона анатомической нормы, за среднюю величину признака мы принимали интервал варьирования $M \pm \sigma$.

Результаты исследования и их обсуждение

Средние величины морфометрических параметров СМА без учета пола, возраст

та субъекта и полушария большого мозга составили:

- 1) наружный диаметр $2,95 \pm 0,03$ мм (Min-Max = 2,12–4,37 мм; $s = 0,44$ мм; Cv = 14,9%);
- 2) толщина стенки – $0,29 \pm 0,01$ мм (Min-Max = 0,17–0,55 мм; $s = 0,07$ мм; Cv = 24,5%);
- 3) диаметр просвета – $2,37 \pm 0,02$ мм (Min-Max = 1,44–3,46 мм; $s = 0,38$ мм; Cv = 15,9%).

Полученные данные о средних величинах макромикроскопических характеристик СМА и особенности ее билатеральной изменчивости согласуются с результатами исследований других авторов [1, 4, 9].

Значительная изменчивость морфометрических параметров СМА позволила выделить группы вариантов их значений. Так как обнаружены статистически значимые половые различия толщины стенки артерии (табл. 1), варианты изменчивости по этому параметру были рассчитаны отдельно для мужчин и женщин (табл. 2).

Таблица 1

Величина морфометрических параметров СМА у мужчин и женщин

Параметры	Пол	n	Вариационно-статистические показатели			
			A	M ± m	s	Cv
Наружный диаметр (мм)	М	158	2,12–4,37	$3,00 \pm 0,04$	0,44	14,7
	Ж	72	2,12–4,31	$2,89 \pm 0,04$	0,44	15,1
Толщина стенки (мм)	М	158	0,17–0,55	$0,31 \pm 0,01$	0,08	25,1
	Ж	72	0,17–0,45	$0,27 \pm 0,01$	0,06*	21,7
Диаметр просвета	М	158	1,44–3,46	$2,39 \pm 0,03$	0,38	16,1
	Ж	72	1,55–3,41	$2,35 \pm 0,04$	0,37	15,8

Примечание. Значимость различий при сравнении величины параметров у мужчин и женщин: * $p < 005$.

Таблица 2

Варианты изменчивости величины морфометрических характеристик СМА и их встречаемость

Параметр артерии, диапазон изменчивости и частота встречаемости	Группы вариантов изменчивости					
	Тонкие		Среднеширокие		Широкие	
Наружный диаметр (мм)	< 2,50		2,51-3,39		> 3,40	
Диапазон изменчивости	< 0,22 – у муж. < 0,20 – у жен.		0,23–0,39 – у муж. 0,21–0,33 – у жен.		> 0,40 – у муж. > 0,34 – у жен.	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	35	15,2	162	70,4	33	14,4
Толщина стенки (мм)	Тонкостенные		Средние по толщине		Толстостенные	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Диапазон изменчивости	С узким просветом		Со средним просветом		С широким просветом	
Диапазон изменчивости	< 1,98		1,99-2,75		> 2,76	
Частота встречаемости	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
	26	11,3	167	72,6	37	16,1

Исходя из величины наружного диаметра, СМА были: тонкими – диаметр менее 2,50 мм; среднего диаметра (среднеширокие) – диаметр колебался в пределах от 2,51 до 3,39 мм и широкими – с диаметром более 3,40 мм. Субъекты с широкими СМА были в среднем в 1,9 раза старше людей с тонкими артериями – соответственно $68,6 \pm 2,6$ года и $36,5 \pm 2,2$ года ($p = 1 \cdot 10^{-6}$). Количественное соотношение мужчин и женщин в группе субъектов с тонкими артериями – 38,2 и 61,8%; в группе исследованных с широкими артериями обратное – 64,5 и 35,5%.

По толщине стенки СМА подразделились на: тонкостенные – толщина стенки менее 0,22 мм у мужчин и менее 0,20 мм у женщин; средние по толщине – с толщиной стенки от 0,23 до 0,39 мм у мужчин и от 0,21 до 0,33 мм у женщин; толстостенные – с толщиной стенки более 0,40 мм у мужчин и более 0,34 мм у женщин. Средний возраст субъектов с толстостенными СМА был в 1,8 раза больше, чем у людей с тонкостенными артериями – соответственно $66,2 \pm 3,1$ и $36,5 \pm 1,8$ года ($p = 1 \cdot 10^{-6}$). Количественное соотношение мужчин и женщин в группе субъектов с тонкостенными артериями – 47,4 и 52,6%; в группе исследованных с толстостенными артериями обратное – 51,5 и 48,5%.

В зависимости от величины диаметра просвета нами выделены СМА: с узким просветом – диаметр просвета менее 1,98 мм; со средним просветом – диаметр просвета варьировался от 1,99 до 2,75 мм,

и широким просветом – диаметр просвета превышал 2,76 мм. Субъекты с широким просветом СМА были в среднем в 1,8 раза старше людей с узким просветом артерии. Средний возраст составил соответственно $68,8 \pm 2,4$ и $38,4 \pm 3,2$ года ($p = 1 \cdot 10^{-6}$). Количественное соотношение мужчин и женщин в группах субъектов с узкопросветными СМА составил 53,8 и 46,2%; в группах субъектов с широким просветом артерий – 57,1 и 42,9%.

Сочетанная изменчивость морфометрических характеристик СМА нами представлена впервые. Отмечено, что среди тонких СМА одинаково часто встречаются артерии как с узким (51,4%), так и со средним просветом (48,6%). При этом тонкие СМА в 28,6% случаев имели тонкую, в 62,8% случаев – среднюю и в 8,6% случаев – толстую стенку.

Среднеширокие артерии в 91,3% случаев характеризовались средним по величине диаметром просвета; в 5,0% случаев такие СМА имели узкий, а в 3,7% широкий диаметр просвета. Среднеширокие артерии, как правило, обладали средней по величине толщиной стенки (82,7% наблюдений); тонко- и толстостенные СМА также встречались в этой группе – соответственно в 10,5 и 6,8% случаев.

Широкие СМА в 94,0% имели широкий и только в 6,0% случаев средний диаметр просвета. При этом в большинстве своем они являлись толстостенными (63,6% случаев) и в 36,4% имели среднюю по толщине стенку (табл. 3).

Таблица 3

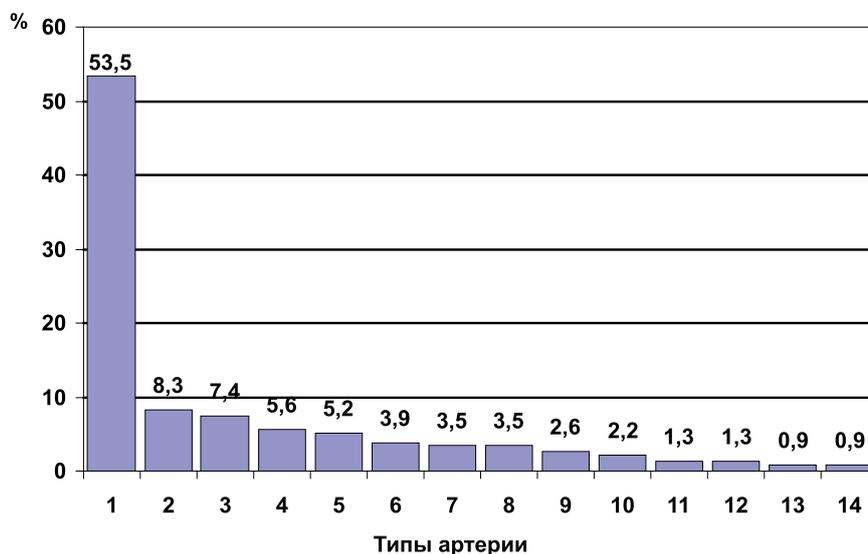
Сочетанная изменчивость морфометрических параметров СМА

Варианты артерий по наружному диаметру	Варианты артерий по толщине стенки	Варианты артерий по диаметру просвета					
		С узким просветом (n = 26)		Со средним просветом (n = 167)		С широким просветом (n = 37)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Тонкие артерии (n = 35)	Тонкостенные	2	5,7	8	22,9	–	–
	Средней толщины	13	37,1	9	25,7	–	–
	Толстостенные	3	8,6	–	–	–	–
Среднеширокие артерии (n = 162)	Тонкостенные	–	–	17	10,5	–	–
	Средней толщины	5 ¹	3,1	123	75,9	6 ²	3,7
	Толстостенные	3 ³	1,9	8	4,9	–	–
Широкие артерии (n = 33)	Тонкостенные	–	–	–	–	–	–
	Средней толщины	–	–	–	–	12	36,4
	Толстостенные	–	–	2 ⁴	6,0	19	57,6

Примечание: ¹ – правая СМА – мужчины 31 года, левые СМА – мужчин 22 и 72 лет, правая и левая артерии – мужчины 23 лет; ² – правые СМА – мужчин 44, 67 лет, женщины 75 лет и левые СМА – женщин 60, 76 и 86 лет; ³ – правая СМА – мужчины 24 лет, правая и левая артерии – мужчины 69 лет; ⁴ – левые СМА – мужчин 59 и 65 лет.

Сочетанная изменчивость морфометрических параметров СМА позволила выделить 14 ее типов. Наиболее часто встречались среднеширокие СМА со средней величиной толщины стенки и средним просветом. К редким типам (частота встреча-

емости менее 1%) отнесены тонкие СМА с тонкой стенкой и узким просветом; широкие СМА со средним наружным диаметром, толщиной стенки и широким просветом; широкие СМА с толстой стенкой и средним просветом (рисунок).



Частота встречаемости типов СМА, %:

1 – средние по НД, ТС и ДП; 2 – широкие с толстой стенкой и широким ДП; 3 – средние по НД, с тонкой стенкой и средним ДП; 4 – тонкие со средней ТС и узким ДП; 5 – широкие со средней ТС и широким ДП; 6 – тонкие со средней ТС и средним ДП; 7 – тонкие с тонкой стенкой и средним ДП; 8 – средние по НД, ДП с толстой стенкой; 9 – средние по НД, ТС с широким ДП; 10 – средние по НД, ТС с узким ДП; 11 – тонкие с толстой стенкой и узким ДП; 12 – средние по НД с толстой стенкой и узким ДП; 13 – тонкие с тонкой и средним ДП; 14 – широкие с толстой стенкой и средним ДП

Заключение

Анализ изменчивости наружного и внутреннего диаметров и толщины стенки СМА позволил выделить по каждому из параметров 3 группы вариантов артерий: со средней величиной признака (II группа), с величиной признака меньше (I группа) и больше средней (III группа). СМА, относящиеся к крайним группам изменчивости, как правило, наблюдаются у мужчин. Исключением являются широкие – и тонкостенные СМА, которые выявляются у женщин соответственно в 61,8 и в 52,6% случаев. Возраст субъектов со СМА, относящихся по величине наружного диаметра, толщины стенки и диаметра просвета к III вариантной группе, статистически достоверно в 1,8–1,9 раза больше, чем у людей со СМА, относящихся к I вариантной группе артерий. Таким образом, нами предложен подход к систематизации анатомических данных о средней мозговой артерии. Полученные данные позволят упорядочить имеющиеся многочисленные сведения о размерных характеристиках артерий, что

имеет значение для лучшего понимания исследуемой области нейроморфологии и может быть полезно при моделировании кровотока и оптимизации экстра- и интра-сосудистых вмешательств.

Список литературы

1. Гладилин Ю.А., Николенко В.Н. Вариантная анатомия внутренней сонной артерии, артериального круга большого мозга и мозговых артерий – Саратов: Изд-во Саратовского медицинского университета, 2009. – 241 с.
2. Ишемический инсульт / В.И. Скворцова, Л.В. Губский, Л.В. Стаховская и др. // Неврология: Национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 592–615.
3. Кадьков А.С. Шахпаронова Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: справочник. – М.: Миклош, 2010. – 191с.
4. Кованов В.В., Аникина Т.И. Хирургическая анатомия артерий человека. – М.: Медицина, 1974. – 359 с.
5. Николенко В.Н., Фомкина О.А. Индивидуально-типологическая и сочетанная изменчивость макро-микроскопических и биомеханических свойств внутричерепной части позвоночной артерии // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, – № 4. – С. 894–899.
6. Фомкина О.А. Морфологические варианты базиллярной артерии / «Wschodniej praternstwo – 2013»: Materiały IX Międzynarodowej naukowoi praktycznej konferencji.

5–7 Września 2013 roku. Volume 24. Medycyna. Przemysl, Poland // «Nauka i studia». – P. 52–55.

7. Фомкина О.А., Николенко В.Н. Варианты передней мозговой артерии в свете индивидуально-типологической и сочетанной изменчивости ее морфологических и биомеханических характеристик // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 1. – С. 28–33.

8. Фомкина О.А., Николенко В.Н. Индивидуальная изменчивость морфологических и биомеханических характеристик задней мозговой артерии взрослых людей // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2012. – № 2. – С. 21–26.

9. Хирургия аневризм головного мозга / под ред. В.В. Крылова. В 3-х томах. Т.1. – М., 2011. – 432 с.

10. Alnaes M.S. Finite element simulations of blood flow in the circle of Willis: master thesis. Oslo, 2006. – 86 p.

References

1. Gladilin Yu.A., Nikolenko V.N. Variantnaya anatomiya vnutrennei sonnoi arterii, arterial'nogo kruga bol'shogo mozga i mozgovyh arterii. Saratov: Izd-vo Saratovskogo medicinskogo universiteta, 2009. 241 p.

2. Ishemicheskii insul't / V.I. Skvorcova, L.V. Gubskii, L.V. Stahovskaya i dr. // Nevrologiya: Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. E.I. Guseva, A.I. Konvalova, V.I. Skvorcovoi. M.: GEOTAR-Media, 2009. pp. 592–615.

3. Kadykov A.S. Shahparonova N.V. Sosudistye zabolovaniya golovnogogo mozga: spravochnik. M.: Miklosh, 2010. 191 p.

4. Kovanov V.V., Anikina T.I. Hirurgicheskaya anatomiya arterii cheloveka. M.: Medicina, 1974. 359 p.

5. Nikolenko V.N., Fomkina O.A. Individual'no-tipologicheskaya i sochetannaya izmenchivost' makro-mikroskopich-

eskikh i biomechanicheskikh svoystv vnutricherepnoi chasti pozvonochnoi arterii // Saratovskii nauchno-medicinskii zhurnal. 2012. T. 8, no. 4. pp. 894–899.

6. Fomkina O.A. Morfologicheskie varianty bazilyarnoi arterii / «Wschodniej praterstvo 2013»: Materialy IX Miedzynarodowej naukowii praktycznej konferencji. 5–7 Wrzesnia 2013 roku. Volume 24. Medycyna. Przemysl, Poland // «Nauka i studia». pp. 52–55.

7. Fomkina O.A., Nikolenko V.N. Varianty perednei mozgovoii arterii v svete individual'no-tipologicheskoi i sochetannoi izmenchivosti ee morfologicheskikh i biomechanicheskikh harakteristik // Saratovskii nauchno-medicinskii zhurnal. 2013. T. 9, no. 1. pp. 28–33.

8. Fomkina O.A., Nikolenko V.N. Individual'naya izmenchivost' morfologicheskikh i biomechanicheskikh harakteristik zadnei mozgovoii arterii vzroslyh lyudei // Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e». 2012. no. 2. pp. 21–26.

9. Hirurgiya anevrizm golovnogogo mozga / Pod red. V.V. Krylova. V 3-h tomah. T.I. M., 2011. 432 p.

10. Alnaes M.S. Finite elements simulations of blood flow in the circle of Willis: master thesis. Oslo, 2006. 86 p.

Рецензенты:

Калмин О.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет» Минобрнауки РФ, г. Пенза;

Музурова Л.В., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека, ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

УДК 616.149-008.341.1:616.36-004-089

ВОРОТНАЯ ВЕНА КАК ОБЪЕКТ ОПЕРАЦИИ ТРАНСЪЮГУЛЯРНОГО ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ПОРТОСИСТЕМНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (TIPS/ТИПС) ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, ВЫЗВАННОЙ ЦИРРОЗОМ

Хоронько Ю.В., Дмитриев А.В., Шитиков И.В., Ерошенко О.Л., Микрюков В.А.
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России»,
Ростов-на-Дону, e-mail: khoronko@aanet.ru

С целью повышения эффективности операции трансъюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования (TIPS/ТИПС), выполненной 128 пациентам, изучены изменения печеночной ангиоархитектоники при циррозе печени (ЦП) и разработаны меры, позволяющие создать порто-системный канал заданного направления для обеспечения наилучших гемодинамических характеристик шунта. В 55 случаях применено разработанное нами устройство (Патент РФ). Риск пищеводно-желудочного варикозного кровотечения требует в дополнение к процедуре TIPS/ТИПС выполнения селективной эмболизации левой желудочной вены, которая произведена у 58 больных. Анализ послеоперационного периода и случаев дисфункции шунта, развившейся у некоторых пациентов, позволяет сделать вывод о необходимости учитывать индивидуальные особенности печеночной ангиоархитектоники для успеха шунтирующей операции. Полученные данные позволяют максимально точно прогнозировать исход оперативного пособия, а также рекомендовать TIPS/ТИПС как метод выбора хирургической декомпрессии у больных с осложненными формами ЦП.

Ключевые слова: цирроз печени, воротная вена, варикозное пищеводное кровотечение, порто-системное шунтирование, TIPS/ТИПС

PORTAL VEIN AS OBJECT TO PERFORM THE TRANSJUGULAR INTRAHEPATIC PORTO-SYSTEMIC SHUNT (TIPS) IN CIRRHOTIC PORTAL HYPERTENSION

Khoronko Y.V., Dmitriev A.V., Shitikov I.V., Eroshenko O.L., Mikryukov V.A.
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: khoronko@aanet.ru

For the purpose to increase the efficiency of transjugular intrahepatic porto-systemic shunt (TIPS procedure) which was performed in 128 patients, changes of hepatic angioarchitectonics in cirrhotic liver were studied. Surgical measures, which aimed to create the portosystemic intrahepatic channel with optimal characteristics allowed to achieve the best hemodynamics and optimal blood flow. In 55 cases we used the original device (Patent of Russian Federation). High risk of esophago-gastric variceal bleeding demands to perform the selective embolization of left gastric vein in addition to TIPS operation in 58 patients. The analysis of postoperative period and episodes of shunt dysfunction allowed concluding, that research of individual features of hepatic angioarchitectonics leads to success of TIPS procedure. Preoperative data and angiographic picture about condition intrahepatic vessels allows to prognose the plan of TIPS intervention and recommend this intervention as operation of choice in patients with cirrhotic portal hypertension.

Keywords: liver cirrhosis, portal vein, variceal esophageal bleeding, porto-systemic shunt, TIPS.

В хирургии портальной гипертензии (ПГ) в последние десятилетия одной из наиболее эффективных хирургических методик считается операция трансъюгулярного внутрипеченочного порто-системного шунтирования (TIPS/ТИПС) [1, 13]. Объясняется это тем, что результатом данного вмешательства является не только портальная декомпрессия, но и снижение количества и тяжести осложнений, характерных для иных, а именно, трансабдоминальных методик порто-системных шунтирующих вмешательств [3, 8]. Однако, несмотря на высокую эффективность процедуры TIPS/ТИПС, рукотворное создание порто-системного шунта может осложниться развитием дисфункции последнего, проявляющейся стенозом или тромбозом [14]. Детальное изучение внутрипеченочной ангиоархитектоники и портальной гемодинамики может способствовать снижению риска развития данных осложнений [1, 12].

Вопросам патологии воротной вены (ВВ), гемодинамическим и анатомическим аспектам сосудистой системы печени при ПГ, а также изменениям, возникающим в ней после хирургических шунтирующих вмешательств, посвящены многие исследования [10, 11, 12, 15]. Но, несмотря на успехи в изучении цирроза печени (ЦП), нерешенными остаются вопросы, касающиеся оценки топографо-анатомических особенностей сосудов печени и показателей кровотока в них при ПГ в контексте проведения операции TIPS/ТИПС [14].

Целью исследования является повышение эффективности операции TIPS/ТИПС на основании изучения изменений внутрипеченочной ангиоархитектоники при ЦП и разработки мер по созданию внутрипеченочного порто-системного канала заданного хирургом направления для обеспечения наилучших гемодинамических характеристик.

Материал и методы исследования

В клинике портальной гипертензии РостГМУ в 2007–2012 гг. операции TIPS/ТИПС подвергнуты 128 пациентов с осложненными формами ПГ цирротического генеза. В соответствии с критериями Child-Pugh по степени выраженности хронической печеночной недостаточности больные распределились следующим образом: класс А – у 3 человек (2,3%); класс В – у 60 (46,9%) и класс С – у 65 больных (50,8%). Как видно, подавляющее большинство пребывало в суб- и декомпенсированных стадиях заболевания. У 126 (98,4%) диагностированы варикозно-расширенные вены (ВРВ) пищевода, кардиального отдела желудка. У 98 пациентов (76,5%) в недавнем анамнезе отмечены варикозные кровотечения. 49 больных (38,2%) страдали асцитом, рефрактерным к медикаментозным мероприятиям. Сочетание пищеводно-желудочного варикоза и асцита было у 19 человек. Спленомегалия, зачастую сопровождавшаяся гиперспленизмом, выявлена у 118 больных.

Большинство пациентов имели манифестированные формы ПГ. Степень варикозной трансформации вен пищевода и кардиального отдела желудка, а также наличие сопутствующего эзофагита и портальной гастропатии определяли с помощью фиброэзофагогастроскопии, которую проводили всем больным в рамках предоперационного обследования. При выявлении эндоскопических признаков угрозы разрыва варикса выполняли эндоскопическое лигирование. Оно проведено 41 больному, лигировано от 3 до 13 варикозных узлов ($4,9 \pm 0,7$). Определялась также выраженность асцита. По клиническому течению и динамике его редукции при проведении диуретической терапии устанавливали напряженность и рефрактерность к медикаментозным мероприятиям.

Стадию печеночной энцефалопатии (ПЭ) оценивали на основании клинических проявлений (ухудшение памяти, нарушения цикла сна-бодрствования, снижение внимания, наличие или отсутствие астериксиса, дезориентация во времени и пространстве), а также при проведении временного теста связи чисел [4, 9]. По результатам нашего исследования у 45 человек установлена субклиническая стадия ПЭ, у 77 – I стадия, у 6 – II стадия.

Весьма информативным диагностическим этапом считаем выполнение ультразвукового (УЗ) дуплексного сканирования системы ВВ с целенаправленной задачей визуализации порто-кавальных анастомозов, что позволяет оценить степень сосудистой компенсации ПГ и прогнозировать риск пищеводно-желудочных кровотечений. Определяли также линейную (ЛСК), объемную скорости кровотока по воротной и селезеночной венам, наличие или отсутствие посттромботической трансформации ВВ. При затруднении детальной УЗ-оценки ангиоархитектоники ВВ и кровотока в ней применялась компьютерная томография органов верхнего этажа брюшной полости в условиях ангиографии (КТ-спленопортография). Данное исследование применено у 72 больных. Оно позволило наиболее точно визуализировать главные ветви ВВ, при необходимости в трёхмерной проекции 3D, для установления их состоятельности в качестве потенциального объекта для проведения операции TIPS/ТИПС.

Процедуру TIPS/ТИПС начинали с выполнения селективной каваграфии и обратной мезентерико-портографии (непрямая портография). Непосредственно после создания внутрипеченочного портосистемного канала проводилась манометрия и прямая портография. По нашему мнению, результаты данных исследований являются основополагающими в контексте предстоящей установки внутрипеченочного стента, так как они дают весьма четкие представления о гемодинамическом и анатомическом аспектах внутрипаренхиматозной сосудистой системы печени, ангиоархитектоники ВВ, ее притоках, а также о наличии порто-кавальных анастомозов. Знание особенностей индивидуальной анатомии ВВ и ее притоков позволяет создать внутрипеченочный порто-системный канал с наилучшими гемодинамическими характеристиками, следствием чего является эффективная портальная декомпрессия.

У 58 больных в дополнение к созданию внутрипеченочного порто-системного шунта была выполнена селективная эмболизация левой желудочной вены (ЛЖВ), которую осуществляли через созданный внутрипеченочный канал. Основным показанием для эмболизации являлось наличие пищеводных кровотечений в анамнезе, а техническая возможность выполнения устанавливалась рентген-ангиографическим подтверждением варикозной трансформации вен пищевода и кардии. Использовали от одной до четырех спиралей Gianturco. Хирургическое пособие завершили контрольной прямой портографией. Критерием успеха выполненного вмешательства была визуализация ВВ и внутрипеченочного стента без дефектов контрастирования, а также отсутствие ретроградного кровотока по сосудам, ответственным за варикозную трансформацию пищеводно-желудочных вен.

У 58 больных в дополнение к созданию внутрипеченочного порто-системного шунта была выполнена селективная эмболизация левой желудочной вены (ЛЖВ), которую осуществляли через созданный внутрипеченочный канал. Основным показанием для эмболизации являлось наличие пищеводных кровотечений в анамнезе, а техническая возможность выполнения устанавливалась рентген-ангиографическим подтверждением варикозной трансформации вен пищевода и кардии. Использовали от одной до четырех спиралей Gianturco. Хирургическое пособие завершили контрольной прямой портографией. Критерием успеха выполненного вмешательства была визуализация ВВ и внутрипеченочного стента без дефектов контрастирования, а также отсутствие ретроградного кровотока по сосудам, ответственным за варикозную трансформацию пищеводно-желудочных вен.

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из признаков наличия у больного ПГ служили изменения диаметра ВВ и параметров кровотока в ней, устанавливаемые при УЗ-исследовании. УЗ-признаками ПГ считаются следующие:

- 1) наличие гепатофугального кровотока в воротной и селезеночной венах;
- 2) визуализация порто-кавальных анастомозов в области ворот печени, кардиоэзофагеальной зоне, селезеночно-почечной зоне;
- 3) снижение ЛСК в основном стволе ВВ до 20 см/с и менее.

Наши данные соответствуют результатам других исследователей. Установлено, что снижение этого показателя до скорости 16 см/с и менее указывает на наличие у пациента ПГ с чувствительностью в 88% и специфичностью в 97% [15].

При компьютерной спленопортографии и непрямой портографии мы определяли особенности рентген-анатомии спленопортального русла, ЛЖВ, ВРВ пищевода, внутрипаренхиматозной сосудистой сети и печеночных вен.

В интервенционной радиологии общепринятыми сосудистыми объектами для создания TIPS/ТИПС является правая главная ветвь ВВ и правая печеночная вена [7, 14].

Этому факту есть топографо-анатомическое обоснование. Правая ветвь ВВ располагается, как правило, на наименьшем расстоянии, каудальнее, медиальнее и несколько впереди по отношению к правой печеночной вене. Кроме этого, последнюю легче катетеризировать, используя трансъюгулярный доступ. Она имеет больший диаметр, чем средняя и левая печеночные вены, что создает удобства при создании внутрипеченочного канала и установке стента. Мы не использовали в ходе операции левую печеночную вену. Это продиктовано тем обстоятельством, что она идет влево и впереди, имеет короткий ствол и меньший диаметр. Шиповский В.Н. (2010) тоже отмечает, что использование данного сосуда является неудобным для транспеченочного доступа к основным стволам ВВ [7].

В контексте оперативного пособия наш интерес вызывал основной ствол ВВ и его деление на ветви I порядка. Установлено, что разделение ВВ происходит под углом от 90 до 180°, в среднем $125,1 \pm 14,9^\circ$. Наименьший угол отхождения вены I порядка бывает в тех случаях, когда правый

главный ствол является продолжением основного ствола ВВ. В наших наблюдениях такой тип встретился у двух больных. В этих случаях проведение оперативного вмешательства технически несколько затруднительно. В пределах правой доли, как правило, вена первого порядка имеет прямой ход, косое направление (сзади и впереди) и протяженность от 23 до 50 мм ($36,6 \pm 6,0$ мм). Однако такая анатомия наблюдается у здоровых лиц и у людей с ЦП, протекающим без атрофии паренхимы [5, 10]. Иная анатомическая картина отмечается в случаях, когда цирротический процесс сопровождается паренхимы. Инструментальными методами диагностики подтверждается уменьшение органа в размерах, плотная его консистенция вследствие выраженного разрастания соединительной ткани. Наступают грубые изменения внутри паренхиматозной сосудистой архитектоники, отмечается уменьшение размеров печеночных и ветвей портальной вен, особенно выраженное в правой доле. Метрические показатели данных сосудов представлены в табл. 1.

Таблица 1
Размеры ветвей ВВ и печеночных вен правой доли при гипертрофическом и атрофическом вариантах ЦП

Тип цирроза	Сосуд	Длина (мм)	Диаметр (мм)		
	Тип	Ветвь воротной вены I порядка	Правая печеночная вена	Ветвь воротной вены I порядка	Правая печеночная вена
Гипертрофический ЦП		$42,4 \pm 13,9$	$58,2 \pm 9,0$	$12,7 \pm 2,1$	$10,2 \pm 1,8$
Атрофический ЦП		$19,8 \pm 6,7$	$40,0 \pm 7,2$	$11,1 \pm 2,0$	$7,5 \pm 1,1$

Как явствует из табл. 1, длина и диаметр главных ветвей ВВ правой доли печени претерпевают значительные изменения в метрических показателях при атрофическом ЦП. Это является следствием грубых изменений в паренхиме печени, фиброзирования стенок сосудов, что значительно может усложнять техническое исполнение оперативного пособия.

Одним из главных диагностических этапов операции при выборе размеров стента является синхронная порто-печеночная флебография, с помощью которой возможно заранее рассчитать длину создаваемого внутрипеченочного канала.

Повышенное давление в системе ВВ приводит к изменению гемодинамики в ней и, как следствие, нарушению венозной нормальной анатомии не только верхнего этажа, но и всей брюшной полости в целом. Нами установлено, что при ПГ в первую очередь расширяются сосуды, расположенные ближе к воротам печени. В 115 случаях на ангиограммах отмечено расширение ЛЖВ

и пищеводных вен, причем в 17 случаях – контрастирование расширенных и извитых венозных стволов выше диафрагмы, впадающих далее в систему непарной и полунепарной вен. Кроме того, у 86 больных (67,2%) при проведении портографии был отмечен выраженный рефлюкс контраста в ЛЖВ из основного ствола ВВ и интенсивность контрастирования ЛЖВ в этих случаях варьировалась от нечетких контуров вены до интенсивного окрашивания, в ряде наблюдений даже превышающего интенсивность контрастирования ВВ, что говорит о массивном сбросе в гастроэзофагальный бассейн и клинически проявляется выраженной варикозной трансформацией и высоким риском пищевода кровотечения. ВРВ пищевода определялись в виде извитых контрастированных стволов, диаметр которых зависел от степени ПГ, давления в ВВ, а также от интенсивности сброса крови в систему верхней полой вены через непарную и полунепарную вены. Как мы уже указывали, это послужило поводом

к выполнению эмболизации ЛЖВ у 58 больных. Что касается лиенального бассейна, то характерно следующее: при ПГ отмечается извитой ход селезеночной вены, ее расширение и расширение венозных коллатералей в области ворот селезенки.

При ЦП, протекающем без выраженной атрофии паренхимы, внутривенная портальная сеть, как правило, не нарушена. Как и в норме, на рентгенограммах прослеживаются ветви ВВ от I до V порядков, чего не наблюдается у больных с декомпенсированными ЦП и выраженной атрофией паренхимы. У таких пациентов резкое разрастание соединительной ткани приводит не только к рентгенологическому исчезновению периферических веточек ВВ, но и к деформации основных стволов, относящихся к I и II порядкам. Несмотря на это, проведение шунтирующего пособия возможно и описанные изменения не являются противопоказанием.

Наиболее сложным этапом операции в подобных случаях становится пункция цирротической паренхимы при создании внутривенного порто-системного шунта вследствие повышения плотности ткани. Данная процедура в значительной степени облегчается применением разработанного

нами устройства для чрезъяремной пункции печени (Патент РФ на полезную модель № 129378). Техническим результатом использования инструмента является создание порто-системного канала заданного направления с наилучшими гемодинамическими характеристиками. Результат достигается путем установки внутривенного стента с наименьшими углами отклонения от основных стволов нижней полой вены и ВВ. Устройство применено в 70 клинических случаях. У 62 больных пунктировалась правая главная ветвь ВВ, в 6 случаях – левая, в 2-х – бифуркация основного ствола ВВ.

Адекватной декомпрессией портальной системы считается снижение порто-системного градиента на 50% и более. В наших наблюдениях давление в ВВ до операции составляло 29–47 мм рт.ст. ($39,5 \pm 5,4$ мм рт.ст.). После оперативного вмешательства – 10,4–16,0 мм рт.ст. ($13,3 \pm 1,0$ мм рт.ст.), $p < 0,05$.

На контрольных УЗ-ДГ ВВ в послеоперационном периоде через один месяц определялось повышение линейной и объемной скорости кровотока, редукция портокавальных анастомозов, а также некоторое уменьшение диаметра ВВ. Во всех случаях стент был проходим и регистрировался ламинарный тип кровотока. Полученные данные указаны в табл. 2.

Таблица 2

Параметры кровотока в воротной и селезеночной венах в пред- и послеоперационных периодах (месяц спустя)

Параметры Сосуд	Диаметр сосуда (мм)		Линейная скорость кровотока (см/с)	
	До операции	После операции	До операции	После операции
Воротная вена	$14,2 \pm 0,5$	$13,4 \pm 1,2$ ($p > 0,01$)	$15,2 \pm 2,3$	$25,3 \pm 2,5$ ($p < 0,05$)
Селезеночная вена	$12,3 \pm 0,2$	$10,1 \pm 1,0$ ($p > 0,01$)	$17,2 \pm 2,2$	$30,2 \pm 2,2$ ($p < 0,05$)

Стент при УЗ-исследовании визуализировался как трубчатая структура в воротах печени с ребристыми стенками длиной $6,2 \pm 0,9$ см.

Все это указывает на эффективную декомпрессию ВВ и клинико-анатомическую обоснованность применения данного хирургического пособия у больных с ЦП, когда иные методы снижения портального давления и профилактики рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений малоэффективны, либо представляют опасность для пациентов, имеющих тяжелую фоновую патологию, вызывающую печеночную недостаточность.

Показательной является интерпретация данных по дисфункции внутривенного стента в различные сроки послеоперационного периода. За период наблюдения, составивший от 2 недель до 5 лет после операции, дисфункция порто-системного шунта была зарегистрирована у 17 пациентов (13,3%) из 128 оперированных. Острых тромбозов не отмечено, а ранние тромбозы, возникшие до истечения 30-дневного

послеоперационного периода, выявлены у 3 больных (2,3%).

Частота развития этого осложнения различалась в группах больных, подвергнутых шунтированию по различным показаниям. Так, из 98 человек, которым ТИПС/ТИПС выполнялся по поводу острых или состоявшихся в недавнем анамнезе варикозных пищеводно-желудочных кровотечений, дисфункция созданного порто-системного шунта выявлена в послеоперационном периоде у 14 больных (14,3%) в период наблюдения от 2-х до 5 лет, причем все 3 ранних тромбоза были именно в этой группе. В то же время среди 30 оперированных по поводу рефрактерного асцита, из которых 11 больных имели к тому же признаки гепато-ренального синдрома, стеноз и окклюзия шунта в сроки от полутора до пяти лет после операции была выявлена у троих (10,0%).

У больных, отнесенных к группе пищеводных геморрагий, дисфункция ТИПС/ТИПС за период наблюдения от

одного месяца до одного года проявилась рецидивом пищеводажного кровотечения у 7 пациентов, а еще у 7 стала случайной находкой при плановом УЗ-исследовании, которому с определенной периодичностью подвергаем всех оперированных. 7 больных, у которых нарушение функции шунта протекало без клинической манифестации, подверглись эмболизации ЛЖВ в дополнение к формированию TIPS/ТИПСа. В то время как из 7 человек с рецидивом геморагии сочетание порто-системного шунтирования с эмболизацией было лишь у одного.

Выводы

1. Ангиоархитектоника воротного русла в норме характеризуется плавностью перехода ветвей одного порядка в последующие, непрерывностью и равномерностью распределения в органе, отсутствием изгибов и сужений по ходу вен, что позволяет использовать правую, а в некоторых случаях и левую ветви в качестве объекта для размещения внутривеночного стента при выполнении операции TIPS/ТИПС.

2. Операция TIPS/ТИПС – наиболее эффективный эндоваскулярный хирургический способ портальной декомпрессии у больных с выраженными нарушениями внутривеночной ангиоархитектоники вследствие ЦП.

3. На основании данных ультразвукового исследования отмечено значимое улучшение гемодинамических показателей в послеоперационном периоде, что свидетельствует о стойком снижении давления в ВВ и минимизации риска рецидивов пищеводажных кровотечений.

4. Учет индивидуальных особенностей ангиоархитектоники во время операции позволяет уменьшить вероятность развития дисфункции шунта (стенозы, тромбозы) в послеоперационном периоде и тем самым обеспечить эффективную длительную портальную декомпрессию.

5. TIPS/ТИПС в сочетании с эмболизацией ЛЖВ является наиболее эффективным малоинвазивным эндоваскулярным вмешательством и операцией выбора у больных с высоким риском пищеводажно-желудочных кровотечений.

Список литературы

1. Борисов А.Е., Рязжков В.К., Карев А.Е., Кашченко В.А., Васюкова Е.Л. Эндоваскулярное внутривеночное портокавальное шунтирование // Хирургия. – 2002. – № 4. – С. 34–37.
2. Ерамишанцев А.К. Хирургическое лечение синдрома портальной гипертензии в России // Рос. журн. гастроэнтеролог. гепатолог., колопроктол. – 2001. – Т. 11. – № 4 – С. 75–77.
3. Затевахин И.И., Цициашвили М.Х., Шиповский В.Н. и др. Мининвазивные методы лечения осложнений портальной гипертензии // Вест. хир. гастроэнтерол. – 2009. – № 2. – С. 4–11.
4. Ивашкин В.Т., Надинская М.Ю., Буверов А.О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // ММА имени И.М. Сеченова.
5. Мельников А.В. Об экстраорганных и интраорганных коллатералях // Вестник хирургии и пограничных областей. – 1922. – Т. 2. – С. 373–378.
6. Хоронько Ю.В., Черкасов М.Ф., Поляк М.И., Косовцев Е.В., Хоронько Е.Ю., Дмитриев А.В. Трансьюгулярное внутривеночное портосистемное шунтирование: роль и место в комплексе мероприятий при лечении пищеводажно-

желудочных кровотечений цирротического генеза // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2011. – № 3. – С. 33–38.

7. Шиповский В.Н. Техника операции ТИПС. – М., 2010. – 87 с.

8. Burroughs A.K., Vangeli M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy: randomized trials for secondary prophylaxis of variceal bleeding: an updated meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37(3):249–252.

9. Eroglu Y., Birne W.J. Hepatic encephalopathy. *Emerg Med Clin North Am.* 2009 Aug; 27(3): 401–414.

10. Fasel J.H.D. Portal Venous Territories Within the Human Liver: An Anatomical Reappraisal. *Anat Rec*, 2008; 291:636–642.

11. Kan Z., Madoff D.C. Liver Anatomy: Microcirculation of the Liver. *Seminars in Interventional Radiology* 2008; 25(2):77–85.

12. Koc Z., Oğuzkurt L., Ulsan S. Portal vein variations: clinical implications and frequencies in routine abdominal multidetector CT. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13:75–80.

13. Ochs A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt // *Digestive Diseases*. – 2005. – Vol. 23. – № 1. – P. 56–64.

14. Owen A.R., Stanley A.J., Vijayanathan A., Moss J.G. The transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) // *Clin Radiol.* 2009 Jul; 64(7):664–774. 15. Shah U.H., Kamath P. Management of portal hypertension. *Postgrad Med.* 2006 Sep-Oct; 119(3):14–18.

References

1. Borisov A.E., Ryzhkov V.K., Karev A.E., Kashchenko V.A., Vasjukova E.L., Endovascular intrahepatic portocaval bypass. *Rectum*, 2002, no. 4, pp. 34–37.

2. Eramishantsev A.K., Chirurgical curatio de hypertension syndrome in Russia *Scriptorium. Ros. zhurn. gastroenterolog. Hepatologist, Koloproktol*, 2001, vol. 11, no. 4, pp. 75–77.

3. Zatevakhin I.I., Tsitsiashvili M.H., Shipovskiy V.N., etc minime, Psidium curatio pro complicationes hypertension *Scriptorium. West. Hir. gastroenterol*, 2009, no. 2, pp. 4–11.

4. Ivashkin V.T., Nadinskaya MEUM, Bueverov S.A. Encephalopathy hepatis et metabolicae disciplina modus.pro IM MMA Sechenov.

5. Melnikov VULGATE In extraorganic intraorgan et colaterals. *Acta Societatis manu et MCMXXII in terminus areas*, 1922, vol., 2, pp. 373–378.

6. Khoronko Y., Cherkasov M.F., Polyak M., Kosovars E.V., Khoronko E.J., VULGATE Dmitriev Transyugulyarnoe intrahepatic portosystemic shunt: partes et in locum complexum mensuras in curationem stomachum cruenti esophageal-cirrhotic originem. *Acta Chirurgical Gastroenterology*, 2011, no. 3, pp. 33–38.

7. Shipovskiy V.N., Photo Lorem operations, Moscow, 2010. 87 p.

8. Burroughs A.K., Vangeli M., Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic justo: randomized of prophylaxis iudicis secundae variceal sanguinem: updated meta-analysis. *Scand J Gastroenterol MMII: XXXVII (III) CCLII:249–252.*

9. Eroglu Y., Birne W.J. Hepatic encephalopathy. *Emerg Med Clin Aquilo Am.* May MMIX, XXVII (III):401–CDXIV.

10. Fasel J.H.D. *Scriptorium Finibus venarum in humana iecori anatomico Reappraisal. Anat Rec*, MMVIII, 291:636–642.

11. Kan Z., Madoff DC *Anatomia Hepatis: microcirculation epar. Seminaria Interventional Radiology in MMVIII, XXV (II):77–LXXXV.*

12. Koc Z.L., Oğuzkurt L., Ulsan S. Variations uena porta: et implicationibus frequentis in Volume usum abdominis multidetector CT. *Diagn Interv Radiol*, MMVII; 13:75–80.

13. Ochs A., Transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Rectum*, MMV. Vol. 23. No.1, pp. 56–64.

14. Owen A.R., Stanley A.J., Vijayanathan A., Moss J.G., In transjugular intrahepatic portosystemic shunt (tips). *Clin Radiol. Iul MMIX, LXIV (VII):664–DCCLXXIV. XV. Shah uh Kamath P. Management Scriptorium hypertension. Postgrad Med. MMVI Sep-Oct: CXIX (III):14–XVIII.*

Рецензенты:

Катальницкий И.И., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой хирургической болезней № 1, ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону;

Геворкян Ю.А., д.м.н., профессор, зав. отделением общей онкологии, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 17.10.2013.

УДК 617.55-089.844

СПОСОБ ГЕРНИОПЛАСТИКИ БОЛЬШИХ И ГИГАНТСКИХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

Чарышкин А.Л., Фролов А.А.

ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,
Ульяновск, e-mail: charyshkin@yandex.ru

Проведено исследование по улучшению результатов хирургического лечения больных с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами с использованием разработанного способа герниопластики. В статье описан разработанный способ герниопластики у больных с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами (патент РФ на изобретение № 2422105). В работе представлены результаты обследования и лечения 123 больных с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами за период с 2003–2012 гг. Средний возраст оперированных больных составил $64,2 \pm 9,3$ года. Проведена оценка предложенного способа герниопластики у больных с большими и гигантскими послеоперационными вентральными грыжами. Разработанный способ герниопластики при больших и гигантских послеоперационных грыжах изолирует имплантат от подкожно-жировой клетчатки и брюшной полости, что снижает местные воспалительные осложнения со стороны послеоперационной раны на 22,5% в сравнении с методами inlay-sublay и onlay. В сравнении с методами герниопластики inlay-sublay и onlay использование разработанного способа снижает риск рецидива заболевания.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, способ герниопластики

WAY HERNIOPLASTY BIG AND HUGE POSTOPERATIVE VENTRAL OF HERNIAS

Charyshkin A.L., Frolov A.A.

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: charyshkin@yandex.ru

Research on improvement of results of surgical treatment of patients with big and huge postoperative ventral hernias with use of the developed way hernioplasty. Is conducted. In work the developed way hernioplasty at patients with big and huge postoperative ventral hernias (the patent Russian Federation for the invention № 2422105) is described. In work results of inspection and treatment of 123 patients with with big and huge postoperative ventral hernias from 2003–2012 are presented. Average age of the operated patients made $64,2 \pm 9,3$ years. The assessment of the offered way hernioplasty at patients with big and huge postoperative ventral hernias is carried out. The developed way hernioplasty at big and huge postoperative hernias isolates an implant from hypodermic and fatty cellulose and an abdominal cavity that reduces local inflammatory complications from a postoperative wound by 22,5% in comparison with the inlay-sublay and on lay methods. In comparison with methods hernioplasty inlay-sublay and on lay, use of the developed way reduces risk of recurrence of a disease.

Keywords: postoperative eventral hernias, way hernioplasty

Применение герниопластики у больных с большими и гигантскими послеоперационными грыжами с использованием синтетических материалов позволило снизить количество рецидивов на 1–5% [1, 2, 6, 9]. Применение имплантатов привело к возникновению новой клинической проблемы – увеличению количества случаев инфекционных осложнений [7, 10]. При использовании протеза количество осложнений со стороны раны, таких как нагноение, серома, гематома, отторжение протеза, формирование кишечных спаек и свищей, может достигать 18,6–67% [3, 4, 5, 8]. Послеоперационные осложнения являются основной причиной продолжительного течения послеоперационного периода и значительного увеличения материальных затрат на лечение [7, 9].

Целью нашего исследования явилось улучшение результатов лечения больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж путем разработки и применения способа герниопластики sublay с использованием имплантата.

Материал и методы исследования

В работе представлены результаты обследования и лечения 123 больных с послеоперационными вентральными грыжами, оперированных в хирургических отделениях ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница» и Клинической больницы скорой медицинской помощи города Ульяновска с 2003 по 2012 год. Средний возраст оперированных больных составил $64,2 \pm 9,3$ года.

В работе использовалась SWR-классификация, разработанная J.P. Chevrel и A.M. Rath, принятая на XXI Международном конгрессе герниологов в Мадриде (1999 г.) и рекомендованная в нашей стране на V конференции «Актуальные вопросы герниологии». Все исследуемые пациенты были с грыжами по SWR-классификации W4, рецидивные грыжи у 38 (30,9%) больных, рецидивирующие – у 17 (13,8%).

В зависимости от метода операции все исследуемые пациенты были разделены на три группы. Первую группу составили 40 пациентов, оперированных по разработанному способу (патент РФ на изобретение № 2422105). Вторую группу составили 30 пациентов, оперированных по методике В.И. Белоконевой – inlay-sublay, третью группу составили 53 пациента, оперированных по методике onlay. Группы были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям.

Большинству пациентов проспективного исследования в послеоперационном периоде выполняли ультразвуковой контроль течения раневого процесса на 3, 7, 10 и 14 сутки. Продолжительность послеоперационного болевого синдрома оценивали по жалобам больного и по количеству дней назначения анальгетиков. Предоперационная подготовка проводилась с учетом сопутствующей патологии. При наличии факторов риска производилось введение низкомолекулярного гепарина: начиная с первых 12 часов после операции и в течение 5–7 дней послеоперационного периода. Для профилактики послеоперационных раневых осложнений за 30 минут до операции или интраоперационно вводились антибиотики цефалоспоринового ряда. В послеоперационном периоде при рецидивных грыжах, иссечении гранулем, массивном энтеролизе антибактериальную терапию продолжали до 5–7 дней. Все операции выполняли под эндотрахеальным наркозом. В качестве сетчатого эксплантата во всех группах использовали полипропиленовую сетку, для фиксации имплантата – шовный материал пролен.

Разработанный способ (патент РФ на изобретение № 2422105) заключается в следующем. Под эндотрахеальным наркозом с искусственной вентиляцией легких производят иссечение старого послеоперационного рубца с излишками кожи 1 (рис. 1) и при необходимости удаляют жировой фартук. Осторожно вскрывают грыжевой мешок, производят герниолапаротомию. Затем выполняют интраабдоминальный этап операции (разделение сращений, ревизия брюшной полости, по показаниям выполнение симультанных операций).

По окружности грыжевых ворот создают карман 2 (рис. 1) под мышечно-апоневротическим слоем 3 на протяжении 6–8 см в предбрюшинном пространстве, отделяя брюшину 4 от мышечно-апоневротического слоя 3. Рассеченную брюшину 4 грыжевых ворот ушивают непрерывным рассасывающимся швом, край в край (рис. 1). На ушитую брюшину 4 помещают сетчатый эндопротез 5 таким образом, чтобы он по окружности занимал сформированный карман 2 и отступал на 6–8 см от края грыжевых ворот.

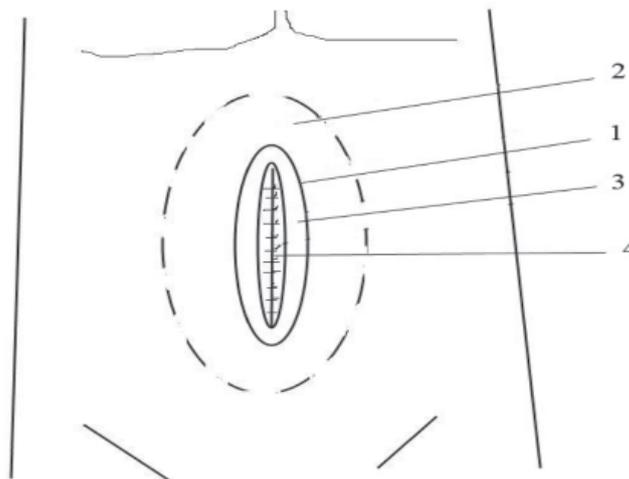


Рис. 1. Иллюстрирует рассеченную кожу 1, карман 2 под мышечно-апоневротическим слоем 3 и ушитую брюшину 4

После имплантации сетчатого эндопротеза 5 в сформированный карман 2 его подшивают к мышечно-апоневротическому слою 3 сзади наперед по периметру симметрично восемью П-образными швами 6 (рис. 2), отступив от края грыжевых ворот на 6–8 см, при этом П-образные швы 6 проходят через мышечно-апоневротический слой 3, нити не завязывают (рис. 2). После этого грыжевые ворота ушивают узловыми швами, край в край нерассасывающимися нитями. Ушивать начинают с дистального угла грыжевых ворот, накладывают 2–4 узловых шва, завязывают, затем ушивают проксимальный угол 2–4 узловых швами, завязывают. Затем завязывают симметрично крайние верхние и нижние ранее наложенные П-образные швы 6, фиксирующие сетчатый эндопротез 5 к мышечно-апоневротическому слою 3. Осуществляют полное симметричное расправление сетчатого эндопротеза 5. Далее накладывают остальные узловые швы, закрывающие грыжевые ворота, таким образом, чтобы лигатуры 7 проходили через сетчатый эндопротез 5. Сетчатый эндопротез 5 фик-

сируют по средней линии лигатурами 7, проведенными через мышечно-апоневротический слой 3, на всем протяжении грыжевых ворот (рис. 2). По мере закрытия грыжевых ворот узловыми швами последовательно завязывают вначале угловые верхние и нижние П-образные швы. После полного закрытия грыжевых ворот завязывают средние ранее наложенные П-образные швы 6, фиксирующие сетчатый эндопротез 5 к мышечно-апоневротическому слою 3, расположенные справа и слева от грыжевых ворот. Швы на кожу.

Для статистической оценки достоверности разницы показателей использовался t-тест Стьюдента, при этом достоверными считались результаты с $p \leq 0,05$.

Для статистической обработки результатов использовалась программа Microsoft Excel 2007.

Результаты исследования и их обсуждение

Продолжительность операции во второй группе больных составила $80,1 \pm 30,4$ мин,

в третьей группе – $67,5 \pm 24,1$ минут. В первой группе длительность выполнения разработанного способа операции составила

$63,1 \pm 20,4$ минуты, что на 17 минут меньше, чем во второй группе, и на 4,4 минуты меньше, чем в третьей группе ($p < 0,05$).

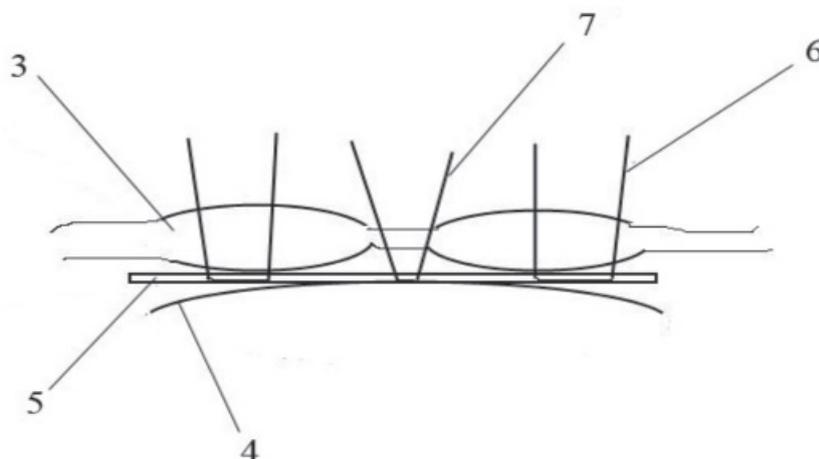


Рис. 2. Иллюстрирует подшитый сетчатый эндопротез 5 П-образными швами 6. Сетчатый эндопротез 5 зафиксирован по средней линии к мышечно-апоневротическому слою лигатурами 7

Продолжительность боли во второй группе больных составила $6,5 \pm 0,3$ суток, в третьей группе – $5,9 \pm 0,5$ суток. В первой группе продолжительность боли составила $4,9 \pm 0,3$ дня, что на 1,6 суток меньше, чем во второй группе, и на 1 сутки меньше, чем в третьей группе ($p < 0,05$).

Во второй группе больных местные воспалительные осложнения со стороны послеоперационной раны выявлены у 9 (30%), в третьей группе – у 16 (30,2%) больных. В первой группе местные осложнения наблюдались у 3 (7,5%) пациентов, что на 22,5% меньше, чем во второй группе, и на 22,7% меньше, чем в третьей группе ($p < 0,05$).

Послеоперационный койко-день во второй группе больных составил $16,4 \pm 4,2$, в третьей группе – $15,9 \pm 5,3$ дней, а в первой группе – $13,2 \pm 2,1$ дней, что на 3,2 суток меньше, чем во второй группе, и на 2,7 суток меньше, чем в третьей группе ($p < 0,05$).

В третьей группе был 1 (1,9%) летальный исход. Больной умер от острой сердечно-сосудистой недостаточности на фоне инфаркта миокарда. В остальных группах летальных исходов не было.

Все пациенты обследованы в сроки от 6 месяцев до 1 года, в первой группе больных после выполнения герниопластики по разработанному способу рецидива заболевания не обнаружено, во второй группе рецидив у 2 (6,7%) пациентов, в третьей группе – у 5 (9,4%).

Выводы

1. Разработанный способ герниопластики при больших и гигантских послеоперационных грыжах изолирует имплантат от подкожно-жировой клетчатки и брюшной полости, что снижает местные воспалительные осложнения со стороны послеоперационной раны на 22,5% в сравнении с методами inlay-sublay и onlay.

2. В сравнении с методами герниопластики inlay-sublay и onlay, использование разработанного способа снижает риск рецидива заболевания.

Список литературы

1. Белоконев В.И. Принципы техники пластики и результаты лечения послеоперационных вентральных грыж срединной локализации / В.И. Белоконев, З.В. Ковалева, С.Ю. Пушкин // Герниология. – 2004. – № 2. – С. 6–12.
2. Добровольский С.Р. Профилактика осложнений хирургического лечения послеоперационных рецидивных вентральных грыж, методические рекомендации / С.Р. Добровольский, Ю.Р. Мирзабекян, А.Л. Шестаков, А.В. Юрасов. – М., 2007. – 24 с.
3. Егиев В.Н. Атлас оперативной хирургии грыж / В.Н. Егиев, К.В. Лядов, П.К. Воскресенский. – М.: Медпрактика, 2003. – С. 228.
4. Ермолов А.С. О современной классификации послеоперационных грыж живота / А.С. Ермолов, А.В. Упырев, В.А. Ильичев // Герниология. – 2006. – № 3:11. – С. 16–17.
5. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота и эвентраций. – М.: МИА, 2009. – 440 с.
6. Мирзабекян Ю.Р. Прогноз и профилактика раневых осложнений после пластики передней брюшной стенки по поводу послеоперационной вентральной грыжи / Ю.Р. Мирзабекян, С.Р. Добровольский // Хирургия. – 2008. – № 1. – С. 66–71.

7. Тимошин А.Д. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки. / А.Д. Тимошин, А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков // Герниология. – 2004. – № 1. – С. 5–10.

8. Усов С.А. Проблема инфекционных осложнений аллопластики инцизионных грыж брюшной стенки: обзор зарубежной литературы последнего десятилетия / С.А. Усов, В.Г. Носов // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2006. – № 6 (52). – С. 221–225.

9. McGreevy J.M. Study comparing the complication rates between laparoscopic and open ventral herniare pairs / J.M. McGreevy, P.P. Goodney, C.M. Birkmeyer, S.R. Finlayson et al. // Surg. Endosc. – 2003. – Vol. 17, № 11. – P. 1778–1780.

10. Napolitano L. Use of prosthetic materials in incisional hernias: our clinical experience / L. Napolitano, N. Di Bartolomeo, L. Aceto, M. Waku, P. Innocenti // G. Chir. – 2004. – Vol. 25, № 4. – P. 141–145.

References

1. Belokonev V.I., Kovaleva Z.V., Pushkin S.Ju., Principy tehniki plastiki i rezultaty lechenija posle operacionnyh ventralnyh gryzh sredinnoj lokalizacii. Gerniologija, 2004, no. 2, pp. 6–12.

2. Dobrovolskij S.R., Mirzabekjan Ju.R., Shestakov A.L., Jurasov A.V. Profilaktika oslozhnenij hirurgicheskogo lechenija posle operacionnyh recidivnyh ventralnyh gryzh, metodicheskie rekomendacii. Moscow, 2007. 24 p.

3. Egiev V.N., Ljadov K.V., Voskresenskij P.K. Atlas operativnoj hirurgii gryzh. Moscow, Medpraktika, 2003, p. 228.

4. Ermolov A.S., Upyrev A.V., Ilichev V.A., O sovremennoj klassifikacii posleoperacionnyh gryzh zhivota. Gerniologija. 2006. Vol. 3, no. 11, pp. 16–17.

5. Zhebrovskij V.V. Hirurgija gryzh zhivota i jeventracij. Moscow, MIA, 2009. 440 p.

6. Mirzabekjan Ju.R., Dobrovolskij S.R., Prognoz i profilaktika ranevyh oslozhnenij posle plastiki perednej brjushnoj stenki po povodu posleoperacionnoj ventralnoj gryzhi. Hirurgija, 2008, no.1, pp. 66–71.

7. Timoshin A.D., Jurasov A.V., Shestakov A.L., Konceptija hirurgicheskogo lechenija posleoperacionnyh gryzh perednej brjushnoj stenki. Gerniologija, 2004, no. 1, pp. 5–10.

8. Usov S.A., Nosov V.G., Problema infekcionnyh oslozhnenij alloplastiki incizionnyh gryzh brjushnoj stenki: obzor zarubezhnoj literatury poslednego desjatiletija. Bjulleten VSNC SO RAMN, 2006, no. 6 (52), pp. 221–225.

9. McGreevy J.M., Goodney P.P., Birkmeyer C.M., Finlayson S.R. et al., Study comparing the complication rates between laparoscopic and open ventral herniare pairs. Surg. Endosc., 2003. Vol. 17, no. 11, pp. 1778–1780.

10. Napolitano L., Bartolomeo N. Di, Aceto L., Waku M., Innocenti P., Use of prosthetic materials in incisional hernias: our clinical experience. G. Chir., 2004. Vol. 25, no. 4, pp. 141–145.

Рецензенты:

Белый Л.Е., д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

Островский В.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, стоматологии, ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 30.10.2013.

УДК 612.8

РОЛЬ ФОНОВЫХ 2P КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ TASK-1/TASK-3 ТИПОВ В ИНДУЦИРУЕМЫХ КРАТКОВРЕМЕННЫМИ ЭПИЗОДАМИ ГИПОКСИИ ИЗМЕНЕНИЯХ В АКТИВНОСТИ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ ПОЛЯ CA1 ГИППОКАМПА

Левин С.Г., Конаков М.В., Годухин О.В.

ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук»,
Пуццино, e-mail: srg_levin@mail.ru

Целью данной работы было исследование влияния селективного блокатора TASK-1/TASK3 фоновых 2P калиевых каналов A-1899 на индуцируемые кратковременными эпизодами гипоксии изменения в активности нейронов гиппокампа мозга крысы непосредственно во время эпизода гипоксии, прекодиционирующее действие первых двух эпизодов гипоксии на третий и постгипоксическую гипервозбудимость исследуемых нейронов. В работе использовались методы переживающих срезов мозга и электрофизиологический метод регистрации популяционных спайков (ПС) в пирамидных нейронах поля CA1 в срезах гиппокампа крысы. Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что фоновые 2P калиевые каналы TASK-1/TASK-3 типов играют важную роль в механизмах угнетающего действия гипоксии на активность пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа во время гипоксии, но не вносят существенного вклада в такие индуцируемые кратковременными эпизодами гипоксии формы функциональной нейропластичности, как быстрое гипоксическое прекодиционирование и развитие устойчивой постгипоксической гипервозбудимости.

Ключевые слова: гипоксия, популяционные спайки, фоновые 2P калиевые каналы, постгипоксическая гипервозбудимость, гипоксическое прекодиционирование, гиппокамп

ROLE OF TASK-1/TASK-3 TYPES OF BACKGROUND 2P POTASSIUM CHANNELS IN THE BRIEF HYPOXIA INDUCED CHANGES IN THE ACTIVITY OF HIPPOCAMPAL CA1 PYRAMIDAL NEURONS

Levin S.G., Konakov M.V., Godukhin O.V.

*Institute of Theoretical and Experimental Biophysics, Russian Academy of Sciences, Pushchino,
e-mail: srg_levin@mail.ru*

The aim of this study was to investigate the effects of a selective blocker of TASK-1/TASK3 types of background 2P potassium channels A-1899 on the brief hypoxia induced changes in the CA1 pyramidal neuronal activity during hypoxia, and on rapid hypoxic preconditioning and posthypoxic hyperexcitability in these neurons. The method of population spikes recording in CA1 region of the rat hippocampal slices was used. A-1899 significantly decreased the ability of hypoxia to depress the neuronal activity during hypoxia. However, this blocker did not affect the development of posthypoxic hyperexcitability and rapid hypoxic preconditioning. Our results indicated that TASK-1/TASK3 types of 2P potassium channels contribute to the depressive effect of brief hypoxia on the hippocampal CA1 pyramidal neuronal activity during hypoxic episode but not in such forms of neuroplasticity as rapid hypoxic preconditioning and posthypoxic hyperexcitability.

Keywords: hypoxia, population spikes, background 2P potassium channels, posthypoxic hyperexcitability, hypoxic preconditioning, hippocampus

Известно, что длительная непрерывная гипоксия является одной из главных причин необратимого повреждения клеток мозга [12]. В отличие от длительной гипоксии повторяющиеся кратковременные гипоксические эпизоды, не вызывая необратимого повреждения пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа мозга крысы, способны индуцировать в этих нейронах такие долговременные формы функциональной нейропластичности, как быстрое гипоксическое прекодиционирование и устойчивая постгипоксическая гипервозбудимость нейронов [3, 7].

Наши предварительные эксперименты показали, что Ca^{2+} - и АТФ-зависимые мембранные калиевые каналы, являющиеся одними из основных мишеней действия гипоксии, играют важную роль в механизмах индуцируемых кратковременными эпизо-

дами гипоксии перестройках в активности пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа. В частности, Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы большой проводимости играют важную роль как в механизмах быстрого гипоксического прекодиционирования, так и развитии постгипоксической гипервозбудимости [7]. С другой стороны, АТФ-зависимые калиевые каналы, относящиеся к подтипу митохондриальных K_{ATP} каналов, достоверно не влияют на развитие постгипоксической гипервозбудимости, но также играют важную роль в механизмах быстрого гипоксического прекодиционирования в пирамидных нейронах поля CA1 гиппокампа [9].

Относительно недавно было обнаружено, что плазматическая мембрана различных нейронов мозга, в том числе и пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа,

содержит особый тип калиевых каналов, субъединицы которых формируют четыре трансмембранные группировки и две трансмембранные поры (фоновые 2Р калиевые каналы) [6]. Эти каналы селективны для ионов калия, а их функция связана с поддержанием мембранного потенциала клетки в покое, а также регуляцией гомеостаза K^+ и фоновой возбудимости нейронов. Результаты исследований показывают, что через фоновые 2Р калиевые каналы осуществляют свои модулирующие эффекты некоторые гормоны и нейромедиаторы, анестетики, полиненасыщенные жирные кислоты, а также такие физико-химические факторы, как гипоксия, изменения вне- и внутриклеточного рН, температура и механическое растяжение клеточной мембраны [6]. Эти калиевые каналы являются потенциал-независимыми, неинактивирующимися и постоянно-активными. Их блокада вызывает деполяризацию, а активация – гиперполяризацию мембраны нейронов. На основе анализа структуры и функциональных свойств семейство 2Р калиевых каналов млекопитающих подразделяется на 6 подсемейств, включающих 15 членов. В частности, в гиппокампе экспрессируются такие члены семейства 2Р калиевых каналов, как TASK, TREK, TRAAK и TWIK. Отмечается, что в поле CA1 гиппокампа крысы TASK тип каналов экспрессируется только в пирамидных клетках, но не интернейронах [14]. Однако в экспериментах на мышцах было обнаружено, что данный тип каналов выявляется также в 30–50% интернейронов stratum oriens поля CA1 гиппокампа [15].

В связи с тем, что TASK-1/TASK-3 типы фоновых 2Р калиевых каналов чувствительны к гипоксии и существенным образом влияют на возбудимость нейронов, целью настоящей работы было исследование влияния селективного блокатора этих каналов А-1899 [13] на индуцируемые кратковременными эпизодами гипоксии изменения в активности нейронов гиппокампа непосредственно во время эпизода гипоксии, прекодиционирующее действие первых двух эпизодов гипоксии на третий и постгипоксическую гипервозбудимость исследуемых нейронов.

Материалы и методы исследования

Работа осуществлялась с соблюдением принципов гуманного обращения с животными (директива Европейского сообщества 86/609/ЕС). В экспериментах использовали двухмесячных самцов крыс Вистар ($n = 18$). Срезы гиппокампа толщиной 250–300 мкм помещались в камеру погруженного типа и суперфузировались раствором Кребса–Рингера следующего состава (мМ): NaCl – 124, KCl – 3, $MgSO_4$ – 2, $CaCl_2$ – 2, $NaHCO_3$ – 26, KH_2PO_4 – 1.24, глюкоза – 10, O_2/CO_2 –

95/5% (рН = 7,4), при температуре раствора 32°C и скорости его протока 2,4 мл/мин. Регистрацию активности начинали через 2,5 часа от начала суперфузии. Популяционные спайки (ПС) регистрировались от пирамидных нейронов поля CA1 гиппокампа в ответ на электрическую тестирующую стимуляцию коллатералей Шаффера до, во время и после предъявления трех 3-минутных эпизодов гипоксии, разделенных 10-минутными интервалами. На рисунке, а показаны расположение гиппокампа в мозге крысы, схема среза гиппокампа с локализацией регистрирующего и стимулирующего электродов, форма регистрируемых ПС ответов при нормальных условиях (до предъявления эпизодов гипоксии) и трансформация формы ПС ответов через 60 мин после предъявления эпизодов гипоксии. Эффективность гипоксического эпизода снижать амплитуду ПС оценивалась по следующей формуле:

$$\Gamma_{эфф} = T_r^b - T_r^l,$$

где $\Gamma_{эфф}$ – эффективность эпизода гипоксии снижать амплитуду ПС (в секундах); T_r^l – время, через которое амплитуда ПС депрессируется до 50% от ее прегипоксических значений от начала эпизода гипоксии; T_r^b – время, через которое амплитуда ПС восстанавливается до 50% от ее прегипоксических значений после окончания действия гипоксии. Оценка развития постгипоксической гипервозбудимости нейронов в срезах гиппокампа, проявляющейся в форме эпипептиформных ПС-разрядов, производилась по разработанной в нашей лаборатории оригинальной методике [2, 3]. Измерялось число ПС в разряде (ЧПС) на стимул, интенсивность которого приводила к появлению второго ПС в ответе. Быстрое гипоксическое прекодиционирование оценивалось по формуле

$$\Delta\Gamma_{эфф} = \Gamma_{эфф}^1 - \Gamma_{эфф}^3,$$

где $\Gamma_{эфф}^1$ и $\Gamma_{эфф}^3$ представляют собой значения $\Gamma_{эфф}$ соответственно для первого и третьего эпизодов гипоксии. Электрическая активность нейронов измерялась на серии из 10 одиночных стимулов градуально увеличивающейся интенсивности. Частота импульсов в серии была 0,1 Гц, частота серий – 1 серия/10 мин. Гипоксические эпизоды предъявлялись без добавления в среду А-1899 или через 10 мин после его добавления в концентрации 0,5 мкМ, при которой происходила блокада как TASK-1, так и TASK-3 каналов [13]. А-1899 (фирма Santa Cruz, USA) растворялся в растворе DMSO, концентрация которого в суперфузирующем растворе (0,05%) не влияла на параметры активности нейронов. Время приложения к срезам гиппокампа А-1899 составляло 40 мин. В отдельной серии экспериментов А-1899 добавлялся к срезам гиппокампа в отсутствие эпизодов гипоксии.

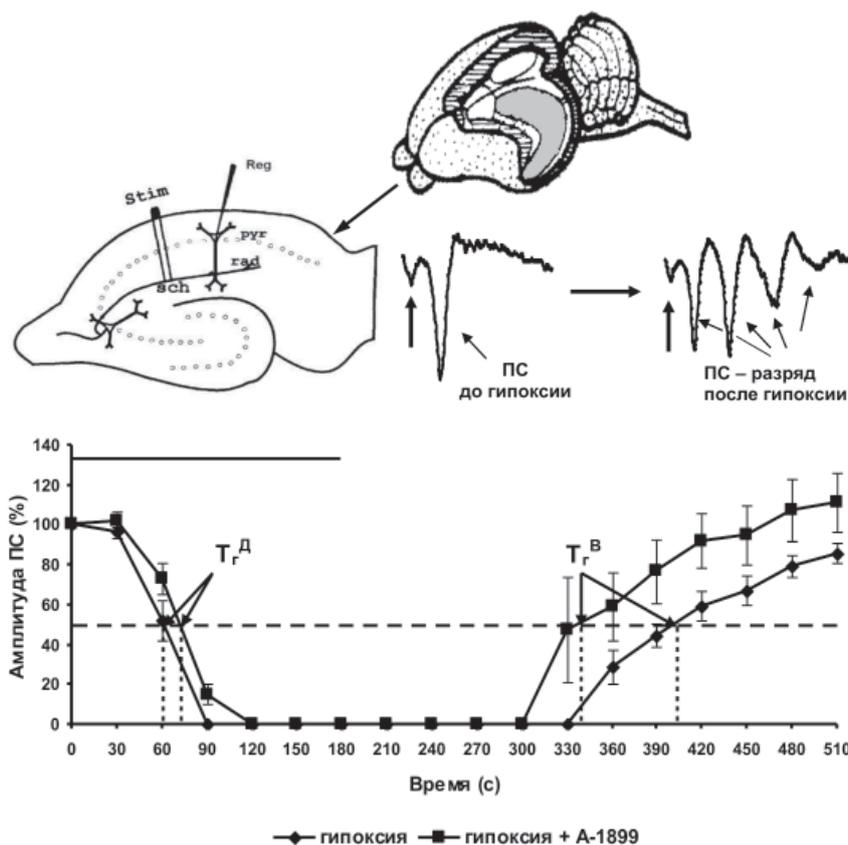
Ввод вызванных электрических ответов в компьютер, а также их обработка в режиме off-line осуществлялись с помощью соответствующего программного обеспечения. Данные представлялись в виде средних \pm ошибка средней. Оценку достоверности влияния исследуемых веществ на индуцируемые гипоксией изменения в регистрируемых параметрах осуществляли по критерию Стьюдента: непарный t-тест для одних и тех же моментов времени регистрации активности в «гипоксических» и «гипоксических + А1899» срезах гиппокампа и парный

t-тест при сравнении пре- и постгипоксических значений амплитуды ПС. При значениях $P \leq 0,05$ различия считались достоверными.

Результаты исследований и их обсуждение

В концентрации 0,5 мкМ А-1899 не влиял на амплитуду ПС, регистрируемых от исследуемых нейронов. Однако этот селективный блокатор TASK-1/TASK-3 каналов достоверно снижал эффективность угнетающего действия гипоксии на амплитуду ПС во время эпизода (рисунк, б). Значение $\Gamma_{эфф}$ для первого эпизода гипоксии на фоне А-1899, равное 292 ± 19 с ($n = 5$), достоверно ($P = 0.03$) отличалось от аналогичного значения $\Gamma_{эфф}$ для первого эпизода гипоксии без добавления А-1899 (350 ± 12 с, $n = 8$). Известно, что кратковременный эпизод гипоксии вызывает в пирамидных нейронах поля СА1 гиппокампа начальную гиперполяризацию в течение первой минуты гипок-

сии, устраняющую спонтанную и вызванную активность нейронов, и последующую градуально увеличивающуюся деполяризацию мембранного потенциала [4, 5, 10]. Начальная гиперполяризация, связанная с увеличением мембранной проводимости к ионам калия, приводит к накоплению этих ионов во внеклеточной среде и нарушению их трансмембранного градиента. Известно, что в поддержании мембранного потенциал покоя нейронов основная роль принадлежит фоновым 2Р калиевым каналам, причем в отличие от других типов этих каналов TASK-1/TASK-3 каналы чувствительны к гипоксии [6]. По-видимому, устранение вызванного эпизодом гипоксии нарушения трансмембранного градиента ионов калия блокатором TASK-1/TASK-3 калиевых каналов способствует меньшему нарушению градиента этих ионов и более быстрому восстановлению амплитуды ПС после окончания действия кратковременной гипоксии.



Влияние А-1899 на угнетающее действие трёхминутного эпизода гипоксии на амплитуду ПС: а – схема расположения стимулирующего (Stim) и регистрирующего (Reg) электродов в срезе гиппокампа и типичные формы ПС ответов до и после трёх 3-минутных эпизодов гипоксии.

Sch – коллатерали Шаффера; rad – радиальный слой; pyr – пирамидный слой;

б – динамика изменения амплитуды ПС во время эпизода гипоксии и гипоксии на фоне А-1899 (0,5 мкМ). По оси абсцисс – время в секундах, по оси ординат – амплитуда ПС в процентах от ее прегипоксических значений. Сплошная линия на графике – время приложении эпизода гипоксии или эпизода гипоксии с А-1899. Пунктирная линия отмечает 50% снижение и 50% восстановление амплитуды ПС после начала и окончания эпизода гипоксии

На фоне А-1899 (0,5 мкМ) наблюдалась также тенденция к снижению прекодирующего действия первых двух эпизодов гипоксии на эффективность третьего эпизода подавлять амплитуду ПС. Однако это снижение было недостоверным. Известно, что прекодирующие эффекты развиваются в двух временных диапазонах: в течение нескольких минут (быстрое прекодирующее) и нескольких суток (задержанное прекодирующее) [11]. Как показали наши предыдущие эксперименты, в механизмах быстрого гипоксического прекодирующего важную роль играют митохондриальные АТФ-зависимые K^+ каналы (9) и Ca^{2+} -активируемые K^+ каналы большой проводимости [7]. Результаты настоящего исследования продемонстрировали, что TASK-1/TASK-3 типы фоновых 2Р калиевых каналов, по-видимому, не играют существенной роли в этих механизмах.

Анализ влияния А-1899 на развитие постгипоксической гипервозбудимости показал, что в концентрации 0,5 мкМ он не влияет на ее развитие. При нормальных физиологических условиях пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа генерируют одиночные потенциалы действия. Однако при определенных патологических условиях, в частности, после гипоксии, ишемии или действия потенциально эпилептогенных факторов эти нейроны способны генерировать пачки потенциалов действия. Генерация такой индуцируемой гипоксией пачечной активности (постгипоксическая гипервозбудимость) может быть связана как с входящими кальциевыми токами через потенциал- и лиганд-регулируемые мембранные каналы [3], так и входящим натриевым током через медленно-инактивирующиеся натриевые каналы [1]. Кроме того, наши предыдущие исследования показали, что в отличие от АТФ-зависимых калиевых каналов кальций-активируемые калиевые каналы также играют важную роль в развитии постгипоксической гипервозбудимости [7, 8]. Результаты настоящей работы позволяют сделать заключение, что чувствительные к гипоксии TASK-1/TASK-3 фоновые 2Р калиевые каналы не играют существенной роли в развитии постгипоксической гипервозбудимости.

Заключение

Результаты проведенных исследований позволяют заключить, что фоновые 2Р калиевые каналы TASK-1/TASK-3 типов играют важную роль в механизмах угнетающего действия гипоксии на активность пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа во время гипоксии, но не вносят существенного вклада в такие индуцируемые кратковременными эпизодами гипоксии формы функциональной нейропластичности, как

быстрое гипоксическое прекодирующее и развитие устойчивой постгипоксической гипервозбудимости.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 11-04-00013а).

Список литературы/References

1. Azouz R., Jensen M.S. and Yaari Y., Ionic basis of spike after-depolarization and burst generation in adult rat hippocampal CA1 pyramidal cells. *J. of Physiol.*, 1996, v. 492.1, pp. 211–223.
2. Burkovetskaya M.E., Levin S.G., Godukhin O.V., Neuroprotective effects of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α against hypoxia-induced hyperexcitability in hippocampal slice neurons, *Neurosci. Lett.*, 2007, v. 416, pp. 236–240.
3. Godukhin O., Savin A., Kalemenev S., Levin S., Neuronal hyperexcitability induced by repeated brief episodes of hypoxia in rat hippocampal slices: involvement of ionotropic glutamate receptors and L-type Ca^{2+} channels. *Neuropharmacology*, 2002, v. 42, pp. 459–466.
4. Hyllienmark L., and Brismar T., Effect of hypoxia on membrane potential and resting conductance in rat hippocampal neurons. *Neuroscience*, 1999, v. 91, no. 2, pp. 511–517.
5. Krnjevic K., Electrophysiology of cerebral ischemia. *Neuropharmacology*, 2008, v. 55, no. 3, pp. 319–333.
6. Lesage F., Pharmacology of neuronal background potassium channels. *Neuropharmacology*, 2003, v. 44, pp. 1–7.
7. Levin S.G., Godukhin O.V., Comparative roles of ATP-sensitive K^+ channels and Ca^{2+} -activated BK^+ channels in post-hypoxic hyperexcitability and rapid hypoxic preconditioning in hippocampal CA1 pyramidal neurons in vitro. *Neurosci. Lett.*, 2009, v. 461, pp. 90–94.
8. Levin S.G., Shamsutdinova A.A., Godukhin O.V., Apamin, a selective blocker of SK_{Ca} channels, inhibits posthypoxic hyperexcitability but does not affect rapid hypoxic preconditioning in hippocampal CA1 pyramidal neurons in vitro. *Neuroscience Lett.*, 2010, v. 484, pp. 35–38.
9. Levin S.G., Shamsutdinova A.A., and Godukhin O.V., Comparison of effects of ATP-gated potassium channel blockers on activity variations of rat CA1 pyramidal neurons in hippocampal slices triggered by short-term hypoxia. *Bulletin of experimental medicine and medicine*, 2013, v. 154, no. 4, pp. 441–444.
10. Müller M., and Somjen G.G., Na^+ and K^+ concentrations, extra- and intracellular voltages, and the effect of TTX in hypoxic rat hippocampal slices. *J. Neurophysiol.*, 2000, v. 83, pp. 735–745.
11. Obrenovitch T.P., Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. *Physiol. Rev.*, 2008, v. 88, pp. 211–247.
12. Pena F., Ramirez J.M., Hypoxia-induced changes in neuronal network properties. *Mol. Neurobiol.*, 2005, v. 32, pp. 251–283.
13. Streit A.K., Netter M.F., Kempf F., Walecki M., Rinne S., Bollepalli M.K., Preisig-Muller R., Renigunta V., Daut J., Baukrowitz T., Sansom M., Stansfeld P. and Decher N. A specific two-pore-domain potassium channel blocker defines the structure of the TASK-1 open pore. *Doi/10.1074/jbc.M111.227884*, The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc., 2011, pp. 1–18.
14. Taverna S., Tkatch T., Metz A.E., and Martina M. Differential expression of TASK channels between horizontal interneurons and pyramidal cells of rat hippocampus. *J. of Neurosci.*, 2005, v. 25, no. 40, pp. 9162–9170.
15. Torborg C.L., Berg A.P., Jeffries B.W., Bayliss D.A., and McBain C.J. TASK-like conductances are present within hippocampal CA1 stratum oriens interneuron subpopulations. *J. of Neurosci.*, 2006, v. 26, no. 28, pp. 7362–7367.

Рецензенты:

Зинченко В.П., д.б.н., профессор, заведующий лабораторией внутриклеточной сигнализации, ФГБУН «Институт биофизики клетки Российской академии наук», г. Пущино;

Журавлева З.Н., д.б.н., в.н.с., лаборатория системной организации нейронов, ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук», г. Пущино.

Работа поступила в редакцию 06.11.2013.

УДК 631.4+581.9(571.63)

ПОЧВЕННО-РАСТИТЕЛЬНЫЙ МОНИТОРИНГ НА ТЕХНОГЕННЫХ ЛАНДШАФТАХ ПРИМОРЬЯ (НА ПРИМЕРЕ РЕКУЛЬТИВИРУЕМЫХ УЧАСТКОВ УГОЛЬНЫХ ШАХТ)

Пуртова Л.Н., Костенков Н.М., Верхолат В.П.

ФГУН «Биолого-почвенный институт» ДВО РАН, Владивосток, e-mail: Purtova@ibss.dvo.ru

Проведены мониторинговые исследования растительного и почвенного покрова, процессов накопления органического вещества на рекультивируемых участках шахты «Правобережное» на юге Приморья. Установлено, что на самозарастание рекультивируемых участков в период их посттехногенного развития существенное влияние оказывают природные окружающие экосистемы. Общее число видов на обследованных участках увеличилось до 168 (145 в 2009 г.). В составе почвенного покрова рекультивируемых участков преобладают литостраты инициальные и органо-аккумулятивные. Для литостратов с большим включением углистого материала свойственны низкие запасы фитомассы и общие запасы растительного органического вещества. Основное поступление органического углерода происходит за счет надземной части фитомассы и мортмассы. Медленный процесс зарастания участков в посттехногенный период обуславливает необходимость применения фитомелиоративных приемов по возобновлению растительности.

Ключевые слова: органическое вещество, фитоценоз, растительность, почва, ландшафт

SOIL AND VEGETATION MONITORING FOR TECHNOGENOUS LANDSCAPES OF PRIMORYE (FOR EXAMPLE RECLAIMED SITES COAL MINE)

Purtova L.N., Kostenkov N.M., Verkholat V.P.

Institute of Biology and Soil Science, FAR Eastern Branch of Russian Academy of Sciences
Vladivostok, e-mail: Purtova@ibss.dvo.ru

The monitoring of vegetation and soil cover, organic matter accumulation processes of reclamation mine sites Pravoberegnoe in the South of Primorye was studied. Established that natural surrounding ecosystems have essential impact on processes of natural overgrowing of reclaimed arrears during their post-technogenic development. The total number of species in the surveyed areas has increased to 168 (145 in 2009). In the soil cover of reclaimed arrears is dominated by litostraty initial and organo-accumulative. Litostrates with a great inclusion of carbonaceous material have low stocks of phytomass and total reserves of plant organic matter. The main flow of organic carbon of vegetable origin is due to the above-ground part of phytomass and dead organic matter. The slow process of overgrowing areas in posttechnogenic period, requires the use of phyto-reclamation techniques for the resumption of vegetation.

Keywords: organic matter, phytocenosis, vegetation, soil, landscape

Техногенные воздействия коренным образом изменяют сложившееся стабильное состояние природных экосистем, приводя к негативным экологическим последствиям, вплоть до полного уничтожения растительности и почвенного покрова. В посттехногенный период развития техногенные ландшафты многие исследователи считают экоклинном, внедренным в природную систему естественных экосистем [7, 10, 16]. Формирование фитоценозов в техногенных ландшафтах реализуется в последовательном прохождении ими определенных стадий развития – стадий сукцессии. Сукцессии биоценозов, как и фазы почвообразования, включают в себя инициальный, динамический и метастабильный этапы развития [1]. Особенности прохождения этапов сингенетических сукцессий растительности позволяют охарактеризовать изменение состояния стабильности складывающихся фитоценозов и направленность почвообразовательного процесса [7, 10, 16]. Обусловлено это тем, что в процессе посттехногенного фор-

мирования экосистем происходят изменения в основных потоках поступления энергии, связанной с органическим веществом растительного происхождения, и энергии, аккумулированной в почве. Это во многом обуславливает экологическую стабильность формирующихся экосистем, которые представляют удобный объект для решения как теоретических, так и прикладных вопросов экологии, биологии и почвоведения, выступая своеобразными моделями формирования сингенетических сукцессий растительности и почв.

Исследованию процессов зарастания отвалов угольных шахт Дальнего Востока и проблеме их рекультивации посвящены работы ряда авторов [5, 6, 9, 11, 12, 13]. Однако на территории юга Приморья имеются рекультивируемые участки шахт (участок шахты ОО «Правобережное»), на котором не проводилось изучение видового состава растительности и запасов растительного органического вещества.

Цель работы – исследование сингенетических сукцессий растительности,

процессов накопления растительного органического вещества и формирование почвенного покрова на рекультивируемых участках.

В задачи исследования входило:

1. Изучение видового состава растений и их группировок.
2. Определение запасов растительного органического вещества.
3. Исследование инициальных процессов формирования почв на рекультивируемых участках.

Материалы и методы исследований

Объектом исследований явились растительность и почвы рекультивируемого участка шахты ОО «Правобережное» (Южно-Приморская область). В первый вегетационный период, в неравнозначных по экологическим условиям местах были заложены пробные площадки размером 20×20 м. Первая, вторая и третья пробные площадки (пр. пл. № 1, 2, 3) расположены в разных частях рекультивированного породного отвала и достаточно полно представляют экологическое разнообразие его территории. Пробная площадка № 4 приурочена к территории рекультивированного угольного склада. Флористические, геоботанические и почвенные исследования были проведены в конце вегетационного сезона 2009 и 2011 г. после рекультивации.

Для расчета встречаемости видов пробные площадки разбивались на квадраты 1×1 м (учетные площадки), для них составлялся полный список сосудистых растений и определялось их проективное покрытие. При определении типа жизненных форм растений использовались биоморфологические таблицы, разработанные А.Б. Безделевым и Т.А. Безделевой [3]. Латинские и русские названия видов сосудистых растений приводятся согласно номенклатуре, принятой в региональной флористической сводке – «Сосудистые растения советского Дальнего Востока» [14].

Общая фитомасса (надземная и подземная) растительных сообществ и запас растительного органического вещества, включающий мортмассу, определялись на учетных площадках размером 1 м², заложенных в трехкратной повторности по методике, предложенной Н.И. Базилевич с соавторами [2]. Расчет энергетических показателей проведен по методике Л.А. Гришиной [4].

Почвы исследуемых площадок, согласно классификации [8], отнесены к литостратам инициальным, со строением профиля: С1–СII и литостратам органоаккумулятивным, с признаками дифференциации на горизонты – АО – С1–С2.

Результаты исследований и их обсуждение

Район исследования характеризуется типичным для Приморья расчленением горного рельефа и представляет собой систему гор, речных долин и межгорных котловин, относится к Южно-Приморской области, а по разнообразию природных и климатических условий – к Партизанской провинции [15]. Для провинции характерен теплый и мягкий климат, так как она испытывает влияние Японского моря, а также

защищена горами от вторжения холодных континентальных воздушных масс. Самый теплый месяц – август, средняя температура которого +20, максимальная 36,6 градусов. Самый холодный месяц – январь, средняя температура –14, максимальная –29,9°С. Среднегодовая температура составляет 4–5°С, продолжительность безморозного периода – до 170 дней. Годовая сумма осадков колеблется в пределах 650–800 мм в год, причем до 90% всех осадков выпадает в теплый период.

Растительность в районе исследований в настоящее время представляет антропогенно трансформированный вариант хвойно-широколиственных лесов. Склоны сопки покрыты вторичными дубовыми лесами в сочетании с участками кустарниковых зарослей. Наиболее распространенными почвами природных ландшафтов в районе работ являются буроземы типичные.

Окружающие природные экосистемы оказывают непосредственное влияние на процессы самозарастания рекультивируемых территорий, так как являются источниками семян, которые попадают на минерализованные рекультивированные участки. Пионерами зарастания, как правило, являются экологически пластичные синантропные растения, способные произрастать в нарушенных человеком местообитаниях и переносить экстремальные условия техногенной среды.

Мониторинг за процессом восстановления растительного покрова на рекультивированных участках угольного склада и породного отвала в течение трех вегетационных периодов выявил некоторые тенденции в формировании флоры и растительных сообществ. Отмечено 72 вида сосудистых растений, участвующих в процессе самозарастания, которые представляют 25 семейств. Ведущим по количеству видов (24 вида, что составляет 33% от общего количества) оказалось семейство астровых. Количество остальных семейств значительно ниже: семейство бобовых – 9 видов (12,5%); мятликовых – 7 (9,7%), маревых – 4 (5,6%); в семействах гречиховые, ивовые и розовые – по 3 вида; ильмовых – 2 вида, а 17 семейств (24%) – только по одному виду.

При самозарастании рекультивированных участков в первые три вегетационных сезона участие древесных, кустарниковых жизненных форм незначительно (табл. 1). Семенное возобновление отмечено у ильма, тополя, ясеня, леспедецы уже в первый год, но оно имело очень низкие показатели численности и жизненности. Безусловное преимущество в освоении минерализованных участков принадлежит травянистым видам

(56–77,8%), причем доли одно-, двулетних и многолетних видов практически равны (по 28 видов – 38,9%). Уже в первый вегетационный период после рекультивации многие из них имеют очень высокие показатели встречаемости, а нередко и обилия. К концу третьего вегетационного сезона число одно-, двулетних видов снижается более чем на треть, а многолетних незначительно. Одновременно наблюдается изменение в видовом составе.

Вегетативно неподвижные травянистые виды (стержнекорневые) имеют явное преимущество (67,9%) на первых этапах заселения минерализованных территорий (табл. 2). Стержневые корневые системы

позволяют закрепиться в грунте и сформировать надземные побеги, но большинство из видов являются однолетними травами и погибают в конце вегетации. Энотера двулетняя, многочисленные розетки листьев которой покрывает грунт, создавая благоприятные условия для закрепления семян, наиболее успешно осваивают минерализованные участки. Вегетативно подвижные многолетние травы по количеству видов более чем в два раза уступают вегетативно неподвижным. Из корневищных наиболее продуктивно осваивают грунт на породном отвале полынь красноножковая и тенистая, тростник японский, ястребинка зонтичная, хвощ полевой, репашок мелкобороздчатый.

Таблица 1

Основные жизненные формы сосудистых растений в растительном покрове самозарастающих рекультивированных участков (2009 и 2011 годы)

Названия жизненных форм (ж.ф.)	Общее число видов (%) ж.ф.	Общее число видов ж.ф. (%) по годам		Число видов ж.ф. (%) на рекультивированном угольном складе (пр.пл. № 4)		Число видов ж.ф. (%) на рекультивированном породном отвале (пр.пл. № 1, 2, 3)	
		2009	2011	2009	2011	2009	2011
Деревья	9 (12,5%)	3 (5,45%)	8 (15,4%)	1 (3,8%)	3 (12%)	3 (5,88%)	8 (16,66%)
Кустарники	2 (2,7%)	1 (1,8%)	2 (3,8%)	1 (3,8%)	0	0	2 (4,16%)
Полукустарники	1 (1,4%)	1 (1,8%)	1 (1,92%)	1 (3,8%)	0	1 (1,96%)	1 (2,08%)
Травянистые лианы	4 (5,5%)	3 (5,45%)	4 (7,7%)	2 (7,7%)	3 (12%)	3 (5,88%)	3 (6,25%)
Многолетние травы	28 (38,9%)	24 (43,6%)	22 (42,3%)	9 (34,6%)	11 (44%)	22 (43,1%)	18 (37,5%)
Одно-, двулетние травы	28 (38,9%)	23 (58,2%)*	15 (28,8%)	12 (46,15%)	8 (32%)	22 (43,1%)	16 (33,3%)
ИТОГО:	72	55	52	26	25	51	48

Таблица 2

Участие вегетативно неподвижных и вегетативно подвижных жизненных форм травянистых растений в процессе самозаращения рекультивированных участков

Названия жизненных форм (ж.ф.) травянистых растений	Общее число видов ж.ф. (%)	Общее число видов ж.ф. (%) по годам		Число видов ж.ф. (%) на рекультивированном угольном складе (пр.пл. № 4)		Число видов ж.ф. (%) на рекультивированном породном отвале (пр.пл. № 1, 2, 3)	
		2009	2011	2009	2011	2009	2011
Вегетативно неподвижные (стержнекорневые, кистекокорневые)	38 67,9%	31 65,96%	23 62,16%	16 76,2%	13 68,4%	29 65,9%	23 67,6%
Вегетативно подвижные (корнеотпрысковые, корневищные)	18 32,1%	16 34,04%	14 37,8%	5 23,8%	6 31,6%	15 34,1%	11 32,4%
ИТОГО:	56	47	37	21	19	44	34

Соотношение вегетативно неподвижных и вегетативно подвижных жизненных форм растений к концу третьего вегетационного сезона изменяется несущественно. Все выявленные на площадках сосудистые растения считаются синантропными с высоким потенциалом семенного или вегетативного размножения, как правило, обладающие значительным светолюбием. Явное

преимущество среди них (32 вида, 44,4% от общего количества) в первые три года процесса самозаращения имеют представители сорной ценотической группы, способные эффективно заселять минерализованные участки антропогенно нарушенных территорий. Более 37% (12 видов) этой группы являются в Приморском крае заносными – адвентивными (амброзия полыннолистная,

лебеда поникающая, череда облиственная, брахиактис реснитчатый, скерда кровельная, подмаренник). Основную часть сорных видов составляют рудеральные растения. Сегетальные виды (коммелина обыкновенная, петушье или куриное просо), являющиеся сорными растениями полей и огородов, представляют небольшую, но довольно активную группу. Прослеживается тенденция к уменьшению числа сорных растений уже на третий год после рекультивации, но число их остается высоким – 41,2%. В 2011 году на территории площадок не были отмечены 10 видов этой ценогруппы (полынь Сиверса, лебеда поникающая, череда облиственная, брахиактис реснитчатый, марь белая и м. сизая, латук компасный, горец развесистый, спорыш птичий, коммелина обыкновенная и др.), но появились новые сорные растения (скерда кровельная, подмаренник Вайата, липучка растопыренная, крылато-семянник индийский, герань сибирская, ильм низкий). Только полынь тенистая, бодяк щетинистый, осот полевой, донник белый, подорожник большой, одуванчик, полынь веничная, клевер ползучий, кониза канадская, петушье просо, энотера двулетняя, крестовник клейкий, люцерна хмелевидная, клоповник густоцветковый и амброзия полыннолистная были постоянными в течение трех лет зарастания рекультивированных участков. Это составляет около 47% их общего числа.

Вместе с сорными видами активными пионерами зарастания рекультивированных участков выступают и растения зарослевой ценотической группы (16–22,2%). Преимущественно это представители аборигенной флоры, имеющие в разной степени вегетативно подвижные жизненные формы. Среди них присутствует кустарник (бузина кистистая), полукустарник (полынь Гмелина), травянистые лианы (ломонос пильчатолостный, метаплексис японский, амфикарпея японская, глицине соя), многолетние и однолетние травы. Общее их количество к концу третьего вегетационного сезона увеличивается до 25,5% (2009 – 21,8%). Луговые виды по численности несколько уступают зарослевым (15–20,8%). В основном это тоже многолетние и вегетативно подвижные травы. Выявлена тенденция к сокращению числа луговых видов к концу третьего сезона с 13 (23,6%) до 10 (19,6%). Наименьшую активность (9,0–12,5%) в процессе самозарастания рекультивированных участков проявили представители лесной ценогруппы. Внедрение древесных и кустарниковых видов на территорию породного отвала № 1 идет крайне медленно. Только у ясеня маньчжурского отмечены побеги до 170 см, тог-

да как у остальных видов они значительно ниже (ясень маньчжурский – 35 см, клен приречный – 70 см, ильм низкий – 30 см), жизненное состояние подростка пониженное.

Обследование растительного покрова в июне 2011 г. рекультивированных участков шахты «Правобережное» показало, что процесс зарастания продолжается, но идет очень медленно и вступает в фазу перехода от пионерных слабосомкнутых микрогруппировок из однолетних растений в фазу формирования устойчивых к дефициту влаги почв группировок многолетних видов. Доминирующий в растительном покрове в 2009 г. донник белый в 2011 г. практически исчез из числа фоновых растений, что, вероятно, связано с дефицитом влаги в почве.

На исследуемых участках с большим включением углистого материала (площадки 1 и 4) растительность представлена в основном представителями семейства астровых (*Asteraceae*) – это полынь маньчжурская и горчак (табл. 3). Проектное покрытие составляет до 1%. Также встречаются представители семейств *Onagraceae* и *Fabaceae*, это энотера двулетняя и люцерна хмелевидная. На площадке 1 в единичных экземплярах произрастают осот полевой, люцерна хмелевидная, донник белый и ильм японский, являющиеся представителями семейств *Fabaceae* и *Ulmaceae*. Для исследуемых площадок свойственны очень низкие запасы фитомассы (надземной и подземной), а также общие запасы растительного органического вещества (табл. 4). На этих площадках мортмасса, как правило, не накапливается. В таких условиях формируются литостраты инициальные.

В составе растительности на площадке 2 по-прежнему преобладали представители семейства *Asteraceae* – полынь тенистая, бодяк щетинистый, скерда кровельная и *Onagraceae* – энотера двулетняя. На этой территории наблюдается значительное накопление мортмассы, что свидетельствовало о некоторой заторможенности процессов трансформации органического вещества, вызванного, на наш взгляд, значительным дефицитом влаги. В таких условиях начинают формироваться литостраты органо-аккумулятивные. Существенно возросли запасы фитомассы (надземной и подземной), а также общий запас растительного органического вещества (до 618,9 г/м²) (табл. 4). В общем запасе растительного органического вещества преобладала надземная её часть и мортмасса. Наибольшее количество органического углерода свойственно для надземной фитомассы, и основное поступление энергетических потоков связано с органическим веществом надземной фитомассы (табл. 5).

Таблица 3

Видовой состав растительности на площадках рекультивируемых участков

Номер площадки	Растительность		Семейства
1	Осот полевой	<i>Sonchus arvensis</i> L.	Asteraceae
	Люцерна хмелевидная	<i>Medicago lupulina</i> L.	Fabaceae
	Горлюха японская	<i>Picris japonica</i> Thunb.	Asteraceae
	Энотера двулетняя	<i>Oenothera biennis</i> L.	Onagraceae
	Донник белый	<i>Melilotus albus</i> Medik	Fabaceae
	Ильм японский	<i>Ulmus japonica</i> (Rehd.) Sarg.	Ulmaceae
2	Полынь тенистая	<i>Artemisia umbrosa</i> (Bess.) Turcz. ex DC.	Asteraceae
	Бодяк щетинистый	<i>Cirsium setosum</i> (Willd.) Bieb.	Asteraceae
	Энотера двулетняя	<i>Oenothera biennis</i> L.	
	Скерда кровельная	<i>Crepis tectorum</i> L.	Onagraceae
	Тростник японский	<i>Phragmites japonicus</i> Steud.	Asteraceae
	Горлюха японская	<i>Picris japonica</i> Thunb.	Asteraceae
	Полынь маньчжурская	<i>Artemisia mandshurica</i> (Kom.) Kom.	Asteraceae
3	Тростник японский	<i>Phragmites japonicus</i> Steud.	Onagraceae
	Энотера двулетняя	<i>Oenothera biennis</i> L.	Onagraceae
	Полынь тенистая	<i>Artemisia umbrosa</i> (Bess.) Turcz. ex DC.	Asteraceae
	Горчак японский	<i>Picris japonica</i> Thunb.	Asteraceae
	Осот полевой	<i>Sonchus arvensis</i> L.	Asteraceae
	Скерда кровельная	<i>Crepis tectorum</i> L.	Asteraceae
	Ясень маньчжурский	<i>Fraxinus mandshurica</i> Rupr.	Oleaceae.
	Полынь маньчжурская	<i>Artemisia mandshurica</i> (Kom.) Kom.	Asteraceae
4	Бодяк щетинистый	<i>Cirsium setosum</i> (Willd.) Bieb.	Asteraceae
	Полынь маньчжурская	<i>Artemisia mandshurica</i> (Kom.) Kom.	Asteraceae
	Ломонос пыльчатоллиственный	<i>Clematis serratifolia</i> Rehder	Ranunculaceae
	Соссюрея хорошенькая	<i>Saussurea pulchella</i> (Fisch.) Fisch.	Asteraceae
	Одуванчик	<i>Taraxacum</i> sp.	Asteraceae
	Люцерна хмелевидная	<i>Medicago lupulina</i> L.	Fabaceae
	Горлюха японская	<i>Picris japonica</i> Thunb.	Asteraceae
	Энотера двулетняя	<i>Oenothera biennis</i> L.	Onagraceae
	Полынь маньчжурская	<i>Artemisia mandshurica</i> (Kom.) Kom.	Asteraceae

Таблица 4

Запасы фитомассы на пробных площадках рекультивируемых участков

Номер площадки	Запасы фитомассы		Мортмасса	Общий запас растительного органического вещества
	надземная	подземная		
г/м ²				
1	4,7	1,4	Не накапливается	6,1
2	311,2	74,0	233,81	618,9
3	98,35	61,8	148,63	308,8
4	17,81	6,8	Не накапливается	24,7

На площадке 3 видовой состав растительности из-за существенной неоднородности почвенного покрова по содержанию углистого материала заметно варьировался. В составе растительности по-прежнему доминировали представители семейства *Asteraceae* – полынь тенистая, бодяк щетинистый, также появились представители семейства *Poaceae* – это тростник японский

и ломонос пыльчатоллиственный. Доминирующий в растительном покрове в 2009 г. донник белый в 2011 г. практически исчез из числа фоновых растений. Зафиксировано накопление мортмассы и сокращение общего запаса растительного органического вещества, что обусловило формирование литостратов орнано-аккумулятивных. По сравнению с площадками 1 и 4 на данной

площадке значительно возросло содержание органического углерода и энергетические параметры растительного органического

вещества. Наибольшие энергетические показатели и количество органического углерода на площадке 3 заключены в мортмассе.

Таблица 5

Запасы органического углерода и энергетические показатели растительного органического вещества на пробных площадках рекультивируемых участков

Номер площадки	Запасы органического углерода, гС/м ²			
	надземная	подземная	Мортмасса	Общий запас
	гС/м ²			
1	2,3	0,7	–	3,1
2	155,6	37,0	116,9	309,5
3	49,2	30,9	74,3	154,4
4	8,9	3,4	–	12,3
Энергетические показатели, Кдж/м ²				
1	88,2	27,3	–	115,4
2	5849,8	1390,6	4395,7	11636,1
3	1819,0	1161,8	2794,2	5805,1
4	334,8	128,8	–	463,6

Выводы

1. На процессы самозарастания рекультивируемых участков в период их посттехногенного развития существенное влияние оказывают природные окружающие экосистемы.

2. Общее число видов на обследованных участках увеличилось до 168 (145 в 2009 г.). На всех участках произошли изменения в видовом составе. Доминирующий в растительном покрове в 2009 г. донник белый, который успел за один вегетационный сезон сформировать плотные группировки по склонам бугров и в микропонижениях, в 2011 г. практически исчез из числа фоновых растений, что, вероятно, связано с дефицитом влаги в текущем году.

3. На исследуемой территории в составе почвенного покрова начинают формироваться литостраты инициальные и органо-аккумулятивные. Для литостратов с большим включением углистого материала (площадки 1 и 4) свойственны низкие запасы фитомассы и общие запасы растительного органического вещества. Основное поступление органического углерода растительного происхождения происходит за счет надземной части фитомассы и мортмассы.

4. Обследование растительного покрова рекультивируемых участков шахты показало, что процесс зарастания идет медленно и вступает в фазу перехода от пионерных слабосомкнутых микрогруппировок из однолетних растений в фазу формирования устойчивых к дефициту влаги многолетних видов. Это обуславливает необходимость проведения рекультивационных мероприя-

тий одновременно с фитомелиоративными приемами по возобновлению растительности.

Список литературы

1. Андроханов В.А., Куляпина Е.Д., Курачев В.М. Почвы техногенных ландшафтов: Генезис и эволюция. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2004. – 149 с.
2. Базилевич Н.И., Титлянова А.А и др. Методы изучения биологического круговорота в различных природных зонах. – М.: Изд-во «Мысль», 1978. – 182 с.
3. Безделев А.Б., Безделева Т.А. Жизненные формы семенных растений российского Дальнего Востока. – Владивосток: Дальнаука, 2006. – 296 с.
4. Гришина Л.А.. Биологический круговорот и его роль в почвообразовании. – М.: Изд-во МГУ, 1974. – 127 с.
5. Гусаченко А.Ю. Экореставрация угольных карьеров юга Дальнего Востока // Вестник ДВО РАН. – 1992. – № 1–2. – С. 32–34.
6. Костенков Н.М., Оздобихин В.И. Биологическая рекультивация пород угольных отвалов. – Владивосток: Дальнаука, 2007. – 97 с.
7. Костенков Н.М., Пуртова Л.Н. Посттехногенное почвообразование на отвальных породах как фактор восстановления природных ландшафтов // Известия Самарского научного центра РАН. – 2010. – Т. 12, № 1(4). – С. 1032–1038.
8. Костенков Н.М., Нестерова О.В., Пуртова Л.Н. и др. Почвы ландшафтов Приморья (рабочая классификация). – Владивосток: Изд-во ДВФУ, 2011. – 108 с.
9. Крупская Л.Т. Охрана и рациональное использование земель на горных предприятиях Приамурья и Приморья. – Хабаровск, 1992. – 175 с.
10. Курачев В.М., Кондрашин Е.Р., Рагим-Заде Ф.К. Сингенетичность растительности и почв техногенных ландшафтов // Сибирский экологический журнал. – 1994. – № 3. – С. 205–218.
11. Недолужко, В.А., Гусаченко А.Ю. Ивовые агенты естественного зарастания отвалов угольных разработок в Приморском крае // Растения и промышленная среда тезисы докл. Всесоюз. конф. (20–22 марта). – Днепропетровск, 1990. – С. 37.
12. Пуртова Л.Н., Щапова Л.Н., Комачкова И.В. Продуктивность растительности и процессы гумусоаккумуляции

в почвах техногенных ландшафтов Приморья // Вестник ДВО РАН. – 2010. – № 4. – С. 62–68.

13. Родаева В.В. Восстановление растительного покрова на отвалах бурогольных месторождений южного Приморья: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Уссурийск, 2004. – 25 с.

14. Сосудистые растения Советского Дальнего Востока / отв. ред. С.С. Харкевич. – СПб.: Наука, 1985–1996. – Т. 1–8.

15. Степанько А.А. Агрогеографическая оценка земельных ресурсов и их использование в районах Дальнего Востока. – Владивосток: Изд-во Дальнаука, 1992. – 72 с.

16. Трофимов С.С., Наплекова Н.Н., Кандрашин Е.Р. и др. Гумусообразование в техногенных экосистемах. – Новосибирск: Наука, 1986. – 164 с.

References

1. Androhanov V.A., Kuljapina E.D., Kurachev V.M. Pochvy tehnogennyh landshaftov: Genezis i jevoljucija. Novosibirsk, Izd-vo SO RAN, 2004. 149 p.

2. Bazilevich N.I., Titljanova A.A. i dr. Metody izuchenija biologicheskogo krugovorota v razlichnyh prirodnyh zonah. Moscow, Izd-vo Mysl, 1978. 182 p.

3. Bezdelev A.B., Bezdeleva T.A. Zhiznennye formy semennyh rastenij rossijskogo Dalnego Vostoka. Vladivostok, Dalnauka, 2006. 296 p.

4. Grishina L.A. Biologicheskij krugovorot i ego rol v pochvoobrazovanii. Moscow, Izd-vo MGU, 1974. 127 p.

5. Gusachenko A. Ju., Jekorestavracija ugolnyh karerov juga Dalnego Vostoka. Vestnik DVO RAN, 1992, no. 1–2, pp. 32–34.

6. Kostenkov N.M., Oznobihin V.I. Biologicheskaja rekultivacija porod ugolnyh otvalov. Vladivostok, Dalnauka, 2007. 97 p.

7. Kostenkov N.M., Purtova L.N., Posttehnogennoe pochvoobrazovanie na otvalnyh porodah kak faktor vosstanovlenija prirodnyh landshaftov. Izvestija Samarnogo nauchnogo centra RAN, 2010. Vol. 12, no. 1(4), pp. 1032–1038.

8. Kostenkov N.M., Nesterova O.V., Purtova L.N. i dr. Pochvy landshaftov Primorja (rabochaja klassifikacija). Vladivostok, Izd-vo DVFU, 2011. 108 p.

9. Krupskaja L.T. Ohrana i racionalnoe ispolzovanie zemel na gornyh predpriyatijah Priamurja i Primorja. Habarovsk, 1992. 175 p.

10. Kurachev V.M., Kondrashin E.R., Ragim-Zade F.K., Singenetichnost rastitelnosti i pochv tehnogennyh landshaftov. Sibirskij jekologicheskij zhurnal, 1994, no. 3, pp. 205–218.

11. Nedoluzhko, V.A., Gusachenko A.Ju. Ivavovye agenty estestvennogo zarastanija otvalov ugolnyh razrabotok v Primorskom krae. Rastenija i promyshlennaja sreda tezisy dokl. Vsesojuz.konf. (20–22 marta). Dnepropetrovsk, 1990, p. 37.

12. Purtova L.N., Shhapova L.N., Komachkova I.V. Produktivnost rastitelnosti i processy gumusonakoplenija v pochvah tehnogennyh landshaftov Primorja. Vestnik DVO RAN, 2010, no. 4, pp. 62–68.

13. Rodaeva V.V. Vosstanovlenie rastitelnogo pokrova na otvalah burougol'nyh mestorozhdenij juzhnogo Primorja: Aftoref. dis. kand.biол. nauk. Ussurijsk, 2004. 25 p.

14. Sosudistye rastenija Sovetskogo Dalnego Vostoka. Otv. red. S.S. Harkevich. SPb., Nauka, 1985–1996. Vol. 1–8.

15. Stepanko A.A. Агрогеографическая оценка земельных ресурсов и их использование в районах Дальнего Востока. Владивосток, Изд-во Дальнаука, 1992. 72 p.

16. Trofimov S.S., Naplekova N.N., Kandrashin E.R. i dr. Gumusoobrazovanie v tehnogennyh jekosistemah. Novosibirsk, Nauka, 1986. 164 p.

Рецензенты:

Голов В.И., д.б.н., главный научный сотрудник сектора биогеохимии, БПИ ДВО РАН, г. Владивосток;

Дербенцева А.М., д.с.-х.н., профессор кафедры почвоведения и экологии почв, ДВФУ, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 06.11.2013.

УДК 634(07):664.08

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СОРТИМЕНТА НЕТРАДИЦИОННЫХ САДОВЫХ КУЛЬТУР РОССИИ

¹Сорокопудов В.Н., ²Ренгартен Г.А., ¹Подкопайло Р.В., ¹Литвинова Л.С.,
¹Ширина Л.С., ¹Сорокопудова О.А., ¹Евтухова М.В., ¹Юшин Ю.В.,
¹Рыбицкий С.М., ¹Сизиков С.В., ¹Матушак М.М.

¹ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru;

²ФГБОУ ВПО «Вятская государственная сельскохозяйственная академия», Киров, e-mail: rengarten.g@gmail.com

Россия – страна плодовых, ягодных и новых нетрадиционных садовых культур. На протяжении тысячелетий эти культуры выработали высокую устойчивость к неблагоприятным условиям среды, которую хранят в своей геноплазме. Важнейшим достоинством плодовых, ягодных и орехоплодных растений является высокое содержание в плодах биологически активных веществ и других хозяйственно-ценных признаков. В последнее десятилетие заметно возрос интерес к новым нетрадиционным садовым культурам. Произошло пополнение в Госреестре не только сортов нетрадиционных культур, но и повысилось число вводимых растений в культуру. На основании проведенных исследований выявлено, что редкие пищевые растения в условиях юга Центрального Черноземья хорошо адаптированы, укладываются в вегетационный период, дают полноценные урожаи. Создан генофонд более 30 редких пищевых растений, на базе которого ведется селекционная работа. В Государственное испытание передано 3 сорта жимолости и получены патенты на 5 сортов магонии падуболистной, 4 сорта смородины золотистой и 5 сортов барбариса.

Ключевые слова: редкие садовые культуры, Госреестр, интродукция, сортимент, *Magonia*, *Berberis*, *Lonicera*, *Ribes*

NON-TRADITIONAL FRUIT OF RUSSIAN CULTURE: INTRODUCTION, IMPROVEMENT ASSORTMENT

¹Sorokopudov V.N., ²Rengarten G.A., ¹Podkopaylo R.V., ¹Litvinova L.S.,
¹Shirina L.S., ¹Sorokopudova O.A., ¹Evtukhova M.V., ¹Yushin Y.V.,
¹Rybitsky S.M., ¹Sizikov S.V., ¹Matushchak M.M.

¹Belgorod State National University, Belgorod, e-mail: sorokopudov@bsu.edu.ru;

²Vyatka State Agricultural Academy, Kirov, e-mail: rengarten.g@gmail.com

Russia – the country fruit, berry and new nonconventional garden cultures. Throughout the millennia these cultures developed high resistance to adverse conditions of the environment which store in the a genotype. The most important advantage of fruit, berry and orekhoplodny plants is the high contents in fruits of biologically active agents and others hozyaystvenno – valuable signs. In the last decade considerably interest to new nonconventional garden cultures increased. There was a replenishment in the State registry not only grades of nonconventional cultures, but also the number of entered plants in culture raised. On the basis of the conducted researches it is revealed that rare food plants in the conditions of the South of the Central Chernozem region are well adapted, keep within the vegetative period, give full-fledged crops. The genofund more than 30 rare food plants on the basis of which is created selection work is conducted. 3 grades of a honeysuckle are transferred to the State test and patents for 5 grades of a magoniya of padubolistny, 4 grades of currant of golden and 5 grades of a barberry are taken out.

Keywords: Non-traditional horticultural crops, the State Register, introduction, assortment, , *Magonia*, *Berberis*, *Lonicera*, *Ribes*

Россия – страна Севера, где надежной опорой отечественного садоводства являются ягодные и новые нетрадиционные садовые культуры, выделенные среди местной дикорастущей флоры. На протяжении тысячелетий эти формы выработали высокую устойчивость к неблагоприятным условиям среды, которую хранят в своей геноплазме. Вместе с тем важнейшим достоинством дикорастущих плодовых, ягодных и орехоплодных растений является высокое содержание в плодах биологически активных веществ и других хозяйственно-ценных признаков [1–3].

Новые плодовые культуры называют также малораспространенными, мало-

известными, редкими, альтернативными и нетрадиционными. Мы пользуемся последним названием, понимая под нетрадиционными плодовыми культурами культивируемые плодовые растения, которые пока отсутствуют в государственном реестре или включены в него недавно и еще не приобрели широкого распространения.

Аборигенная флора России включает боярышник, рябину, иргу, кизил, калину, малину, ежевику, барбарис, лещину и другие плодовые растения, использование которых в пищу восходит к временам эпохи собирательства.

С развитием земледелия наступает этап окультуривания дикорастущих растений.

Отмечено, что начало развития садоводства на Руси относится к VII столетию, временам греческой колонизации северного Причерноморья.

Первое упоминание о некоторых нетрадиционных культурах можно встретить в древних документах, так, посадки барбариса были проведены при князе Иване III в 1495 г. напротив Кремля, когда был создан большой «государев сад». Сад просуществовал свыше 200 лет и был ликвидирован в начале XVIII в.

В Астрахани в 1552 году начали выращивать айву. Поначалу айва была культурой любителей и лишь в 70-х годах с развитием консервной промышленности стали закладывать её промышленные насаждения.

Опись царских садов в 1701 г. показала, что выращивали «черемышник» или черёмуху как новую плодую культуру. А официально как плодую культуру её стали выращивать ещё не так давно. Селекцией черёмухи начал заниматься в 70-х годах в Сибири в ЦСБС М.И. Соломатов [4].

Облепиху сначала использовали в декоративных целях свыше 150 лет назад. В начале XIX в. в саду Таврического дворца в Петербурге росли двадцатилетние экземпляры облепихи до 2,1–2,7 м. Ещё Н.Ф. Кащенко писал, что облепиха «имеется почти во всех питомниках, но почему-то в садах встречается нечасто, хотя вполне заслуживает внимание». В начале XX столетия интерес к этой культуре возрастает, её активно размножают под Москвой, Воронежем, Петербургом и в ряде других городов.

Результаты исследования и их обсуждение

Можно приводить много высказываний и примеров об окультуривании (одомашнивании) новых плодовых культур. Однако проследим основные этапы создания сортов у основных нетрадиционных культур.

Айва продолговатая, или обыкновенная (*Cydonia oblonga* Mill.) является одной из древнейших плодовых культур мира. Сортимент 1947 года рекомендовал для выращивания Дагестанской селекционной опытной станции плодовых культур г. Дагестан сорт Ктюм-жум. В 1959 и 1965 году были районированы сорта Враниска Дания, Зубутлинская, Буйнакская крупноплодная – Дагестанской селекционной опытной станции плодовых культур и Золотистая, Янтарная краснодарская – Ставропольской опытной станцией по садоводству. Позже на этой станции в 1974 г. появился сорт Краснослободская. За последние 10–13 лет созданы новые 6 сортов селекции Северо-Кавказского зонального научно-исследова-

тельского института садоводства и виноградарства (СКЗНИИСиВ, г. Краснодар), Крымской опытно-селекционной станции (г. Крымск, Краснодарский край) и В.И. Сусовым (г. Москва, сад РГАУ-ТСХА). Эти сорта рекомендованы для областей с наиболее благоприятными климатическими условиями – Закарпатской, Крымской и Черновицкой. На сегодняшний день в Российском реестре насчитывается 13 сортов айвы, рекомендованных для южных регионов (таблица).

За последние 20 лет в Сибири создано свыше десятка новых сортов черёмухи, 9 из которых включены в Госреестр для пищевого использования. Высокие уровни слагаемых потенциальной продуктивности показывают сорта Памяти Соломатова, Черная крупная, Гранатовая гроздь. Плоды черёмухи содержат аскорбиновую, яблочную кислоты и горькое миндальное масло. Высушенные и измолотые в муку плоды черёмухи употребляют в кулинарии. Отвар из плодов используют при желудочно-кишечных заболеваниях; настой цветков – при воспалении глаз; отвар коры – при ревматизме и как потогонное средство [1].

В плодах облепихи содержится комплекс БАВ и облепиховое масло, широко применяемое в медицинской практике (гинекология, терапия желудочно-кишечных, бронхолегочных заболеваний, ревматизм, экземы, ожоги и др.). В России создано и включено в Госреестр 73 сорта облепихи. Наибольшее распространение по всем регионам России получили сорта Превосходная, Чуйская, Обильная, Янтарная, Великан.

В середине XX в. в культуру вводится актинидия. Из тридцати шести видов актинидии только четыре встречается на Дальнем Востоке. В 1998 году появились первые 9 сортов актинидии селекции Колбасиной Э.И. (г. Москва) и один сорт Московской опытной станции растениеводства ВСТИСП (Московская обл.). Сейчас в Госреестре насчитывается 32 сорта актинидии, пригодных для выращивания во всех зонах страны. В 2011 г. получено 3 новых сорта актинидии: Мираж, Садовая, Самарчанка селекции ГУ Самарской области НИИ садоводства и лекарственных растений «Жигулевские сады».

Из сортов лимонника китайского получен сорт Первенец в результате совместной селекционной работы двух учреждений Московской опытной станции растениеводства ВСТИСП и при участии селекционера Колбасиной Э.И. В 2011 г. в НИИ садоводства и лекарственных растений «Жигулевские сады» выведено 2 сорта лимонника китайского «Волгарь» и «Миф». В народной

медицине у лимонника используют плоды, цветки, листья, побеги, корни.

Удачные попытки посадки клюквы четырёхлепестковой проведены в 1965 г. в Центральном Сибирском ботаническом саду, уже через 2 года стал изучаться вид мелкоплодной клюквы. Настоящий сортимент предлагает 7 сортов клюквы.

Голубика интродуцирована в России с 1789 г. Многие сорта имеют североамериканское происхождение и встречаются больше в любительском садоводстве. Благодаря кропотливой работе с голубикой в Центральном сибирском ботаническом саду СО РАН получено 8 отечественных сортов этой ценной ягодной культуры.

Брусника интродуцирована, как и голубика, в 1789 г. и перспективна для введения в культуру в условиях Западной Сибири. *Сортимент брусники ещё достаточно малый и представлен 3 сортами*, включенными в Госреестр, сорта получены во ВНИИ лесоводства и механизации лесного хозяйства (Московская обл., г. Пушкино).

В конце XIX в. в г. Нерчинске Т.Д. Муритц стал выращивать отборные формы жимолости. В начале XX века жимолость стала известна в окрестностях Владивостока. Эта культура появилась в 1909 г. у И.В. Мичурина, а затем в 1915 г. – у В.В. Спирина в Вологодской губернии. Лишь с 1956 г. Всесоюзное совещание по введению в культуру новых полезных растений рекомендовало жимолость для возделывания в качестве ягодной культуры. Из 15 известных в мире видов в России произрастает одиннадцать.

Ягоды *жимолости* созревают на неделю раньше земляники, с этой культурой возможна полная механизация возделывания и уборки урожая. Для возделывания в различных регионах России рекомендуются 86 сортов. Высокий адаптивный потенциал по регионам России показали сорта Голубое веретено, Синяя птица, Камчадалка.

Особый интерес представляет для садоводов такая культура, как *лох*. Культура лоха многоцветкового (гумми) очень древняя. Первая неудачная попытка ввоза лоха в Россию относится к 1862 г., вторая – к концу 40-х годов следующего столетия. Японское население завезло лох на южный Сахалин. Получено 7 сортов лоха многоцветкового, из которых 6 сортов селекции Сахалинского НИИСХ (г. Южно-Сахалинск) и один сорт, полученный селекционером Колбасиной Э.И.

В результате селекции по гибридизации южного *фундука* с зимостойкой *лещиной обыкновенной* (*Corylus avellana* L.) был создан ряд сортов. Первые сорта получены в СКЗНИИСиВ (г. Краснодар), среди кото-

рых сорт Черкесский 2 (получен в 1959 г.), позднее в 1973–1974 гг. были получены сорта Римский и Ата-баба. За последние 20 лет выведена серия 19 сортов, из них 9 сортов получены в Ивандеевском лесном селекционном опытно-показательном питомнике (Московская обл., г. Ивандеевка), 6 сортов – СКЗНИИСиВ (г. Краснодар), 6 сортов – в ГНУ ВНИИ цветоводства и субтропических культур (г. Сочи) и один сорт в Ботаническом саду-институте Уфимского научного центра РАН. Многие сорта имеют широкий адаптивный потенциал.

Многие виды *ежевика* (*Rubus* sp.) имеют плоды хорошего качества и используются сразу в пищу. Районированный сортимент 2006 года рекомендовал североамериканские сорта Авагам и Торнфри, но в дальнейшие годы пополнения сортимента этой культурой не происходило, ещё нет достаточно адаптивных сортов, есть сложности, в частности, в том, что ежевика имеет большой ряд полиплоидных форм, что усложняет селекционную работу с этой культурой.

Грецкий орех (*Juglans regia* L.) был введен в культуру в Центральной Азии и в Китае еще до нашей эры. Первый сорт Урожайный был районирован только в 1965 году (СКЗНИИСиВ, г. Краснодар). В 1987 и 1997 году были районированы 3 сорта селекции СКЗНИИСиВ. Сейчас в Реестре сортов растений России насчитывается новых 9 сортов, из них 1 сорт селекции СКЗНИИСиВ, 2 сорта Дагестанской селекционной опытной станции плодовых культур, 6 сортов, выведенных М.К. Улюкиной в г. Воронеже.

Кизил мужской (*Cornus mas* L.) как плодородное растение культивируется несколько тысячелетий. В Кубанском государственном аграрном университете получен сорт кизила Прикубанский, вошедший в Реестр в 2004 г.

Плоды *калины* содержат гликозид – арбутин, предупреждающий кровоизлияние и оказывающий успокаивающее действие. Как лечебный продукт плоды используют при гипертонии, болезни печени, язве желудка, для снижения уровня холестерина в крови, усиления сократительной способности сердечной мышцы. Для возделывания в России рекомендуются 13 сортов отечественной селекции. Высокий потенциал продуктивности имеют новейшие сорта сибирской селекции Зарница, Шукшинская, Закат. Промышленной культурой в России стала *рябина черноплодная* (*арония*) – богатейший источник витамина Р (5%).

Перспективны для возделывания десять новых сортов *рябины красной*, созданных во ВНИИГиСПР (г. Мичуринск). Плоды их

содержат сорбиновую и парасорбиновую кислоты, предупреждающие желудочно-кишечные инфекции, а также гликозид – амигдалин – лекарство от невроза сердца. Для промышленного разведения рекомендуются сорта Алая крупная, Бусинка, Рубиновая, Сорбинка, Титан.

Высокое содержание в плодах витамина С и других БАВ имеется в *шиповнике*, который является исходным сырьем для лекарственных препаратов – Кароталина, Розанола, Холосаса, Арфазетина, повышающих окислительно-восстановительные процессы в организме человека, активизирующих действие ферментной системы, усиливающих регенерацию тканей, синтезирующих гормоны, благоприятно влияющих на углеводный обмен, проницаемость сосудов. Первые его два сорта – Витаминный ВНИВИ и Воронцовский – получены во ВНИИ лекарственных и ароматических растений. В настоящее время для промышленного возделывания рекомендуются 32 сорта, пригодных для многих регионов России. В 2011 г. получено 2 новых сорта шиповника Огни Самары и Самарский юбилейный, оригинатором сортов является ГУ Самарской области НИИ садоводства и лекарственных растений «Жигулевские сады».

Вишня войлочная (*Prunustomentosa* Thund.). Первый сорт войлочной вишни – Лето был получен в 1965 г. на Дальневосточной ОТКЗ НИИСХ (Хабаровский край), в последующие годы (1996–2009 гг.) сортимент этой культуры пополнился 16 сортами. Наибольшее количество сортов создано на Дальневосточной опытной станции ВНИИР (г. Владивосток), а также селекционером Царенко В.П. А сорт Алтана получен Бурятским НИИСХ.

Мушмула германская (*Mespilus germanica* L.). Абсолютно новая культура для России, в настоящее время пока в реестре сорт Хвамли селекции Кубанского аграрного университета.

Магония падуболистная (*Mahonia aquifolium* (Pursh.) Nutt.) является также абсолютно новой культурой, получено 5 сортов селекции доктора с.-х. наук, профессора Сорокопудова В.Н. из Белгородского национального исследовательского государственного университета.

Смородина американская (*Ribes americanum* Mill.). В Госреестре имеется один сорт Плутон, полученный в 2004 г., селекции Сорокопудова В.Н.

Смородина малоцветковая (*Ribes pauciflorum* Turcz. ex Rojark.). Новая культура для России, в настоящее время в реестре числится сорт Усури, полученный на Дальневосточной опытной станции ВНИИР.

Смородина золотистая (*Ribes aureum* Pursh.). Впервые в 1999 г. получены 3 сорта этой культуры – Венера, Ляйсан и Шафак, селекции Башкирского НИИСХ, позднее этой культурой стали заниматься и другие учреждения. Новосибирская зональная опытная станция садоводства РАСХН совместно с Центральным сибирским ботаническим садом СО РАН вывели 3 сорта, 7 сортов получено в НИИ садоводства Сибири имени М.А. Лисавенко. И в 2011 получены 3 сорта Задина, Находка, Фатима селекции Башкирского НИИСХ.

Из США было завезено в Россию два вида *шеффердии*: серебристая и канадская. Семена ее из Америки впервые получил И.В. Мичурин 3 сорта [2].

Большого внимания заслуживает *урга* – исключительно зимостойкая, урожайная культура, плоды которой содержат до 19% сахаров, красящие и дубильные вещества, служат лакомством в свежем виде и отличным сырьем для технической переработки.

При заболеваниях сердца в народной медицине издавна используют плоды *боярышника*, которые богаты тритерпеновыми кислотами и флавонолами. Большую популярность в приусадебных и коллективных садах получил боярышник кроваво-красный с крупными плодами десертного вкуса. Боярышник кроваво-красный служит базовой основой начала селекционных работ с этой культурой. Помимо боярышника кроваво-красного в садах любителей всё чаще можно встретить другие крупноплодные виды: полумягкий, Арнольда и перистонадрезанный. В России разводились и другие дикорастущие растения, дающие съедобные плоды: миндаль, каштан, медвежий орех, водянка, мушмула японская, мушмула настоящая, винная ягода (инжир), белая шелковица, черная шелковица, заманиха, фисташник, кедр сибирский, кедр маньчжурский и другие. Плоды этих растений заготавливали в лесах, нередко человек переносил сами растения к своему дому. Эти растения богаты не только съедобными плодами, но, прежде всего, что представляет большой интерес для селекции, обладают иммунитетом к болезням и высокой устойчивостью к неблагоприятным погодным условиям.

Целенаправленная селекционная работа по введению в культуру новых нетрадиционных плодовых растений флоры России начала И.В. Мичуриним и в широком плане развернулась в НИИС Сибири под руководством академика М.А. Лисавенко. Здесь созданы первые в мире сорта облепихи, калины, жимолости. В последние годы значительный успех по введению в культуру

шиповника получен в ВИЛАР, ЮУНИИ-ПОК, ВНИИС им. И.В. Мичурина, рябины – во ВНИИГиСПР, ВНИИР им. Н.И. Вавилова; черемухи, голубики – в ЦСБС, клюквы, брусники – на Костромской ЛОС, жимолости, актинидии – во ВНИИР им. Н.И. Вавилова, НИИС Сибири им. М.А. Лисавенко и ВНИИС им. И.В. Мичурина.

В последние 10 лет исследования по нетрадиционным садовым культурам ведутся практически во всех НИИ по садоводству и многих опытных станциях. Этот интерес подогревается рекомендациями народной и официальной медицины, а также усилившимся спросом на внутреннем рынке. В ней заинтересованы потребители зарубежных стран (Японии, Финляндии, Швеции, Германии).

Введение в культуру новых нетрадиционных растений позволит создать

сады лечебного назначения, дающие разнообразную продукцию повышенного спроса.

За последние полвека к 14 традиционным плодовым культурам, имеющим промышленное значение, добавилось еще 28 культур (рис. 1). Среди них актуальное значение имеют иноземные растения, имеющие давнюю сортовую культуру и возделываемые в промышленных масштабах в других странах мира: айва, зизифус, гранат, инжир, хурма, миндаль (в южных регионах России).

На рис. 2 показана динамика роста количества районированных сортов нетрадиционных плодовых культур, которые составляют примерно пятую часть от всех районированных сортов плодовых культур в стране.

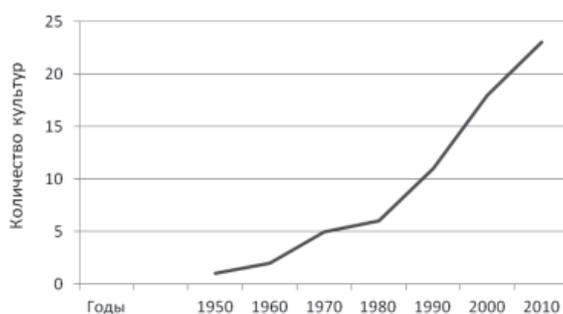


Рис. 1. Динамика роста количества нетрадиционных плодовых культур, сорта которых районированы в России, 1947–2010 годы

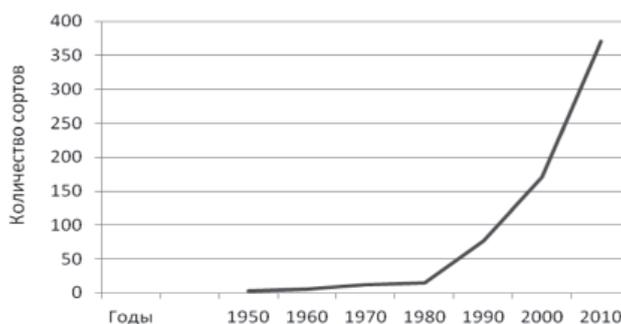


Рис. 2. Динамика роста количества районированных сортов нетрадиционных плодовых культур в России, 1947–2010 годы

Некоторые нетрадиционные растения сравнительно недавно введены в культуру: актинидия, лимонник китайский, жимолость. Из аборигенных плодовых растений, введенных в культуру, следует отметить кизил, калину. Имеются основания рассматривать некоторые нетрадиционные плодовые культуры, выращиваемые в производстве уже несколько десятилетий, как традиционные. Например, уже пригодны для промышленного садоводства России жимолость и облепиха.

Сортимент плодовых культур постоянно совершенствуется за счёт интродукции сортов иностранной селекции и создания сортов отечественной селекции. Российские учёные добились успехов в селекции многих плодовых культур. Помимо усовершенствования сортимента традиционных культур, которые занимают главенствующие позиции в промышленном плодоводстве, ими созданы сорта новых культур, заслуживающие включения в районированный сортимент.

Общее количество сортов нетрадиционных садовых культур
(Госреестр РФ на 31 января 2012 г.)

№ п/п	Название культуры	Число сортов		
		всего	новых	охраняемых
1	Айва	13	–	–
2	Актинидия	32	–	–
3	Брусника	3	–	2
4	Войлочная вишня	17	–	1
5	Голубика	8	–	–
6	Ежевика	2	–	–
7	Жимолость	86	1	5
8	Калина	13	–	–
9	Кизил	1	–	1
10	Клюква	7	–	7
11	Лимонник китайский	3	–	–
12	Лох многоцветковый	7	–	6
13	Магония падуболистная	5	–	5
14	Мушмула германская	1	–	1
15	Облепиха	73	1	17
16	Орех грецкий	13	–	–
17	Рябина	11	1	–
18	Смородина американская	1	–	–
19	Смородина золотистая	22	4	8
20	Смородина малоцветковая	1	–	–
21	Фундук	19	–	–
22	Черёмуха	12	–	3
23	Шиповник	32	2	7

Сады России XXI века – это сады лечебных культур, продукция которых имеет неограниченный спрос на внутреннем и внешнем рынках. Базовой основой этих садов являются ягодные и новые нетрадиционные культуры. В настоящее время в Ботсаду НИУ БелГУ создан генофонд редких культур, отобраны перспективные формы калины, жимолости, барбариса, получены патенты на сорта смородины золотистой, магонии [5].

Возделывание облепихи, жимолости, шиповника, калины, рябины уже вышло на промышленную основу со стабильным производством продукции и с большой устойчивостью ко всем природным катаклизмам. Таким образом, за последние полвека произошли значительные изменения в составе плодовых культур, возделываемых в России и их сорimente. Возросло как количество культур, так и общее количество районированных сортов нетрадиционных плодовых культур, составляющих примерно пятую часть всего соримента плодовых культур. Наиболее интенсивный рост соримента отмечен в последнее десятилетие. Хотя не-

традиционные плодовые культуры занимают значительно меньшие площади садов, нежели традиционные культуры. Произошедшие изменения в районированном сорименте свидетельствуют о возрастающем внимании к новым плодовым растениям, что создаёт предпосылки к повышению их роли в производстве плодовой продукции. Выращивание некоторых нетрадиционных плодовых культур в промышленных садах в течение ряда десятилетий позволяет перенести их в группу традиционных плодовых культур.

Выводы

На основании проведенных исследований выявлено, что редкие пищевые растения в условиях юга Центрального Черноземья хорошо адаптированы, укладываются в вегетационный период, дают полноценные урожаи. Создан генофонд более 30 редких пищевых растений, на базе которого ведется селекционная работа. В Государственное испытание передано 3 сорта жимолости и получены патенты на 5 сортов магонии падуболистной, 4 сорта смородины золотистой.

Список литературы

1. Куминов Е.П. Нетрадиционные садовые культуры – базовая основа вхождения России в мировой рынок продукции садоводства. – http://chem.kstu.ru/butlerov_comm/vol2/cd-2/data/jchem&cs/russian/n5/1vr68/68.htm.
2. Нетрадиционные плодовые культуры / сост. Е.П. Куминов. – Ростов н/Д: Феникс; Харьков: Фолио-2005. – 256 с.
3. Принёва Л.А. Сады цвели века: История садоводства России. – М.: Воронеж: Кварта, 2005. – 704 с.
4. Ренгартен Г.А. Черемуха: интродукция, селекция, переработка: учебно-метод. пособие / Г.А. Ренгартен, В.Н. Сорокопудов, Ю.В. Юшин. – Белгород: ИПК НИУ «БелГУ», 2013. – 76 с.
5. Сорокопудов В.Н. Некоторые аспекты селекции и создание сортимента нетрадиционных садовых культур в условиях юга Центрального Черноземья России / Материалы I Международной научной конференции: Нетрадиционные, новые и забытые виды растений: теоретические и практические аспекты культивирования, 10–12 сентября 2013 года. – К.: Книгоноша, 2013. – С.130-133.

References

1. Kuminov E.P. Netradicionnyye sadovyye kultury – bazovaya osnovavhozhdeniâ Rossii v mirovoj rynok produktsii sadovodstva. Available at: http://chem.kstu.ru/butlerov_comm/vol2/cd-2/data/jchem&cs/russian/n5/1vr68/68.htm.
2. Netradicionnyye plodovyye kultury. Sost. E.P. Kuminov. Rostov n/D, Feniks, Harkov, Folio-2005. 256 p.

3. Prinëva L.A. Sady cveliveka: Istoriâ sadovodstva Rossii. Moscow, Voronezh, «Kvarta», 2005. 704 p.

4. Rengarten G.A., Sorokopudov V.N., Ūšin Ū.V. Čeremuha: introdukciâ, selekciâ, pererabotka: uĉebno-metod. posobie. Belgorod, IPK NIU «BelGU», 2013. 76 p.

5. Sorokopudov V.N. Nekotorye aspekty selekcii I sozdanie sortimenta netradicionnyh sadovyh kultur v usloviâ hûga Centralnogo Ćernozem'â Rossii/Materialy I Meždunarodnoj nauĉnoj konferencii: Netradicionnye, novyei zabytye vidy rastenij: teoretiĉskie I praktiĉskie aspekty kultivirovaniâ, 10–12 sentâbrâ 2013 goda. K., «Knigonoša», 2013, pp. 130–133.

Рецензенты:

Ткаченко И.К., д.с.-х.н., профессор кафедры анатомии и физиологии живых организмов биолого-химического факультета Белгородского государственного университета Министерства образования и науки РФ, г. Белгород;

Лазарев А.В., д.б.н., доцент, профессор кафедры биотехнологии и микробиологии биолого-химического факультета Белгородского государственного университета Министерства образования и науки РФ, г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 06.11.2013.

УДК 581.524.3:551.332.21

ДИНАМИКА ВАЖНЕЙШИХ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОЙ СУКЦЕССИИ НА НЕВОЗМУЩАЕМЫХ И ВОЗМУЩАЕМЫХ УЧАСТКАХ МОЛОДЫХ МОРЕН ЛЕДНИКА МАЛЫЙ АКТРУ (СЕВЕРО-ЧУЙСКИЙ ХРЕБЕТ)

Тимошок Е.Н., Тимошок Е.Е.

*Институт мониторинга климатических и экологических систем СО РАН,
Томск, e-mail: ten80@mail.ru*

Задачей статьи являлось исследование динамики важнейших количественных показателей (общее проективное покрытие, проективное покрытие ярусов, число видов) первичной сукцессии на молодых моренах ледника Малый Актру (Северо-Чуйский хребет, Алтай) и выявление возмущений, оказывающих воздействие на эти показатели. Были выявлены такие возмущения, как влияние ледника, воздействие ветров в зимний период и склоновые процессы. Было установлено, что в условиях молодых морен ледника Малый Актру рост проективного покрытия носит типичный для слабых возмущений S-образный характер. Возмущения приводят к падению скорости роста проективного покрытия. Для динамики числа видов характерен ранний скачок, также типичный для слабых возмущений с последующим снижением количества видов, при этом сам показатель слабо зависит от возмущений. Динамика ярусов находится под сильным влиянием возмущений. Основной рост проективного покрытия зависит от динамики кустарникового яруса. Возмущения замедляют развитие древесного и кустарникового яруса.

Ключевые слова: экология, первичная сукцессия, морена, возмущения

DYNAMIC OF THE MOST IMPORTANT QUANTITATIVE SHOWINGS OF THE PRIMARY SUCCESSION AT THE FORELAND OF THE MALY AKTRU GLACIER (SEVERO-CHUISKY RANGE) UNDER THE DIFFERENT LEVELS OF DISTURBANCES

Timoshok E.N., Timoshok E.E.

Institute of Monitoring of Climatic and Ecological Systems of the SB RAS. Tomsk, e-mail: ten80@mail.ru

The main goal of the article is investigation of the dynamics of the most important quantitative showings of the primary succession (cover, number of species, storey cover), disturbances and their influence on the showings. The area of researches is situated at the foreland of the Maly Aktru glacier (Severo-Chuisky range, Central Altai). The main disturbances are direct influence of the glacier, winter winds influence and slope processes. Increasing of the cover has typical S-form pattern, influences significantly decrease growth rates. Number of species dynamics has a typical for a weak disturbances regime spike, later species number is decreasing. Generally changes of species dynamics sustain a little of influence of the disturbances. Storey cover sustains heavy influence of disturbances. Main growth of cover is created by the changes of shrub storey. Disturbances decrease rates of increasing of cover of shrub and tree storeys.

Keywords: ecology, primary succession, glacier foreland, disturbances

Исследования первичных сукцессий – колонизации лишенных растительности участков и последующих смен растительности, приводящих к формированию стабильных экосистем, привлекают внимание исследователей всего мира. Одним из наиболее важных объектов исследований являются молодые морены ледников, при изучении первичных сукцессий на которых одним из приоритетных является вопрос о влиянии возмущений: временных отклонений условий на подверженном сукцессии участке территории от средних для изучаемого района [11, 14, 15]. Подобных исследований для молодых морен ледников России и Алтае-Саянской горной области не проводилось.

Целью данной статьи было показать различия в динамике основных количественных показателей первичной сукцессии: проективного покрытия, видового разнообразия и ярусов растительности на

невозмущаемых и возмущаемых участках, на примере молодых морен ледника Малый Актру.

Краткая характеристика района исследований

Долинный ледник Малый Актру входит в горно-ледниковый бассейн Актру (2150–2400 м над ур.м.), расположенный на северном макросклоне Северо-Чуйского хребта (Центральный Алтай). Климат бассейна характеризуется низкими температурами (среднегодовая $-5,2^{\circ}\text{C}$, среднелетняя $+8,7^{\circ}\text{C}$), высокими амплитудами суточных колебаний ($15-20^{\circ}\text{C}$). Бассейн считается климатически репрезентативным для Алтая [6, 9]; включает 7 ледников, важнейшими из которых являются долинные ледники Малый Актру, Правый и Левый Актру. По итогам Международного полярного года и Международного геофизического года решением исполнительного комитета

ЮНЕСКО горно-ледниковый бассейн Актру был включен в список восьми репрезентативных по гляциологическим и гидрометеорологическим показателям горно-ледниковых бассейнов СССР [4, 6].

Молодые морены ледника Малый Актру расположены на высотах 2200–2250 м над ур.м. Освобождение территории ото льда началось в середине XIX в. и продолжается до настоящего времени. К 2002 г. ледник отступил на 714 м [3]. На обследованных моренах выражены разные элементы мезо- и микрорельефа (пологие участки, с мезопонижениями временных водотоков, валы осцилляционных морен и др.). Морены сложены валунами, щебнем и хрящом, с небольшим количеством мелкозема, который содержит карбонаты, выщелачивающиеся в ходе развития растительности [8].

Ледник Малый Актру является гляциологическим репером Алтая, наиболее обеспеченным гляциологическими данными [3, 7, 9]. На молодых моренах этого ледника совместно с гляциологами [7] были установлены постоянные реперы, отмечающие границы ледника с интервалом в 5 лет, что предоставило уникальную возможность провести исследования первичных сукцессий с высокой точностью датировки участков.

Предыдущими исследованиями [7] для молодых морен ледника Малый Актру установлено три стадии первичной сукцессии: пионерная, разнотравно-мохово-ивовая и разнотравно-мохово-ивово-березковая. Для пионерной стадии (возраст территории до 30 лет после дегляциации) характерна колонизация пионерными видами (*Crepis karelinii*, *Draba cana*, *Trisetum mongolicum*, *Dracocephalum imberbe*, *Chamaenerion latifolium*). Для разнотравно-мохово-ивовой стадии (30–90 лет после дегляциации) характерно формирование первых микрогруппировок, включающих куртины *Miricatia dahurica*, одну или несколько ив (*Salix saposhnikovii*, *S. hastata*, *S. coesia*, *S. berberifolia* и др.) и травянистых растений (чаще всего *Castilleja pallida*). Разнотравно-мохово-ивово-березковая стадия (более 90 лет после дегляциации) характеризуется формированием разреженного древесного яруса из молодых деревьев кедра и лиственницы, высоким обилием *Betula rotundifolia*, под густыми зарослями которой разрастаются мхи (*Abietinella abietina*, *Brachythecium salebrosum*, *Sanionia uncinata*), и травяным ярусом, развивающимся между зарослями кустарников с доминированием многолетних трав *Astragalus frigidus*, *Oxytropis ambigua*, *Hedysarum neglectum*.

Сукцессия почв на молодых моренах ледника Малый Актру направлена на фор-

мирование горно-таежных мерзлотных криоземов и подбуров [1]. На обследованной морене органогенный горизонт (2–3 см) формируется на фрагментах возрастом около 60 лет. На наиболее старых участках морены формируется слабо дифференцированная ювенильная почва. Для достижения почвой зрелого состояния необходимо 300–500 лет [1,9].

Материалы и методы исследования

Исследования проводились с использованием стандартных фитоэкологических и геоботанических методов, основным был метод геоботанических описаний (на площади 10×10 м). Для каждого 5-летнего фрагмента выполнялось по два описания на наиболее репрезентативных участках. Точные датировки для участков возрастом более 100 лет (после 1911 г.) отсутствуют в связи со сложностью поведения ледника в этот период. Этот участок характеризуется значительной однородностью, поэтому здесь выбраны две пары репрезентативных участков (первый с условным возрастом «около 125 лет», второй – «около 150 лет»). Выделение возмущений осуществлялось на основе хорошо известных закономерностей [14]. Для исследования динамики ярусов использовался метод функциональных групп [13], основывающийся на выборе групп растений, с учетом сходства свойств видов и/или сходства их отношений к определенным внешним условиям.

Результаты исследования и их обсуждение

Для обследованных морен выявлено три основных источника возмущений.

1. Воздействие ледника. Сильные холодные ветры, распространяющиеся на расстояние до 200 м от языка ледника [4], наблюдаемый визуально сток талых вод по поверхности и в поверхностных слоях моренного субстрата вблизи языка ледника служат мощным возмущающим фактором. Здесь присутствует погребенный лед, таяние которого приводит к охлаждению субстрата. В связи с этим наиболее свежие моренные отложения, относящиеся к пионерной стадии сукцессии (возрастом менее 10–15 лет), считаются возмущаемыми. По мере отступления ледника влияние этого фактора исчезает.

2. Воздействие ветров в зимний период. Влияние ветров в зимний период нарушает снеговой покров на возмущаемых участках (за счет сдувания снега с гребней осцилляционных морен в низины), вызывает более глубокое зимнее промерзание субстрата, поломку частей промерзших растений, находящихся выше снега. Влияние этого фактора позднее частично компенсируется распространением пологообразующих ив (*Salix saposhnikovii*, *Salix glauca* и др.) и *Betula rotundifolia*. Плотные поселения этих видов удерживают снег и защищают внутренние

части скоплений от ветра и связанных с ним повреждений. Таким образом, фитоценоз на поздних стадиях сукцессии компенсирует это возмущение в соответствии с принципом Ле-Шателье-Брауна: если на систему, находящуюся в устойчивом равновесии, воздействовать извне, изменяя какое-либо из условий равновесия, то в системе усилятся процессы, направленные на компенсацию внешнего воздействия.

3. Склоновые процессы. Большинство склонов в колонизируемых частях молодых морен являются гравитационными [5]. Развитие склона направлено на их выполаживание и сглаживание рельефа, в результате чего на склонах всегда существует вертикальное смещение субстрата. На молодых моренах ледника Малый Актру присутствуют как постепенное и постоянное смещение субстрата в результате действия гравитации, так и резкие случайные смещения, например, под воздействием землетрясений, неоднократно происходивших на Алтае после начала дегляциации [2]. Развитие системы в ходе сукцессии направлено на компенсацию этих возмущений (закрепление корневыми системами растений моренного субстрата).

Как показывают проведенные исследования, фрагменты возрастом до 10–15 лет, подвергающиеся наибольшему возмущению под влиянием ледника, практически не колонизируются (рис. 1). Наиболее

быстрый, скачкообразный рост проективного покрытия отмечен на невозмущаемых участках в конце второй (разнотравно-мохово-ивовой) стадии сукцессии, на возмущаемых участках – в начале третьей стадии. Скачкообразный рост сменяется постепенным, протекающим до конца наблюдаемого периода. Различия, обусловленные возмущениями, начинают сказываться в начале второй (разнотравно-мохово-ивовой) стадии и обуславливают существенное отличие проективного покрытия на возмущаемых и невозмущаемых участках, начиная с возраста 66–70 лет. При этом темпы роста этого показателя, величина скачка и значения проективного покрытия на возмущаемых участках заметно ниже. К возрасту 126–130 лет различия уменьшаются, что говорит о снижении влияния возмущений и их компенсации за счет развития фитоценоза (фиксации субстрата корнями, рост проективного покрытия). В целом S-образный характер роста проективного покрытия отмечен для молодых морен различных горных систем [10, 11, 14, 15] и, по мнению J. Matthews [11], является типичным. Выявленные на обследованных моренах отличия между возмущаемыми и невозмущаемыми участками хорошо согласуются с результатами, полученными на молодых моренах ледников Австрийских Альп, Скалистых гор (Канада), Норвегии и Швеции [10, 11, 13, 14, 15].

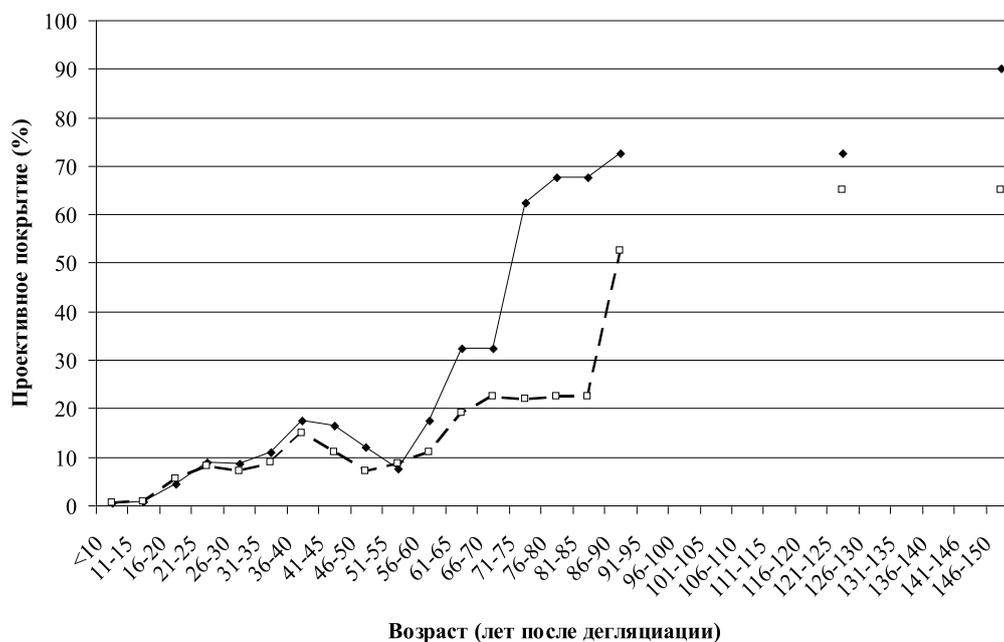


Рис. 1. Динамика общего проективного покрытия на возмущаемых и невозмущаемых участках молодой морены ледника Малый Актру (сплошная линия – невозмущаемые участки, прерывистая – возмущаемые участки)

Анализ полученных данных показывает, что число видов, участвующих в первичной сукцессии, скачкообразно увеличивается на пионерной стадии (рис. 2), и к ее концу достигает пика в 40–45 видов. При этом пик числа видов на возмущаемых участках превышает таковой на невозмущаемых. Позднее число видов сильно изменяется, но постепенно снижается до минимума (14–16 видов). В целом динамика этого по-

казателя в меньшей степени подвержена влиянию возмущений, чем динамика проективного покрытия. Полученные результаты также хорошо согласуются с данными, полученными на моренах ледников Альп и Норвегии [11, 15]. По мнению J. Matthews [11], подобные пики характерны для большинства молодых морен, кроме морен Северной Норвегии и Исландии, с исключительно сильными возмущениями.



Рис. 2. Динамика числа видов ($S = 100 \text{ м}^2$) на описание для возмущаемых и невозмущаемых участков молодых морен ледника Малый Актру (сплошная линия – невозмущаемые участки, прерывистая – возмущаемые участки)

Динамика ярусов

Анализ полученных данных показал, что в период времени, когда формирующийся фитоценоз подвержен сильному влиянию ледника (пионерная стадия), развивается в основном наземный ярус, в котором преобладают травы (таблица). Проективное покрытие этого яруса нарастает до 61–65 лет на невозмущаемых участках и 76–80 лет на возмущаемых. Позднее, по мере роста проективного покрытия кустарникового яруса, проективное покрытие наземного яруса снижается. Увеличение роли кустарникового яруса начинается на участках возрастом 16–20 лет независимо от возмущений. На невозмущаемых участках проективное покрытие этого яруса начинает преобладать над таковым наземного яруса уже на участках возрастом 21–25 лет, на возмущаемых, значительно позже – на участках 36–40 лет. Особенно большое различие в проективном покрытии кустарникового и наземного ярусов наблюдается в интервале от 66 до 95 лет, в период быстрого разрастания кустарников на невозмущаемых участках. Именно скачок проективного покрытия этого яруса создает общий скачок проек-

тивного покрытия, описанный ранее. После возраста 95 лет на невозмущаемых участках проективное покрытие этой группы начинает снижаться, оставаясь относительно стабильным на возмущаемых участках. Наиболее вероятной причиной этого является развитие древесного яруса, приводящее к подавлению кустарников. Суммарная проекция крон деревьев к возрасту 150 лет достигает 9–10% на невозмущаемых участках и 3–4% – на возмущаемых.

В целом наибольшим проективным покрытием на протяжении всей наблюдаемой сукцессии на молодых моренах ледника Малый Актру обладают кустарники, и рост проективного покрытия идет в основном за счет этой группы. Снижение роли кустарников начинается только с увеличением суммарной проекции крон деревьев до 10%, фактически – формирования редины, которая впоследствии может развиваться в сомкнутый лес. На возмущаемых участках вклад кустарников в формирование проективного покрытия в первые 35 лет сопоставим с вкладом трав, затем становится большим, при этом также наблюдается задержка развития яруса приблизительно на 15 лет.

**Динамика вклада функциональных групп растений в проективное покрытие
возмущаемых и невозмущаемых участков**

Возраст участка (лет после дегляциации)	Невозмущаемые участки				Возмущаемые участки			
	ОПП	На- земный ярус	Кустар- никовый ярус	Дре- весный ярус	ОПП	На- земный ярус	Кустар- никовый ярус	Дре- весный ярус
< 10	Отсутствует				< 1%	< 1%	-	-
11–15	Отсутствует				~1,5%	~1,5%	-	-
16–20	4–5%	3–4%	1%	-	5–6%	4–5%	1%	-
21–25	8–10%	4%	5–6%	-	7–9%	3–4%	4–5%	-
26–30	7–10%	2–3%	5–7%	-	6–8%	3–4%	3–4%	-
31–35	10–12%	3–4%	7–8%	-	8–10%	4–5%	4–5%	-
36–40	15–20	3–5%	15%	-	14–16	4–5%	10–12%	-
41–45	15–17%	4–6%	10–12%	-	10–12%	3–5%	5–7%	-
46–50	10–14%	2–4%	8–10%	-	6–8%	1–2%	5–7%	-
51–55	10–15%	2–4%	8–10%	-	7–10%	1–2%	2–5%	-
56–60	15–20	3–5%	10–12%	-	10–12%	3–5	6–7	-
61–65	30–35%	17–20%	15–20%	-	15–20%	4–7	10–12	-
66–70	30–35%	10–20%	20–25	-	20–25%	5–8	15–20	-
71–75	60–65%	5–7%	50–60%	1%	20–24	3–4%	16–20%	1%
76–80	65–70	30–32	40–45%	1%	20–25	10–12%	15%	1%
81–85	65–70	8–10%	50–55%	1–2%	20–25	6–10%	12–15	1–2%
86–90	Отсутствует				50–55	10	45	-
91–95	65–70	2–3%	60–65	1%	Отсутствует			
96–120	70–75%	5–7%	55–60%	5–7%	60–70:	5–7%	40–45%	3–4%
121–150	90%	3–5%	80%	9–10%	60–70	2–3%	50–60%	3–4%

Примечание. На фрагменте данного возраста проективное покрытие группы отсутствует.

Заключение

Таким образом, на молодых моренах ледника Малый Актру возмущения создают существенные отличия большинства важнейших показателей сукцессии. Для участков, подверженных возмущениям, характерно замедленное развитие первичной растительности, более медленное увеличение проективного покрытия, а его скачок с характерной S-образной кривой роста наступает позже. Число видов на возмущаемых участках нарастает быстрее и в среднем выше, однако обилие отдельных видов ниже, чем на невозмущаемых. Развитие ярусов на возмущаемых участках также сдвинуто во времени. Так, скачок обилия кустарникового яруса, создающий S-образную форму кривой, в этих условиях сдвинут на 15 лет, развитие хотя бы 10% покрытия лесного яруса – на неопределенный промежуток времени, превышающий 50 лет.

Список литературы

1. Давыдов В.В., Тимошок Е.Е. Формирование почв на молодых моренах в бассейне Актру (Центральный Алтай, Северо-Чуйский хребет) // Сибирский экологический журнал. – 2010. – № 3. – С. 505–514.
2. Кондорская Н.В., Шебалин Н.В. Новый каталог сильных землетрясений на территории СССР с древнейших времен до 1975 г. – М.: Наука, 1977. – 536 с.
3. Нарожный Ю.К., Никитин С.А. Современное оледенение Алтая на рубеже XXI века // Материалы гляциологических исследований. – 2003. – Вып. 95. – С. 93–102.
4. Подрезов О.А. Особенности режима температуры близ конца ледника Малый Актру // Гляциология Алтая. – 1962. – Вып. 2. – С. 127–132.
5. Рычагов Г.И. Общая геоморфология. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 2006. – 416 с.
6. Севастьянов В.В. Климат высокогорных районов Алтая и Саян. – Томск: Изд-во ТГУ, 1998. – 201 с.
7. Динамика ледников и формирование растительности на молодых моренах Центрального Алтая / Е.Е. Тимошок, Ю.К. Нарожный, М.Н. Диркс и др. – Томск: Изд-во НТЛ, 2008. – 208 с.
8. Тимошок Е.Е., Тимошок Е.Н., Давыдов В.В. Наблюдаемая взаимосвязь экосистемных и климатических

процессов на моренах горно-ледникового бассейна Актру // Оптика атмосферы и океана. – 2012. – Т.25. – № 2. – С. 144–151.

9. Тронов М.В. Ледники и климат. – Л.: Гидрометиздат, 1966. – 408 с.

10. Birks, H.J. The present flora and vegetation of the moraines of the Klutlan Glacier, Yukon Territory, Canada // Quaternary Research,–Amsterdam: Elsevier. – 1980. – vol. 14. – P. 60–86.

11. Matthews J.A. The ecology of recently deglaciated terrain. – New York: Cambridge university press, 1992. – 408 p.

12. Steffen W.L., Walker B.H., Ingram J.S.I., Koch G.W. Global change and terrestrial ecosystems. The operational plan. International Geosphere-Biosphere Programme. IGBP Report. 1992. – Stockholm: SE. – № 21 – 97 p.

13. Stork A. Plant immigration in front of retreating glaciers, with examples from the Kebnekajse area, northern Sweden // Geografisca Annaller. – 1963. –Vol. 45. – P 1–22.

14. Whittaker, R.H. Communities and ecosystems. 1975 – New York: Macmillan. – 385 p.

15. Zollisch B. Die Vegetationsentwicklung im Pasterzen vorfeld // Wiss. Alpenvereinsheft (Munchen). – 1969. – Vol. 21. – P. 267–290.

References

1. Davydov V.V., Timoshok E.E. Sibirskij e'kologicheskij zhurnal – Siberian ecology journal, 2010, no 3. pp. 505–514.

2. Kondorskaya N.V., Shebalin N.V. Novyj katalog sil'nyx zemletryasenij na territorii SSSR s drevnejshix vremen do 1975 g. [New catalog of powerfull earthquakes at the USSR territory from ancient times up to 1975 year], Moskva: Nauka, 1977, 536 p.

3. Narozhnyj Yu.K., Nikitin S.A. Materialy glyaciologicheskix issledovanij – Materials of glaciological studies, 2003, iss. 95. pp. 93–102.

4. Podrezov O.A. Glyaciologiya Altaya – Glaciology of Altai, 1962, issue 2. pp. 127–132.

5. Rychagov G.I. Obshhaya geomorfologiya [Geberal geomorphology], M.: Izd-vo Mosk. un-ta, 2006, 416 p.

6. Sevast'yanov V.V. Klimat vysokogornyx rajonov Altaya i Sayan [Climate of high-altitudinal areas of Altai and Saian mountains], Tomsk: Izd-vo TGU, 1998. 201 p.

7. Timoshok E.E., Narozhnyj Yu.K., Dirks M.N. at al. Dinamika lednikov i formirovanie rastitel'nosti na molodyx morenax Central'nogo Altaya. [Dynamic of glacier and forming of the vegetation at the forelands of Central Altai], Tomsk: Izd-vo NTL, 2008, 208 p.

8. Timoshok E.E., Timoshok E.N., Davydov V.V. Optika atmosfery i okeana.– Optics of the atmosphere and the ocean, 2012, vol.25, no 2, pp.144–151.

9. Tronov M.V. Ledniki i klimat.[Glaciers and climate] L.: Gidrometizdat – 1966. – 408 s.

10. Birks, H.J. Quaternary Research. 1980. vol. 14. pp. 60–86.

11. Matthews J.A. The ecology of recently deglaciated terrain. NY: Cambridge university press. 1992, 408 p.

12. Steffen W.L., Walker B.H., Ingram J.S.I., Koch G.W. Global change and terrestrial ecosystems. The operational plan. International Geosphere-Biosphere Programme. IGBP Report. 1992, Stockholm: SE, no 21, 97 p.

13. Stork A. Geografisca Annaller, 1963, Vol. 45, pp. 1–22.

14. Whittaker, R.H. Communities and ecosystems. 1975, NY: Macmillan, 385 p.

15. Zollisch B. Wiss. Alpenvereinsheft, 1969, Vol. 21, pp. 267–290.

Рецензенты:

Дюкарев А.Г., д.г.н., заведующий отделением экологических исследований Института мониторинга климатических и экологических систем СО РАН, г. Томск;

Бляхарчук Т.А., д.б.н., старший научный сотрудник лаборатории мониторинга лесных экосистем Института мониторинга климатических и экологических систем СО РАН, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 30.10.2013.

УДК 581.1:582.475

ОСОБЕННОСТИ ФОТОСИНТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ХВОИ ИНТРОДУЦИРОВАННЫХ ВИДОВ *PICEA* A. DIETR. В ДЕНДРАРИИ ГОРНОТАЕЖНОЙ СТАНЦИИ

Титова М.С.

ФГБУН «Горнотаежная станция им. В.Л. Комарова ДВО РАН», Горно-Таежное,
e-mail: odrova@rambler.ru

Проведено исследование фотосинтезирующей активности хвои у интродуцированных в дендрарий Горнотаежной станции – ели колючей (*Picea pungens* Engelm.), ели Энгельмана (*Picea engelmanni* (Parry) Engelm.), ели шероховатой (*Picea asperata* Mast.), ели Мейера (*Picea meyeri* Rehd. ex Wils.), а также у местного вида – ели корейской (*Picea koraiensis* Nakai). Выявлены закономерности сезонного накопления пластидных пигментов – хлорофиллов и каротиноидов и их соотношение в хвое интродуцентов. Установлено, что близость количественных характеристик пигментного комплекса интродуцентов (*Picea pungens* и *Picea meyeri*) и дальневосточного вида (*Picea koraiensis*) свидетельствует об адаптационной сбалансированности фотосинтетического аппарата инорайонных видов к световому режиму, климатическим и природным условиям дендрария Горнотаежной станции. Полученные данные расширяют представление о пигментном комплексе интродуцированных елей и могут быть использованы для диагностики состояния фотосинтетического аппарата.

Ключевые слова: фотосинтезирующая активность, пигменты, хлорофиллы, каротиноиды, интродуцент, хвоя

FEATURES PHOTOSYNTHETIC ACTIVITY NEEDLES INTRODUCED SPECIES *PICEA* A. DIETR. IN THE ARBORETUM MOUNTAIN TAIGA STATION

Titova M.S.

FGBUN «Mountain-taiga station of V.L. Komarova DBO the Russian Academy of Sciences»,
Mountain-taiga, e-mail: titovamarser@rambler.ru

A research of photosynthesizing activity of the needles have introduced in the arboretum Mountain-Taiga station of *Picea pungens* Engelm., *Picea engelmanni* (Parry) Engelm., *Picea asperata* Mast., *Picea meyeri* Rehd. ex Wils., as well as the local species – *Picea koraiensis* Nakai. The regularities of the seasonal accumulation of plastid pigments – chlorophylls and carotenoids and their ratio in the needles of introduced species. It is established that the proximity of the quantitative characteristics of the pigment complex of introduced species (*Picea pungens* and *Picea Meyer*) and the Far Eastern species (*Picea koraiensis*) indicates the balance of adaptation of the photosynthetic apparatus the Far Eastern species to light regime, climatic and natural conditions of the arboretum Mountain-Taiga station. The data obtained expand understanding of the pigment complex introduced *Picea* and can be used to diagnose the state of the photosynthetic apparatus.

Keywords: photosynthesizing activity, pigments, chlorophylls, carotenoids, introduced tree, needles

При интродукции хвойных в новые для них экологические условия надежным диагностическим признаком состояния древесных растений служит качественный и количественный состав пигментной системы – хлорофиллов и каротиноидов – главных фоторецепторов фотосинтезирующей клетки. При успешной интродукции содержание хлорофилла интродуцента очень близко к содержанию его у местной породы.

Природные условия юга Приморского края определяются муссонным климатом. Это обуславливает весьма специфичные климатические условия, которые существенно влияют на успешность интродукции. Зимой массы холодного и сухого воздуха перемещаются с континента к морю, а летом наблюдается обратный процесс [1]. В таких условиях затяжная весна, пасмурное, с большим количеством туманов и осадков начало лета, суровая (сравнительно с европейской частью страны) с холод-

ными северными ветрами зима оказывают лимитирующее действие на нормальное развитие растений-интродуцентов. Кроме того, гористый рельеф Приморья обуславливает формирование различных микроклиматических условий даже в пределах небольшой территории. Высота над уровнем моря, экспозиция склона, относительная высота над дном долины, форма склона и долины оказывают существенное влияние на перераспределение тепла и влаги.

В таких условиях выживание интродуцентов возможно только при их успешной адаптации к комплексу природно-климатических условий района интродукции [2].

Целью настоящего исследования явилась сезонная количественная оценка параметров накопления фотосинтетических пигментов в хвое четырех интродуцированных видов рода Ель и выявление на биохимическом уровне адаптивных механизмов интродуцента в условиях дендрария Горнотаежной станции ДВО РАН.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования явились хвойные породы в возрасте 45–50 лет дендрария Горнотаёжной станции ДВО РАН (Уссурийский район, Приморский край). Изучалась годовая динамика накопления фотосинтетических пигментов в хвое второго года у интродуцированных видов ели колючей (*Picea pungens* Engelm.), ели Энгельмана (*Picea engelmanni* (Pary) Engelm.), ели шероховатой (*Picea asperata* Mast.), ели Мейера (*Picea meyeri* Rehd. ex Wils.). Для сравнения в качестве эталона исследовали динамику накопления пигментов у дальневосточного вида – ели корейской (*Picea koraiensis* Nakai).

Ель корейская – дерево до 30 м высотой с пирамидальной кроной и поникающими ветвями. Естественно произрастает на Дальнем Востоке, распространена по всему Приморскому краю и в южных районах Хабаровского края, южнее 49° с.ш. Произрастает обычно на щебнистых увлажненных почвах по долинам рек, вместе с елью аянской и пихтой белокорой. Хвоинки 9–22 мм длиной и 1,5–1,8 (–2,2) мм шириной, четырехгранные, длинно заостренные (с острием 0,5–0,7 мм), зеленые, с 2–4 устьичными линиями на каждой из сторон. Обладает высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам среды.

Ель колючая – дерево до 30–45 м высотой, со стволом 70–120 см в диаметре, с симметричной конусовидной кроной из горизонтально мутовчатых ветвей, достигающих при изолированном стоянии до земли. Хвоинки 20–30 мм, 1–1,5 мм шириной, четырехгранные, плотные и сильно колючие, от зеленых до серебристо-беловатых, с 3–5 белыми устьичными линиями на каждой стороне, с беловатым налетом или без него, отстоящие от побега; хвоя держится 4–6 (–9) лет. В природе встречается одиночно или небольшими группами вдоль рек, по северным склонам гор западных районов Северной Америки. Растет в горах на высоте 2000–3300 м над уровнем моря. Декоративна в любое время года. Среди многочисленных представителей рода выделяется стройностью и красотой, нетребовательностью к условиям произрастания, морозостойкостью и устойчивостью к воздушным загрязнениям, превосходя по этому показателю многих собратьев.

Ель Энгельмана – дерево до 30–50 м высотой, со стволом до 90 см в диаметре, с густой конусовидной кроной (может быть узкой и острой) и слегка поникающими ветвями. Хвоинки 15–25 (–30) мм, 1,5–2 мм шириной, четырехгранные, острые, достаточно жесткие (но мягче, чем у ели колючей), прямые или слегка изогнутые, сизо-зеленые, направленные к верхушке побега; хвоя держится 5–10 (–15) лет. Зимостойка и вынослива в отношении неблагоприятных климатических факторов. Неприхотлива к почве, считается медленно растущей. Родиной является Запад Северной Америки, в чистых и смешанных лесах, на высоте 1500–3500 м над уровнем моря.

Ель шероховатая – малоизвестный в нашей стране вид из западных районов Китая, где произрастает в зоне субальпийских лесов, на высотах 2700–3500 м. Дерево до 25–45 м высотой, с конической кроной. Хвоинки 10–15 (–20) мм длиной, 1–1,8 мм шириной, четырехгранные, с 4–8 устьичными линиями на каждой из сторон. Засухоустойчива, хорошо развивается в условиях города. По декоративности не уступает ели колючей и ее формам.

Ель Мейера – дерево до 30 м высотой с ширококонусовидной или конической негустой кроной, близкородственный вид ели шероховатой. От неё отличается несколько менее крупными, более симметричными шишками с закругленными по верхнему краю чешуями, а также туповатыми на верхушке хвоинками (у *P. asperata* – острые) и почками, которые имеют одну окраску с побегами. Распространена в Северном Китае [5].

Количество хлорофиллов *a*, *b* и сумму каротиноидов определяли спектрофотометрическим методом с использованием методических разработок [6]. Образцы хвои второго года вегетации с постоянной навеской 0,2 г отбирали в трехкратной повторности в течение года. Далее в лабораторных условиях получали вытяжку пигментов в ацетоне. Экстракты пигментов фильтровались вакуумным способом. Оптические плотности пигментных вытяжек определяли с помощью однолучевого автоматизированного спектрофотометра СФ-56 (ЛОМО) по центрам поглощения: для хлорофиллов *a* и *b* – 644 и 662 нм, для каротиноидов – 440,5 нм.

Основой расчета концентрации пигментов хлоропластов служили формулы Веттштейна для 100%-го ацетона:

$$C_a = 9,78 \cdot D_{662} - 0,99 \cdot D_{644};$$

$$C_b = 21,42 \cdot D_{644} - 4,65 \cdot D_{662};$$

$$C_{a+b} = 5,13 \cdot D_{662} + 20,43 \cdot D_{644};$$

$$C_{\text{кар}} = 4,69 \cdot D_{440,5} - 0,268 \cdot (C_{a+b}),$$

где *C* – концентрация хлорофиллов *a*, *b* и каротиноидов в мг/л; *D* – оптическая плотность в центрах поглощения пигментов 440,5; 644 и 662 нм.

Содержание пигментов в хвое вычислялось по формуле: $A = (C \cdot V) / (P \cdot 1000)$, где *A* – содержание пигмента в мг на 1 г сырой навески; *C* – концентрация пигмента в мг/л (после расчета по формулам (1), (2), (3), (4)); *V* – объем вытяжки пигмента (мл); *P* – навеска хвои (г).

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание пигментов в течение периода вегетации является довольно динамичным показателем, что отмечалось многими авторами [3].

Результаты проведенных исследований позволили установить, что содержание суммы зеленых и желтых пигментов в хвое интродуцентов подвержено значительным сезонным колебаниям: ель колючая – от 1,24 до 2,20 мг/г сырого веса, ель Энгельмана – от 1,02 до 1,69 мг/г, ель шероховатая – от 0,94 до 1,90 мг/г, ель Мейера – от 0,98 до 2,33 мг/г.

Установлено, что фонд пигментов у ели колючей активно пополнялся в летний период с мая по июнь с максимальными значениями 2,20 мг/г сырого веса и в сентябре – октябре (рис. 1, а). Сравнительный анализ уровня пигментов показал, что по суммарному содержанию ель колючая не только не уступала местной ели корейской, но и опережала накопление пигментов в 1,10 раз.

Близость количественных характеристик и сезонные закономерности накопления пигментов для трех интродуцированных елей хорошо прослеживаются на рис. 1, б, в, г.

Согласно полученным результатам, для ели Энгельмана, ели шероховатой и ели Мейера максимальные значения накопления хлорофиллов и каротиноидов приходятся на осенний период – октябрь – ноябрь, в то время как у дальневосточной ели корейской

наибольшее содержание пластидных пигментов отмечено в январе – феврале.

Разница в суммарном количестве пигментов у интродуцента в сравнении с местным видом определяется защитными функциями пигментов. Как правило, максимальное их содержание наблюдается в наиболее критические погодно-климатические периоды, что подтверждает их защитные функции [4].

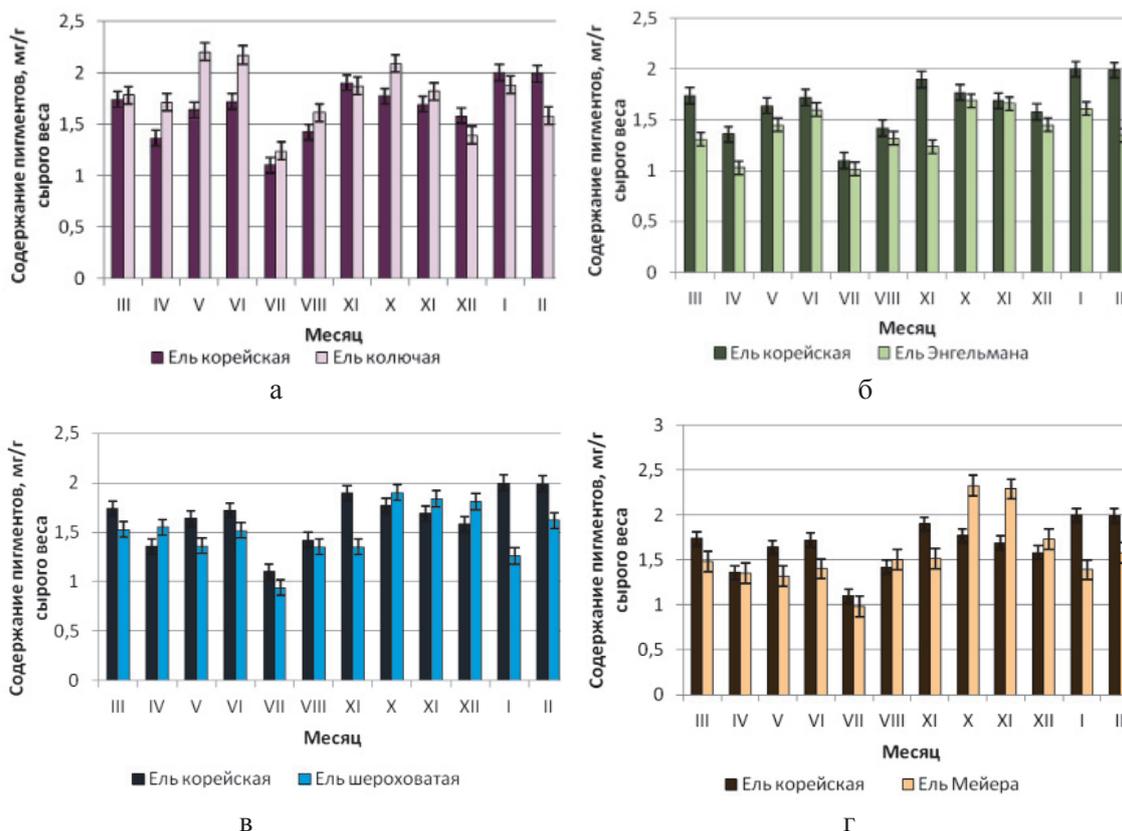


Рис. 1. Сезонная динамика суммарного содержания фотосинтетических пигментов (хлорофиллы а, б и каротиноидов) хвои в паре «местный вид – интродуцент»:
а – ель корейская – ель колючая; б – ель корейская – ель Энгельмана; в – ель корейская – ель шероховатая; г – ель корейская – ель Мейера

Исследование процессов сезонного накопления желтых пигментов – каротиноидов – выявило следующие периоды накопления фонда: для дальневосточного вида они приходятся на осенне-зимний период времени года, с максимумом в феврале – 0,33 мг/г.

Проанализировав содержание каротиноидов у интродуцированных елей установили, что ель колючая активно синтезирует желтые пигменты весной (март – апрель) и в конце осени (октябрь – ноябрь); ель Энгельмана и ель Мейера имеют осенние максимальные значения (0,28 и 0,33 мг/г соответственно), а для ели шероховатой характерно равномерное накопление

пигмента осенью (октябрь – 0,30 мг/г) и в начале зимы (декабрь – 0,29 мг/г). Концентрация каротиноидов в начале лета незначительная у всех видов, минимум ее наблюдается в период цветения обоих видов елей, в конце мая – начале июня (рис. 2).

В отличие от зеленых пигментов количество каротиноидов в осенне-зимний период имеет тенденцию к росту. Высокие показатели значений каротиноидов осенью и зимой обусловлены повышенным уровнем инсоляции, наиболее характерным для климатических условий Приморского края. В этот период желтые пигменты в большей степени выполняют защитную функцию –

сохраняют хлорофиллы от избытка солнечной радиации, в остальное же время они действуют как пигменты, дополнительно поглощающие свет для фотосинтетических процессов.

Среднегодовое количество пластидных пигментов в двухлетней хвое ели корейской, произрастающей в естественных для нее условиях и 4-х интродуцированных в дендрарий видов приведено в таблица.

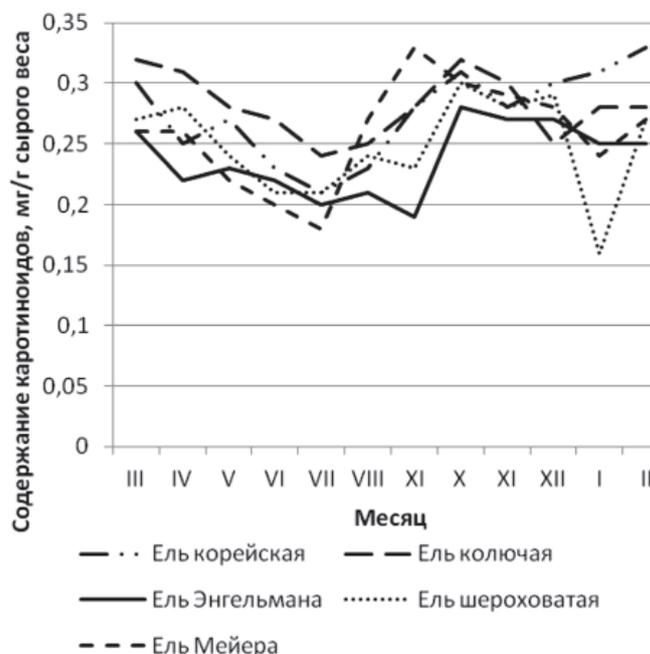


Рис. 2. Сезонная динамика содержания каротиноидов в хвое видов *Picea*

Среднегодовое количество хлорофиллов *a*, *b* и каротиноидов и их соотношение в хвое *Picea*

Название вида	Содержание пигментов, мг/г сырой навески				Отношение	
	A_a	A_b	$A_{кар}$	$A_{a+b+кар}$	a/b	$S_{a+b}/S_{кар}$
Ель корейская	$0,92 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$	$1,65 \pm 0,04$	2,00	5,11
Ель колючая	$0,99 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,01$	$1,78 \pm 0,05$	1,94	5,36
Ель Энгельмана	$0,73 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,05$	$0,24 \pm 0,02$	$1,41 \pm 0,08$	1,85	4,88
Ель шероховатая	$0,83 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,04$	$1,51 \pm 0,11$	1,93	5,04
Ель Мейера	$0,86 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,04$	$0,26 \pm 0,03$	$1,58 \pm 0,07$	1,87	5,08

Согласно полученным данным, инорайонные виды елей по основным показателям пигментного комплекса не только не уступают, но и превосходят местные виды. Так, содержание хлорофиллов и каротиноидов в хвое ели колючей (1,78 мг/г) выше, чем у дальневосточной ели корейской (1,65 мг/г). Общий фонд пигментов у ели Мейера (1,58 мг/г) приближен к сумме зеленых и желтых пигментов у местного вида (1,65 мг/г), что может свидетельствовать об успешной адаптации интродуцентов к условиям дендрария Горнотаежной станции.

Одним из информативных показателей, характеризующих работу фотосинтетического аппарата, является отношение хлорофилла *a* к хлорофиллу *b*. Это отношение

связано с активностью «главного» хлорофилла *a*: чем оно больше, тем интенсивнее фотосинтез. В норме этот показатель должен соответствовать 2,0–3,0. Стабильность в работе фотосинтетического аппарата мы наблюдаем у местного вида (2,00), тенденцию к нормальному функционированию фотосинтетического комплекса отмечена у ели колючей и ели шероховатой.

Отношение суммы хлорофиллов к каротиноидам ($a + b/\text{каротиноиды}$) играет не менее важную роль при характеристике работы фотосинтетического аппарата. Это соотношение в норме стабильно и очень чутко реагирует на изменения различных факторов среды. В целом приведенные данные (таблица) свидетельствуют

о сходстве в характере формирования хлорофиллов и каротиноидов в хвое дальневосточного и интродуцируемого вида.

Выводы

Содержание хлорофиллов *a*, *b* и каротиноидов в хвое интродуцируемых видов подвержено сезонным изменениям, что объясняется их биологическими особенностями.

По уровню активности фотосинтетического аппарата интродуцированные виды располагаются в следующем порядке (по убыванию): ель колючая → ель Мейера → ель шероховатая → ель Энгельмана.

Близость количественных характеристик пигментного комплекса интродуцентов (ель колючая и ель Мейера) и дальневосточного вида (ель корейская) свидетельствует в пользу мнения об адаптационной сбалансированности фотосинтетического аппарата инрайонных видов к световому режиму, климатическим и природным условиям дендрария Горнотаежной станции.

Полученные материалы могут быть использованы для прогнозирования успешности процесса интродукции различных видов *Picea*.

Список литературы

1. Агроклиматический справочник по Приморскому краю; под ред. В.В. Белевич. – Л.: ГИМИЗ, 1960. – 130 с.
2. Базилевская Н.А. Теории и методы интродукции растений – М.: Изд-во Московского ун-та, 1964. – 131 с.
3. Николаевский В.С. Экологическая оценка загрязнения среды и состояния наземных экосистем методами фитоиндикации. – М.: МГУЛ, 1998. – 130 с.
4. Петухова И.П. Эколого-физиологические основы интродукции древесных растений. – М.: Наука, 1981. – С. 76–78.

5. Фирсов Г.А., Орлова Л.В. Хвойные в Санкт-Петербурге. – СПб.: ООО Изд-во «Росток», 2008. – 336 с.

6. Шлык А.А. Определение хлорофиллов и каротиноидов в экстрактах зеленых листьев // Биохимические методы в физиологии растений. – М.: Наука, 1971. – С. 154–170.

References

1. *Agroklimaticeskij spravocnik po Primorskomu kraju* (Agroclimaticale directory of the Primorsky region. ed. V.V. Belevich. GIMIZ, 1960. 130 p.
2. Bazilevskaja N.A. *Teorii i metody introdukcii rastenij* (Theory and methods of plant introduction). Moscow University Press, 1964. 131 p.
3. Nikolaevskiy V.S. *Jekologicheskaj ocenka zagrjaznenija sredy i sostojanija nazemnyh jekosistem metodami fitoindikacii* (Ecological estimation of water pollution and terrestrial ecosystems condition by phytoindication methods). Moscow, MGUL, 1998. 130 p.
4. Petukhova I.P. *Jekologofziologicheskie osnovy introdukciiit revesnyh rastenij* (Ecological and physiological basis of the introduction of woody plants). Moscow: Nauka, 1981, pp. 76–78.
5. Firsov G.A., Orlova L.V. *Hvojnye v Sankt-Peterburge* (Conifers in St. Petersburg) Publishing «Rostok». SPb., 2008. 336 p.
6. Shlyk A.A. *Opredelenie hlorofillov i karotinoidov v jekstraktah zelenyh listev* (Determination of chlorophylls and carotenoids in green leaves extracts). Biochemical methods in plant physiology. Moscow, Nauka, 1971, pp. 154–170.

Рецензенты:

Зориков П.С., д.б.н., профессор, директор Горнотаежной станции им. В.Л. Комарова ДВО РАН, г. Уссурийск;

Гуков Г.В., д.с.-х.н., профессор, академик МАО, заслуженный работник высшей школы, Приморская государственная сельскохозяйственная академия, кафедра лесоводства, г. Уссурийск.

Работа поступила в редакцию 06.11.2013.

УДК 581.9 + 912.43

**ТЕРРИТОРИАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
СООБЩЕСТВ ЧУЖЕРОДНЫХ ВИДОВ РАСТЕНИЙ В СТЕПНОЙ ЗОНЕ
АЛТАЙСКОГО КРАЯ (НА ПРИМЕРЕ РОДА ELAEAGNUS L.)**

¹Шибанова А.А., ²Курепина Н.Ю., ³Плуталова Т.Г., ¹Кирина А.О.

¹ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет», Барнаул,

e-mail: shibanovaaleyna@rambler.ru;

²ФГБУ «Институт водных и экологических проблем СО РАН», Барнаул,

e-mail: nyukurepina@mail.ru

В ходе работы было проведено геоботаническое обследование территории степной зоны Алтайского края на наличие чужеродного вида растений рода *Elaeagnus*, который может быть инвазивным – угрожающим местному биологическому разнообразию. В конце прошлого века упоминания о естественном распространении лоха узколистного (*Elaeagnus angustifolia* L.) в степной зоне были единичны, а на современном этапе он является чужеродным видом, который образует собственные сообщества, имеющие названия лоховники, являясь в них доминантом и содоминантом. В статье выделено и описано пять ассоциаций, где лох узколистный является доминантом. С помощью картографического метода определены территориальные особенности его натурализации, а использование дистанционных методов позволило подтвердить гипотезу естественного распространения лоха вдоль побережья степных озер.

Ключевые слова: чужеродные виды растений, род *Elaeagnus* L., степная зона Алтайского края, картографический метод, дистанционное зондирование Земли

**TERRITORIAL FEATURES OF NEW ALIEN PLANT COMMUNITIES'
DISTRIBUTION IN STEPPE ZONE OF ALTAI REGION
(EXAMPLE GENUS ELAEAGNUS L.)**

¹Shibanova A.A., ²Kurepina N.Y., ³Plutalova T.G., ¹Kirina A.O.

¹Altai State University, Barnaul, e-mail: shibanovaaleyna@rambler.ru;

²Institute for water and environmental problems SB RAS, Barnaul, e-mail: nyukurepina@mail.ru

The article gives information about new for Altai region alien plant community of Russian olive tree that spread really fast in last twenty years in steppe conditions. This species can be invasive – dangerous for local biodiversity that's why it is needed to be examined. Five plant associations where *Elaeagnus angustifolia* L. is dominated are described in the article. We investigated phytocenotic features: morphology, floristic biodiversity, projective cover for each community. Territorial features of its naturalization were shown assisted by cartographic method. Using of Earth's remote sensing (ERS) helped to confirm the hypothesis of natural distribution of Russian olive tree along the steppe lakes coasts.

Keywords: alien plant species, *Elaeagnus angustifolia* L., Russian olive tree, steppe zone of Altai region, cartographic method, Earth's remote sensing (ERS)

В последние десятилетия все чаще наблюдается активное расселение в местной флоре чужеродных видов растений (ЧВР). Их распространение может быть намеренным или случайным, т.к. они обладают способностью вторгаться на территории, где ранее отсутствовали, самостоятельно закрепляться, конкурировать с местными видами и занимать новые экологические ниши. Массовое расселение ЧВР оказывает как положительное, так и негативное воздействие на биоразнообразие природных систем. Если чужеродный вид является агентом перемен и угрожает местному биологическому разнообразию, вызывая серьезные, необратимые процессы в окружающей среде и экономике стран, то он называется чужеродным инвазивным видом (ЧИВ) [4]. Изучение процесса и результатов натурализации чужеродных, а главное инвазивных видов растений является актуальной задачей современности.

Одним из ЧВР, активно распространяющихся в засушливых зонах всего мира, является лох – род *Elaeagnus* L. Семейство лоховые (*Elaeagnaceae*) включает три рода: лох (*Elaeagnus* L.), облепиха (*Hippophae* L.) и шефердия (*Shepherdia* Nutt) [2]. Для всех видов характерно наличие корневых клубеньков с азотфиксирующими бактериями, благодаря чему они могут произрастать на очень бедных почвах. На территории России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР) произрастает девять видов рода *Elaeagnus*, три из них культивируемые и шесть дикорастущие, распространенные преимущественно в Средней Азии [8].

Целью исследования стало изучение территориальных особенностей сообществ чужеродного вида лоха узколистного (*Elaeagnus angustifolia* L.) в степных условиях Алтайского края в связи с его активной натурализацией в последние десятилетия. В конце прошлого века упоминания

о естественном распространении *E. angustifolia* в степной зоне Алтайского края были единичны, а на современном этапе он является ЧВР, который образует собственные сообщества, являясь в них доминантом и содоминантом, вызывая тем самым научный и практический интерес [6].

Материалы и методы исследования

В задачи исследования входило обнаружение видов рода *Elaeagnus* в степных зонах Алтайского края. Для этого были применены геоботанические методы – полевые и камеральные.

Изучение современного состояния и особенностей естественных растительных сообществ с участием рода *Elaeagnus* проводилось в летний полевой сезон 2012–2013 гг., маршрут экспедиционных работ охватывал степную зону левобережья Оби. В ходе работы были сделаны геоботанические описания растительных сообществ по общепринятым методикам, обработанные по доминантно-детерминатной системе, содержащие следующие фитоценотические данные: морфометрические показатели доминантных видов, флористическое разнообразие сообществ, общее проективное покрытие, травяной ярус.

Камеральная обработка экспедиционных материалов и анализ полученных результатов была сопряжена с применением картографического и дистанционного методов. Картографический метод позволил выполнить пространственную привязку отдельных находок и целых сообществ лоховника, наглядно их отобразить и определить ландшафтные особенности мест произрастания. Привлечение данных дистанционного зондирования Земли (ДЗЗ) способствовало идентификации находок лоховника, обнаруженных в результате экспедиционных исследований и установлению его локализации на необследованных территориях степной зоны края.

Результаты исследования и их обсуждение

История распространения лоха берет начало с прошлого столетия, когда в разных странах мира началось активное использование этого растения как засухо- и солеустойчивой культуры в лесомелиорации и озеленении [7]. Так, в работах американских ученых [11] в степных штатах США встречается описание лесопосадок 30-х годов XX в., состоящих из ЧВР рода *Elaeagnus*, предназначенных для предотвращения пыльных бурь, участвовавших вследствие широкомасштабной распашки земель. Затем лох самостоятельно расселился на песчаных субстратах по берегам рек и каналов и вытеснил местные растения, образуя тем самым одновидовые заросли. Такая ситуация сложилась в пойме р. Молочной (Северная Монтана, на границе Канады и США) [9,10].

В настоящее время ЧВР *E. angustifolia* натурализуется и создает естественные сообщества и в Алтайском крае, прежде всего в степной зоне. История его появления

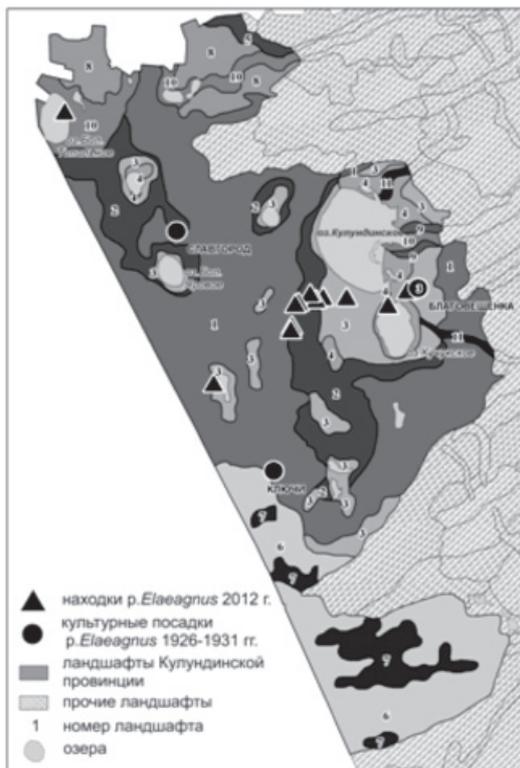
начинается с 20-х гг. прошлого века, когда степные территории были охвачены сильнейшей засухой. С 1926 г. были организованы работы по созданию защитных лесных насаждений с закладкой специализированных агролесомелиоративных питомников в г. Славгороде, а в 1931 г. – в селах Ключи и Благовещенка [5]. В питомниках размножали небольшой ассортимент деревьев и кустарников, включающий также лох узколистный, рекомендуемый для посадок на крайне сухие подсолонные почвы. Первоначально семена заказывали в Средней Азии или в Южном Казахстане, и из них вырастали недолговечные деревья с низкой зимостойкостью. Тем не менее, как неприхотливая и быстрорастущая порода, *E. angustifolia* стал быстро распространяться в степной зоне края. Через 10–20 лет проявились его высоко адаптивные свойства, он оказался наиболее устойчивым к самым сухим почвенным условиям и засоленным местам по сравнению с основными лесозащитными породами – березой и тополем, и сопутствующими – ясенем зеленым, кленом ясенелистным, вязом. К настоящему времени в Западной Кулунде (Кулундинская провинция степной зональной области) в полном объеме сохранились только государственные лесозащитные полосы Рубцовск – Славгород и Алейск – Веселовка, состоящие из лоха узколистного в сочетании с вязом мелколистным и кленом татарским [2, 3].

В ходе нашего исследования большинство находок видов рода *Elaeagnus* было выявлено в пределах Кулундинской провинции степной зоны Алтайского края (рис. 1). В административном отношении это Кулундинский, Табунский и Благовещенский муниципальные образования. Данная провинция располагается в пределах Кулундинской тектонической впадины, поверхность которой сложена глинисто-песчаными флювиогляциальными, аллювиальными и озерными четвертичными отложениями. Отметки высот не превышают 200 м. Климат континентальный с количеством осадков 250–300 мм в год, две третьих которых приходится на теплый сезон. На данной территории преобладают темно-каштановые почвы, обычно легкого механического состава с наличием крупных массивов солонцов и солонцеватых черноземов.

В результате экспедиционного обследования степной зоны Алтайского края в окрестностях с. Лебедино на берегу оз. Шошкалы были обнаружены сообщества *E. angustifolia*, общей площадью около 1,4 км². Ассоциации лоховников осоково-одуванчиковых и сведово-одуванчиковых

занимают западный берег озера. Местообитание приурочено к ландшафтам склонов озерных котловин пологих, местами слабо выраженных на каштановых почвах. Сообщества представляют собой одновидовые заросли *E. angustifolia* с сомкнутостью крон до 85%. Травяной покров одноярусный, развит слабо, проективное

покрытие менее 20%, преобладают следующие солеустойчивые виды: *Suaeda prostrata* Pall., *Juncus gerardii* Loisel., *Plantago salsa* Pall. Для сообществ характерна пастбищная дигрессия, что обуславливает наличие обильно произрастающих *Taraxacum officinale* L., *Cirsium esculentum* (Sievers) C.A. Mey.



**Легенда к ландшафтной карте (фрагмент).
Степная зональная область
Кулундинская провинция**

1. Озерно-аллювиальные равнины плоские и слабоволнистые с типчаково-ковыльными сухими и разнотравно-типчаково-ковыльными засушливыми степями на темнокаштановых и каштановых почвах, черноземах южных, солонцеватых и солонцах степных.

2. Склоны озерных котловин пологие, местами слабо выраженные, с полынно-типчаковыми сухими степями на каштановых почвах.

3. Высокие древние озерные террасы волнистые и плоские с типчаково-ковыльными сухими, разнотравно-типчаково-злаковыми засушливыми степями, солонцово-солончаковой растительностью на черноземах южных, лугово-каштановых, лугово-болотных солончаковатых почвах и каштаново-луговых солонцах.

4. Низкие озерные террасы плоские и плоско-западинные с солонцово-солончаковыми лугами в комплексе со злаково-разнотравными болотно-солончаковыми лугами на лугово-черноземных солончаковатых, лугово-болотных солончаковато-солонцеватых почвах.

5. Склоны ложбин древнего стока пологие, слабоборасчлененные с богато-разнотравно-ковыльными и разнотравно-типчаково-ковыльными степями на черноземах южных, нередко солонцеватых.

6. Дельты ложбин древнего стока всхолмленные и бугристо-грядовые с остепненными сосно-

выми борями на дерново-слабоподзолистых почвах и плоские с полынно-типчаково-ковыльными сухими степями на темно-каштановых и каштановых почвах.

7. Понижения сильно заозеренные с галофитными разнотравно-злаковыми, часто закустаренными остепненными лугами на солонцах и солончаках луговых и луговых солончаковатых почвах.

8. Плоская озерно-займищная дельтовая равнина с разнотравно-ковыльными степями в комплексе с полынно-типчаковыми сообществами на черноземах южных и солонцеватых с тростниковыми займищами на солодах луговых, болотно-торфянисто-глеевых почвах и солончаках болотных.

9. Надпойменные террасы малых рек с разнотравно-злаковой луговой растительностью на черноземно-луговых почвах.

10. Поймы средних и малых рек с озерами, протоками, старицами, болотами с тростниковыми, осоковыми, вейниковыми сообществами, закустаренными галофитно-злаковыми остепненными лугами на лугово-болотных и торфянисто-болотных аллювиальных, лугово-аллювиальных солончаковатых почвах, солончаках луговых и солонцах.

11. Пологосклонные долины и балки с широкими днищами, мелкими постоянными и временными водотоками, с солонцово-солончаковыми лугами на каштановых и лугово-каштановых почвах.

Рис. 1. Культурные посадки и находки р. Elaeagnus в степной зоне Алтайского края на ландшафтной основе (Ландшафтная карта Алтайского края, 1994-96 гг., не издана, фонд ИВЭП СО РАН)

По берегу оз. Шекулдук (с. Новопетровка) были созданы лесопосадки из вяза мелколистного и лоха узколистного. В настоящий момент натурализация *E. angustifolia* привела к образованию естественных сообществ, которые формируют вокруг

озера моновидовые кустарниковые заросли – полынно-типчаковые и подорожничково-типчаковые ассоциации лоховников, произрастающие на высоких древних озерных террасах волнистых и плоских на лугово-болотных солончаковых почвах

и каштаново-луговых солонцах. Их площадь составляет 4,5 км². В сообществах отмечается отсутствие у *E. angustifolia* вымерзших ветвей, сомкнутость полога достигает до 50%, жизненная форма дерева высотой до 4,5 и многостольность указывают на благоприятные условия для его роста и развития. Для травяного яруса характерна пастбищная дигрессия. Проективное покрытие травостоя составляет 35–40%. Травостой 2-ярусный: 1-й ярус 25–30 см высотой представлен: *Festuca valesiaca* Schleich. ex Gaudin, *Elytrigia repens* (L.) Nevski, *Poa angustifolia* L., *Achillea nobilis* L. Второй ярус 5–10 см образован *Artemisia frigida* Willd., *Astragalus testiculatus* Pall, *Carex praecox* Schreb., *Thymus marschallianus* Willd. и другими мелкими растениями. Над общим травостоем возвышаются кочки *Leymus ramosus* (Trin.) Tzvel. – 90 см, так как его листья жесткие и не уничтожаются скотом.

Несколько местообитаний лоха выделено в пределах низких озерных террас плоских и плоско-западных на солонцово-солончаковых лугах, например, ассоциация ветвиново-ситниковый лоховник по берегу оз. Кучукское (с. Степное Озеро), площадь которого 0,5 км². *E. angustifolia* произрас-

тает в ассоциации довольно обильно, но не смыкается кронами и не создает густого кустарникового яруса. Присутствует разновозрастная подрост. Всего в травостое отмечено 20 видов высших сосудистых растений, относящихся к 20 родам и 13 семействам. Травостой двухъярусный: 1-й ярус 70 см, образован генеративными частями *Calamagrostis* sp. Второй ярус 20–25 см высотой представлен солеустойчивыми видами *Juncus salsuginosus* Turcz., *Lotus sergievskiae* R. Kam. et Kovalevsk, *Plantago salsa*.

Благодаря характерным внешним признакам (жизненная форма представлена высоким кустарником или деревом, шарообразная крона, серебристая листовая пластина) лоховники визуально легко различимы среди прочей степной растительности. Использование космических снимков со спутника серии SPOT-4 с пространственным разрешением 20 м (от 01.09.2010 г.) позволило идентифицировать растительные сообщества с доминированием видов рода *Elaeagnus* (рис. 2 а-в). Кроме того, дешифрирование данных ДЗЗ подтвердило гипотезу естественного распространения лоховников вдоль побережья озер и доминирующего положения в защитных лесополосах.

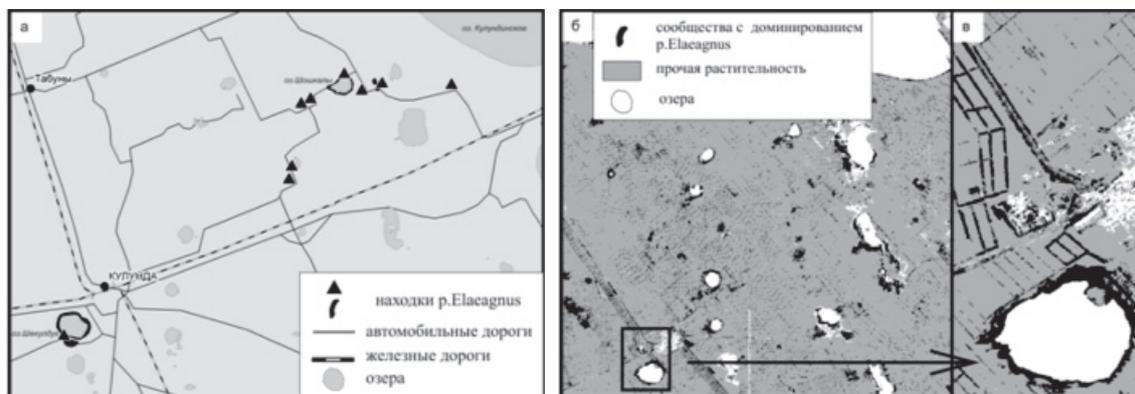


Рис. 2. Находки *p. Elaeagnus* в степной зоне Алтайского края по результатам экспедиционных исследований:

а – на топографической карте (масштаб основы 1:200 000); б – на космоснимке SPOT-4; в – увеличенный фрагмент (оз. Шекулдук)

Выводы

В степной зоне Алтайского края в ходе геоботанических исследований естественных растительных сообществ с участием *Elaeagnus angustifolia* было выявлено, что он является доминантом в 90% случаев их обнаружения. На исследуемой территории лох является лишь чужеродным, а не инвазивным, и в настоящее время не угрожает местному биоразнообразию. Установлены территориальные особенности его натурализации и подтверждена гипотеза естест-

венного распространения вдоль побережья степных озер. Необходимо дальнейшее изучение процесса натурализации лоха в естественную растительность Алтайского края с целью мониторинга и прогнозирования последствий его распространения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований «Сообщества лоховников (*p. Elaeagnus*) как новый элемент растительного покрова Кулундинской степи», проект № 12-04-31161.

Список литературы

1. Вехов В.Н., Губанов И.А., Лебедева Г.Ф. Культурные растения СССР. – М.: Мысль, 1978. – 315 с.

2. Кукис С.И. Защитное лесоразведение в Алтайском крае // Краеведческие записки. – Барнаул: Алт. книжн. изд-во, 1959. – Вып. 2. – С. 96–144.

3. Лучник З.И. Интродукция деревьев и кустарников в Алтайском крае. – М.: Колос, 1970. – С. 438–441.

4. Пан-европейская стратегия по биологическому и ландшафтному разнообразию // Биоразнообразие в Европе: Вторая межправительственная конференция, 28 января 2002. – STRA-CO. – 42 с.

5. Парамонов Е.Г., Менжулин И.Д., Ишутин Я.Н. Лесное хозяйство Алтая (посвящается лесоводам края). – Барнаул, 1997. – 372 с.

6. Силантьева М.М. Конспект флоры Алтайского края. – Барнаул: Изд-во Алтайского ун-та, 2006. – 329 с.

7. Филимонова В.Д. Влияние низких температур на зимовку древесных и кустарниковых видов растений в Западном Казахском лесничестве // Материалы конференции к 40-летию Юбилею Великой Октябрьской революции, 1957. – С. 82–98.

8. Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств (в пределах бывшего СССР). – СПб., 1995. – 992 с.

9. Lesica P., Miles S. Beavers indirectly enhance the growth of Russian olive and tamarisk along eastern Montana Rivers // *Western North American Naturalist*. – 2004. – Vol. 64(1). – P. 93–100.

10. Pearce C.M., Smith D.G. Plains cottonwoods last stand: can it survive invasion of Russian olive onto the Milk River, Montana floodplain? // *Environ Manage.* – 2000. – Vol. 28(5). – P. 623–637.

11. Stannard M., Ogle D., Holzworth L., Scianna J., Sunleaf E. History, biology, ecology, suppression and revegetation of Russian-olive sites (*Elaeagnus angustifolia* L.) // *Technical Notes. Plant Materials*. – 2002. – № 47. – P. 14.

References

1. Vekhov V.N., Gubanov I.A., Lebedeva G.F. Cultural plants of USSR. M.: Mysl, 1978. p. 315.

2. Kukis S.I. Safeguarding foresting in Altai region // *Kraevedcheskie zapiski*. Barnaul: Alt. knizhn. izd-vo, 1959. Vol. 2. pp. 96–144.

3. Luchnik Z.I. Introduction of trees and bushes in Altai region. M.: Kolos, 1970. pp. 438–441.

4. Pan-European strategy on landscape and biodiversity // 2nd Intergovernmental Conference «Biodiversity in Europe», January, 28, 2002. STRA-CO. pp. 42.

5. Paramonov E.G., Menzhulin I.D., Ishutin Ya.N. Forestry of Altai (devoted to the foresters of the region). Barnaul, 1997. pp. 372.

6. Silanteva M.M. Conspectus of Altai region flora. Barnaul: Alai State University, 2006. pp. 329.

7. Filimonova V.D. Influence of the low temperatures on wintering of trees and bushes in West Kazakhstan forestry // Materials of the conference devoted to the 40-th Anniversary of The Great October revolution, 1957. pp. 82–98.

8. Cherepanov S.K. Vascular plants of Russia and bordering countries (in the borders of USSR). Sent Petersburg, 1995. pp. 992.

9. Lesica P., Miles S. Beavers indirectly enhance the growth of Russian olive and tamarisk along eastern Montana Rivers // *Western North American Naturalist*. 2004. Vol. 64(1). pp. 93–100.

10. Pearce C. M., Smith D.G. Plains cottonwoods last stand: can it survive invasion of Russian olive onto the Milk River, Montana floodplain? // *Environ Manage.* 2000. Vol. 28(5). pp. 623–637.

11. Stannard M., Ogle D., Holzworth L., Scianna J., Sunleaf E. History, biology, ecology, suppression and revegetation of Russian-olive sites (*Elaeagnus angustifolia* L.) // *Technical Notes. Plant Materials*. 2002. no. 47. pp. 14.

Рецензенты:

Кирста Ю.Б., д.б.н., профессор, г.н.с. Института водных и экологических проблем Сибирского отделения Российской академии наук (ИВЭП СО РАН), г. Барнаул;
 Суторихин И.А., д.ф.-м.н., профессор, г.н.с. Института водных и экологических проблем Сибирского отделения Российской академии наук (ИВЭП СО РАН), г. Барнаул.
 Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

ВЛИЯНИЕ БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА HSP70 НА МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОГО ОТВЕТА ФАГОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОВ

¹Юринская М.М., ¹Антонова О.Ю., ²Евгеньев М.Б., ¹Винокуров М.Г.

¹*Институт биофизики клетки РАН, Пушchino;*

²*Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН,
Москва, e-mail: mgvinokurov@rambler.ru*

Липополисахариды (LPS) играют важную роль в патогенезе грамотрицательного сепсиса и других заболеваний. В этих патологиях важное место принадлежит клеткам врожденного иммунитета, в том числе и фагоцитам крови. Взаимодействие LPS с TLR4 фагоцитов приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей клеток-мишеней LPS и последующему клеточному ответу, который характеризуется увеличением продукции активных форм кислорода (АФК), синтезом провоспалительных цитокинов. При сепсисе и других воспалительных заболеваниях происходит увеличение синтеза и секреции белков теплового шока (HSP70). Целью работы было исследовать действие экзогенного HSP70 на внутриклеточные сигнальные пути, участвующие в генерации АФК при действии LPS. В работе показано, что фосфолипаза С (PLC), фосфатидилинозитол 3 киназа (PI3K), экстраклеточная сигнал-регулируемая киназа (ERK), p38 MAPK участвуют в механизме воздействия HSP70 на нейтрофилы и моноциты человека.

Ключевые слова: липополисахарид, экзогенный рекомбинантный белок теплового шока HSP70, фагоциты крови, активные формы кислорода

THE EFFECT OF HEAT SHOCK PROTEIN HSP70 ON THE MECHANISMS OF CELLULAR RESPONSES OF BLOODPHAGOCYTES AT THE ACTION OF LIPOPOLYSACCHARIDES

¹Yurinskaya M.M., ¹Antonova O.Y., ²Evgenev M.B., ¹Vinokurov M.G.

¹*Institute of Cell Biophysics of RAS, Pushchino;*

²*Engelhardt Institute of Molecular Biology of RAS, Moscow, e-mail: mgvinokurov@rambler.ru*

Lipopolysaccharides (LPS) play an important role in the pathogenesis of gram-negative sepsis and other diseases. The cells of innate immune, including blood phagocytes, play an important role in these pathologies. Interaction of LPS and TLR4 of phagocytes leads to activation of intracellular signaling pathways of the cell-target of LPS and the subsequent cellular response, which is characterized increasing production of reactive oxygen species (ROS) and the synthesis of proinflammatory cytokines. Synthesis and secretion of heat shock protein (HSP70) are increased at the sepsis and other inflammatory diseases. The goal of this study was to investigate the effect of exogenous HSP70 on intracellular signaling pathways involved in the generation of ROS at the action of LPS. It is shown that phospholipase C (PLC), phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K), extracellular signal – regulated kinase (ERK), p38 MAPK are involved in the mechanism of the HSP70 action on human neutrophils and monocytes.

Keywords: lipopolysaccharide, exogenous recombinant heat shock protein HSP70, blood phagocytes, reactive oxygen species

Эндотоксины (липополисахариды (LPS)) играют важную роль в грамотрицательном сепсисе и других заболеваниях [8]. Поступая в кровь, LPS взаимодействуют с клетками-мишенями, что приводит к образованию рецепторного комплекса в мембране клеток [10]. Далее сигнал от этого комплекса передается через сигнальные пути к факторам транскрипции клеток. После этого развивается клеточный ответ, который характеризуется увеличением генерации активных форм кислорода (АФК), факторов адгезии, синтезом провоспалительных цитокинов [2]. При сепсисе и других воспалительных заболеваниях происходит увеличение синтеза и секреции белков теплового шока, в том числе белка теплового шока с молекулярной массой 70 кДа (HSP70), увеличивается их концентрация в крови [9]. HSP70 играет важную роль в механизме защиты организма от тепло-

вого и других видов стресса. Ранее нами было показано, что внеклеточный HSP70 подавляет LPS-индуцируемую активацию нейтрофилов [1]. В данной работе исследовано действие HSP70 на внутриклеточные сигнальные пути, участвующие в генерации АФК фагоцитами крови (нейтрофилами и моноцитами), при действии LPS.

Материалы и методы исследования

Нейтрофилы выделяли из периферической крови здоровых доноров-добровольцев методом дифференциального центрифугирования на 2-слойном градиенте фиколла-верографина (1,119 и 1,077 г/мл) [1]. Моноциты выделяли центрифугированием мононуклеарной фракции на градиенте перколл плотностью 1,064 г/мл [12]. Генерацию АФК определяли методом хемилюминесценции (ХЛ) с использованием люминола по [1]. HSP70 получали, как описано в [11]. Для исследования роли сигнальных путей в механизме действия HSP70 на клетки были использованы: SB203580 (ингибитор p38 MAPK), PD98059

(ингибитор ERK1), U0126 (ингибитор ERK1/2), вортманнин (ингибитор PI3K), LY294002 (ингибитор PI3K), U73122 (ингибитор PLC), SP600125 (ингибитор JNK), Bay 11-7082 (ингибитор NF-κB). Ингибиторы инкубировали с клетками в течение 30 мин, затем добавляли HSP70. Через 10 минут после добавления 1 мкг/мл HSP70 к клеткам добавляли 20 нг/мл LPS и праймировали клетки в течение 20 мин. В качестве вторичного стимула использовали 1 мкМ *formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine* (fMLP). В работе использовали реактивы фирмы Sigma-Aldrich (США). Результаты экспериментов приведены в виде значений в процентах от контроля ± стандартная ошибка среднего. Для сравнения активирующего и ингибирующего воздействия HSP70, LPS в таблицах приведены экспериментальные результаты за вычетом контроля (100%).

Результаты исследования и их обсуждение

Одним из ранних событий ответа фагоцитов на действие эндотоксинов является продукция АФК этими клетками. НАДФН-оксидаза играет важную роль в патогенезе сепсиса [5]. Ранее нами было показано, что внеклеточный HSP70 значительно снижает LPS-индуцированную генерацию АФК этими клетками, т.е. защищает фагоциты от действия эндотоксинов [1]. Известно, что сборка и активация НАДФН-оксидазы напрямую зависят от активации фосфолипазы С (PLC) и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)[4].

Мы исследовали участие фосфолипазы С в продукции АФК нейтрофилами и моноцитами с использованием ингибитора PLC-U73122. Полученные нами данные показали, что PLC участвует в генерации АФК нейтрофилами при действии LPS, поскольку U73122 в концентрации 1 мкг/мл на 54,6% снижает генерацию АФК контрольных клеток (табл. 1) и на

196,2% LPS-праймированных нейтрофилов (табл. 1). В моноцитах U73122 на 13% увеличивает генерацию АФК контрольных клеток, но на 65% уменьшает индуцируемый LPS респираторный взрыв этих клеток (табл. 2). HSP70 отменял вызванное действием U73122 ингибирование продукции АФК нейтрофилами и моноцитами. В работе [3] было показано, что ингибирование фосфолипазы С под действием U73122 заканчивалось быстрым, в течение 10 минут, уменьшением содержания внутриклеточного HSP70. Исходя из наших данных и результатов [3], можно предположить, что U73122 ингибирует PLC, приводя к снижению содержания внутриклеточного и повышению внеклеточного HSP70, а истощение внутриклеточного белка, в свою очередь, приводит к повышению активации НАДФН-оксидазы с участием PLC в процессе продукции АФК.

Инкубирование нейтрофилов и моноцитов с 50 нМ вортманнина – ингибитора PI3K – примерно на 50% снижает генерацию АФК как контрольными, так и LPS-праймированными клетками (табл. 1 и 2). Это может указывать на то, что LPS для индукции АФК использует не только PI3K-зависимую передачу сигнала, но и другие сигнальные молекулы для активации НАДФН-оксидазы. В присутствии HSP70 вортманнин лишь незначительно ингибировал продукцию АФК нейтрофилами и моноцитами (табл. 1 и 2). Вортманнин незначительно ингибировал генерацию АФК нейтрофилами и не влиял на уровень ХЛ моноцитов в случае предварительного инкубирования клеток с HSP70 перед последующим добавлением LPS.

Таблица 1

Влияние ингибиторов сигнальных путей на генерацию АФК нейтрофилами

Ингибитор	Контроль	HSP70	LPS	HSP70 + LPS
—	0,00 ± 1,2	-13,90 ± 5,90	133,00 ± 11,86	20,10 ± 0,90
PD98059	-6,00 ± 2,29	11,10 ± 5,10	72,50 ± 11,30	46,90 ± 3,26
SB203580	-17,80 ± 2,27	-18,40 ± 5,43	-29,00 ± 2,86	-8,20 ± 2,30
Вортманнин	-52,20 ± 1,19	-19,58 ± 2,00	24,40 ± 11,87	37,30 ± 1,33
LY294002	-60,60 ± 3,70	-76,00 ± 0,44	-28,10 ± 5,20	-42,90 ± 4,87
U0126	-31,60 ± 6,99	-18,10 ± 3,25	-36,84 ± 7,01	-58,30 ± 2,19
U73122	-54,60 ± 5,60	0,39 ± 0,38	-63,20 ± 7,80	-12,40 ± 5,43
SP600125	-82,50 ± 5,10	-86,00 ± 0,54	-77,00 ± 0,96	-85,40 ± 0,73
Bay 11-7082	-56,94 ± 6,80	-43,10 ± 10,34	-50,70 ± 7,45	-63,20 ± 3,88

Другим ингибитором PI3K является LY294002, который в отличие от вортманнина ингибирует еще и протеинкиназу В (PKB) [7]. В наших экспериментах

LY294002 в концентрации 2 мкМ снижал активированное LPS увеличение хемилуминесценции клеток, а также генерацию АФК в присутствии HSP70 (табл. 1 и 2).

Таблица 2

Влияние ингибиторов сигнальных путей на генерацию АФК моноцитами

Ингибитор	Контроль	HSP70	LPS	HSP70 + LPS
—	0,00 ± 1,80	-5,31 ± 5,27	114,60 ± 13,60	23,40 ± 1,20
PD98059	-5,00 ± 6,32	-10,00 ± 4,18	34,60 ± 9,60	3,96 ± 6,73
SB203580	-46,00 ± 6,66	-44,00 ± 8,40	-29,70 ± 11,07	-26,80 ± 2,98
Вортманнин	-45,20 ± 8,00	-17,17 ± 6,90	30,82 ± 10,95	26,78 ± 8,66
LY294002	-27,00 ± 3,70	-51,45 ± 6,34	2,40 ± 8,40	-22,40 ± 4,66
U0126	-47,81 ± 1,65	-38,40 ± 4,50	34,40 ± 9,50	-43,00 ± 2,20
U73122	13,70 ± 3,50	-7,20 ± 2,11	38,52 ± 7,84	-34,30 ± 5,50
SP600125	-64,80 ± 1,72	-71,40 ± 0,34	-57,60 ± 1,40	-77,40 ± 1,20
Bay 11-7082	126,80 ± 18,29	140,68 ± 18,00	252,06 ± 17,90	110,48 ± 16,24

Эффект защиты нейтрофилов и моноцитов белком HSP70 от действия LPS сохранялся в присутствии LY294002, однако значения ХЛ были значительно меньше, в чем в клетках без этого ингибитора (табл. 1 и 2). Наблюдаемая разница в ингибировании исследованных процессов при действии вортманнина и LY294002, возможно, связана с селективностью данных соединений и с разным механизмом их действия [7], т.к. LY294002 сильнее, чем вортманнин инактивирует передачу сигнала с PI3K на протеинкиназу В (PKB) [6]. Наши результаты указывают на то, что PI3K, по-видимому, участвует во внутриклеточных событиях, запускаемых взаимодействием нейтрофилов с экзогенным HSP70.

Под действием fMLP происходит фосфорилирование всех трех митоген-активируемых протеинкиназ (MAP киназ): экстраклеточных сигнал-регулируемых киназ 1 и 2 (ERK1/2), p38 киназы и c-JunN-терминальной киназы (JNK/SAPK). Как видно из результатов, представленных в табл. 1, под действием 25 мк МУ0126-ингибитора ERK1/2 происходило ингибирование продукции АФК нейтрофилами, в отличие от PD98059 (1 мкМ) – ингибитора ERK1, который не оказывал влияния на генерацию АФК. Кроме того, U0126 не влиял на генерацию АФК нейтрофилами проинкубированными с HSP70. А при обработке нейтрофилов ингибитором PD98059 в присутствии HSP70 значение ХЛ увеличивалось на 25,3%. Данные результаты указывают на то, что ERK1/2 не участвуют в fMLP-стимулируемом образовании АФК, также как и в продукции АФК при взаимодействии нейтрофилов с HSP70. При этом наблюдается сильное ингибирование продукции АФК LPS-активированных нейтрофилов ингибитором U0126 (табл. 1), что

подчеркивает независимую от стимуляции fMLP роль ERK1/2 в TLR4-зависимой активации NADPH-оксидазы под действием LPS. В данном исследовании мы показали, что различные ингибиторы ERK по-разному действуют на генерацию АФК клетками в присутствии HSP70. Ингибитор ERK1/2 – U0126 – снижает значения ХЛ при предварительной обработке нейтрофилов с HSP70 и последующим добавлением LPS ниже уровня ХЛ клеток, обработанных только U0126. При этом ингибитор ERK1-PD98059 не снижает продукцию АФК в условиях предварительного инкубирования клеток с HSP70 до добавления LPS. Это может говорить о том, что защитный эффект HSP70 от действия LPS реализуется с участием ERK2.

В случае моноцитов U0126 в 2 раза снижал fMLP – стимулируемую генерацию АФК этими клетками, однако ингибитор ERK1 – PD98059 не влиял на продукцию АФК контрольными моноцитами, что может быть связано с тем, что в активации NADPH-оксидазы при стимуляции fMLP моноцитов ERK2 задействована в большей степени. U0126 и PD98059 в равной степени снижали LPS-индуцируемое образование АФК моноцитами. Возможно, что при действии LPS на моноциты в числе прочих сигнальных молекул активируется ERK1/2, что запускает сборку субъединиц NADPH-оксидазы.

Инкубирование моноцитов с PD98059 (табл. 2) практически не влияло на продукцию АФК в присутствии HSP70. Также данный ингибитор снижал интенсивность ХЛ предварительно обработанных с HSP70 моноцитов практически до значений, соответствующих значениям клеток, обработанных только с ингибитором. Однако U0126 снижал генерацию АФК моноцитами,

инкубированными с HSP70 и ХЛ моноцитов, предварительно обработанных HSP70 до добавления LPS, до значений, близких к значениям ХЛ клеток, обработанных только ингибитором. Можно сделать предположение, что ERK2 вовлечена в реализацию защитного эффекта экзогенного HSP70 от действия LPS. Кроме того, в работе [6] было показано, что экзогенный HSP70 при связывании с TLR4 активирует ERK, которые, в свою очередь, ингибируют синтез внутриклеточного HSP70.

Ингибирование с-JunN-терминальной киназы JNK ингибитором SP600125 в концентрации 20 мкМ снижает ХЛ контрольных и инкубированных с LPS нейтрофилов и моноцитов (табл. 1 и 2). Кроме того, наблюдается сильное ингибирование респираторного взрыва у клеток, проинкубированных с HSP70 и у клеток, предварительно обработанных с HSP70 перед последующим добавлением LPS. Данные результаты показывают, что экзогенный HSP70 при генерации АФК фагоцитами действует на клетки с участием JNK.

Инкубирование с 0,5 мкМ SB203580 – ингибитором p38MAPK – не влияло на ХЛ контрольных нейтрофилов (табл. 1), но снижало величину ХЛ контрольных моноцитов почти в 2 раза (табл. 2). При этом ингибитор p38MAPK снижал LPS-индуцированное увеличение ХЛ до уровня ХЛ клеток в присутствии этого блокатора, подтверждая важную роль p38MAPK в образовании АФК нейтрофилами и моноцитами под действием LPS. Также SB203580 снижал значения ХЛ нейтрофилов, предварительно инкубированных с HSP70 до обработки с LPS. Однако он не снижал образование АФК нейтрофилами, проинкубированными с HSP70, что может указывать на то, что p38MAPK не принимает участия в активации NADPH-оксидазы при стимуляции fMLP и генерации АФК в присутствии HSP70. Однако можно предположить, что p38MAPK участвует в защитном действии экзогенного HSP70 при активации клеток LPS.

Ингибитор NF-κB -Bay 11-7082 в концентрации 2 мкМ вызывает снижение продукции АФК нейтрофилами (табл. 1). Кроме того, Bay 11-7082 значительно снижает LPS-индуцируемую генерацию АФК, полностью ингибируя LPS-индуцируемую передачу сигнала. Bay 11-7082 значительно снижает величину ХЛ нейтрофилов, инкубированных с HSP70. Наиболее сильное ингибирование наблюдалось при комбинированном воздействии на клетки Bay 11-7082, HSP70 и LPS, что позволяет предположить, что NF-κB участвует в защитном эффекте HSP70 от действия LPS (табл. 1).

Bay 11-7082 увеличивает генерацию АФК контрольными моноцитами (табл. 2), что согласуется с данными [13]. При этом также наблюдается значительное увеличение генерации АФК моноцитами в присутствии HSP70, и некоторое увеличение продукции АФК при действии LPS и в случае предварительного инкубирования клеток с HSP70 и последующего добавления LPS. Увеличение продукции АФК моноцитами в присутствии ингибитора может говорить о том, что NF-κB служит отрицательным регулятором активации NADPH-оксидазы в данной клеточной модели.

Как следует из наших результатов, в реализации защитного действия HSP70 от LPS у нейтрофилов принимает участие ERK2, а у моноцитов – ERK1/2. Кроме того, при взаимодействии экзогенного HSP70 с нейтрофилами p38MAPK не вовлечена в процесс генерации АФК, но участвует в защитном эффекте HSP70 от действия LPS, а в случае моноцитов p38MAPK задействована и в трансдукции сигнала HSP70, и в защитном эффекте HSP70.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-04-31331 мол_а.

Список литературы

1. Юринская М.М., Винокуров М.Г., Зацепина О.Г., Гарбуз Д.Г., Гужова И.В., Рожкова Е.В., Сусликов А.В., Карпов В.Л., Евгеньев М.Б. // Доклады Академии наук. – 2009. – Т. 426, № 3. – С. 406–409.
2. Buttenschoen K., Radermacher P., Bracht H. Endotoxin elimination in sepsis: physiology and therapeutic application // Langenbecks Arch. Surg. – 2010. – Vol. 395, № 6. – P. 597–605.
3. Evdonin A.L., Guzhova I.V., Margulis B.A., Medvedeva N.D. // Cancer Cell Int. – 2004. – Vol. 4, № 1. – P. 2.
4. Hawkins P.T., Davidson K., Stephens L.R. The role of PI3Ks in the regulation of the neutrophil NADPH oxidase. // Biochem Soc Symp. – 2007. – № 74. – P. 59–67.
5. Kong X., Thimmulappa R., Kombairaju P., Biswal S. // The Journal of Immunology. – 2010. – Vol. 185, № 1. – P. 569–577.
6. Lee K.H., Jeong J., Yoo C.G. Positive feedback regulation of heat shock protein 70 (Hsp70) is mediated through toll-like receptor 4-PI3K/Akt-glycogen synthase kinase-3β pathway // Exp. Cell Res. – 2013. – Vol. 319, № 1. – P. 88–95.
7. Lianguzova M.S., Chuykin I.A., Nordheim A., Pospelov V.A. // Cell Biol Int. – 2007. – Vol. 31, № 4. – P. 330–337.
8. McIntyre C.W. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease // Clin J Am Soc Nephrol. – 2011. – Vol. 6. – № 1. – P. 133–141.
9. Molvarec A., Rigó J.Jr., Lázár L., Balogh K., Makó V., Cervenak L., Mézes M., Prohászka Z. // Cell Stress Chaperones. – 2009. – V. 14, № 2. – P. 151–159.
10. Park B.S., Song D.H., Kim H.M., Choi B.S., Lee H., Lee J.O. // Nature. – 2009. – Vol. 458, № 7242. – P. 1191–1195.
11. Rozhkova E., Yurinskaya M., Zatsepina O., Garbuz D., Surkov S., Murashev A., Ostrov V., Margulis B., Evgen'ev M., Vinokurov M. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2010. – Vol. 1197. – P. 94–107.
12. Vinokurov M., Ostrov V., Yurinskaya M., Garbuz D., Murashev A., Antonova O., Evgen'ev M. // Cell Stress Chaperones. – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 89–101

13. Zanotto-Filho A., Delgado-Cañedo A., Schröder R., Becker M., Klamt F., Moreira J.C. // *Cancer Lett.* – 2010. – Vol. 288, № 2. – P. 192–203.

References

1. Yurinskaya M.M., Vinokurov M.G., Zatsepina O.G., Garbuz D.G., Guzhova I.V., Rozhkova E.A., Suslikov A.V., Karpov V.L., Evgen'ev M.B. // *Dokl Biol Sci.* 2009. Vol. 426, no. 3. pp. 406–409.

2. Buttenschoen K., Radermacher P., Bracht H. Endotoxin elimination in sepsis: physiology and therapeutic application // *Langenbecks Arch. Surg.* 2010. Vol. 395, no. 6. pp. 597–605.

3. Evdonin A.L., Guzhova I.V., Margulis B.A., Medvedeva N.D. // *Cancer Cell Int.* 2004. Vol. 4, no. 1. P.2.

4. Hawkins P.T., Davidson K, Stephens L.R. The role of PI3Ks in the regulation of the neutrophil NADPH oxidase. // *Biochem Soc Symp.* 2007. no. 74. pp. 59–67.

5. Kong X., Thimmulappa R., Kombairaju P., Biswal S. // *The Journal of Immunology.* 2010.-Vol. 185, no. 1. pp. 569–577.

6. Lee K.H., Jeong J., Yoo C.G. Positive feedback regulation of heat shock protein 70 (Hsp70) is mediated through toll-like receptor 4-PI3K/Akt-glycogen synthase kinase-3 β pathway // *Exp. Cell. Res.* 2013. Vol. 319, no. 1. pp. 88–95.

7. Lianguzova M.S., Chuykin I.A., Nordheim A., Pospelov V.A. // *Cell Biol Int.* 2007 Vol. 31, no. 4. pp. 330–337.

8. McIntyre C.W. Circulating endotoxemia: a novel factor in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease // *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011. Vol. 6. no. 1. pp. 133–141.

9. Molvarec A., Rigó J.Jr., Lázár L., Balogh K., Makó V., Cervenak L., Mézes M., Prohászka Z. // *Cell Stress Chaperones.* 2009. Vol. 14, no. 2. pp. 151–159.

10. Park B.S., Song D.H., Kim H.M., Choi B.S., Lee H., Lee J.O. // *Nature.* 2009. Vol. 458, no. 7242. pp. 1191–1195.

11. Rozhkova E., Yurinskaya M., Zatsepina O., Garbuz D., Surkov S., Murashev A., Ostrov V., Margulis B., Evgen'ev M., Vinokurov M. // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. Vol. 1197. pp. 94–107.

12. Vinokurov M., Ostrov V., Yurinskaya M., Garbuz D., Murashev A., Antonova O., Evgen'ev M. // *Cell Stress Chaperones.* 2012. Vol. 17, no. 1. pp. 89–101.

13. Zanotto-Filho A., Delgado-Cañedo A., Schröder R., Becker M, Klamt F, Moreira J.C. // *Cancer Lett.* 2010. Vol. 288, no. 2. pp. 192–203.

Рецензенты:

Моренков О.С., д.б.н., заведующий лабораторией ИБК РАН, г. Пущино;

Чемерис Н.К., д.б.н., профессор, главный научный сотрудник ИБК РАН, г. Пущино.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

УДК 616.342-002

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С HELICOBACTER PYLORI, С УЧЕТОМ ТРАНСФОРМАЦИИ ВЗГЛЯДОВ НА СОДЕРЖАНИЕ ЭРАДИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

^{1,3}Мовчан К.Н., ²Могила А.И., ²Смигельский И.С., ¹Горшенин Т.Л.,
¹Смирнов А.А., ¹Мамичева О.Ю.

¹ГБУЗ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»;

²Новгородский государственный университет им. Я. Мудрого;

³Санкт-Петербургский ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр»,
Санкт-Петербург, e-mail: movchank@miac.zdrav.spb.ru

В историческом аспекте проанализированы современные подходы к проведению эрадикации *Helicobacter pylori* с учетом трансформации взглядов на европейские (Маастрихтские) и отечественные (Московские) рекомендации специалистов. Представлен обзор методик антихеликобактерного лечения. Сведения о результатах эрадикационной терапии проанализированы у 234 больных язвой двенадцатиперстной кишки. В период с 1997 по 2000 гг. оценка эффективности лечения проведена у 44 пациентов, в период 2002–2004 гг. обследованы 48 больных, в период 2007–2010 гг. проанализированы сведения о 56 пациентах и в период 2011–2013 гг. результаты антихеликобактерной терапии оценены у 86 больных. Эффективность лечебных мероприятий составила соответственно 91; 87; 89 и 91,4%, что подтверждает обоснованность предлагаемых рекомендаций по лечению пациентов данной категории.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрадикация *Helicobacter pylori*

TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH DUODENAL PEPTIC ULCER, ASSOCIATED WITH HELICOBACTER PYLORI, TAKING INTO ACCOUNT ATTITUDE TRANSFORMATION TO ERADICATION TREATMENT

^{1,3}Movchan K.N., ²Mogila A.I., ²Smihelsky I.S., ¹Gorshenin T.L.,
¹Smirnov A.A., ¹Mamicheva O.Y.

¹North-West state medical University named after I.I. Mechnikov;

²Novgorod state University after Yaroslav Mudriy;

³SPb state institution of health «Medical information-analytical centre»,
e-mail: movchank@miac.zdrav.spb.ru

The current approaches to *Helicobacter pylori* eradication were analysed in the historical aspect taking into account attitude transformation to Europe (Maastricht) and the Russian (Moscow) experts' recommendations. Approaches of *Helicobacter pylori* treatment were observed. Results of eradication treatment of 234 patients with duodenal ulcer. From 1997 till 2000 treatment efficacy of 44 patients was analysed, 2002–2004 it was analysed the information about 48 patients, during 2007–2010 the information about 56 patients was analysed and 2011–2013 results of treatment of 86 patients duodenal ulcer were researched. The treatment efficacy was 91; 87; 89 and 91,4% accordingly. It proves the validity of these recommendations for treatment of patients with this pathology.

Keywords: peptic ulcer, eradication, *Helicobacter pylori*

Язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) – патология, которая широко распространена во всех странах мира и составляет 10–15% от общего числа заболеваний органов пищеварения (Казымов И.Л., 2008; Рапопорт С.И. и соавт., 2008; Черепанин А.И. и соавт., 2008; Гостищев В.К. и соавт., 2008; Шапкин Ю.Г. и соавт., 2010; Демина Е.И. и соавт., 2010; Багненко С.Ф., Вербицкий В.Г., 2011; Маев И.В. и соавт., 2011; 2012; Ивашкин В.Т. и соавт., 2012; Schemmer P. et al., 2006; Gisbert J.P. et al., 2006; Cheung F.K. et al., 2009; Czymek R. et al., 2012; Zeitoun J.D. et al., 2012; Holster I.L. et al., 2012; Czymek R. et al., 2012).

В регионах России частота случаев ЯБ ДПК варьируется от 1,5 до 21% (Тихомиро-

ва и соавт., 2011; Маев И.В. и соавт., 2011; Байоква Э.Р. и соавт., 2012; Верткин А.Л. и соавт., 2012; Машкин А.М. и соавт., 2012). На диспансерном учете в связи с этим заболеванием находится около 3 млн больных (Гостищев В.К. и соавт., 2008; Садыков Ф.А. и соавт., 2011; Платонов С.С. и соавт., 2012), среди которых ежегодно, в том числе и вследствие неадекватного и несвоевременного лечения, умирают почти 6 тыс. человек (Чернооков А.И. и соавт., 2010).

Мультифакторность в развитии ЯБ очевидна. Особое значение в генезе язвы ДПК придается *Helicobacter pylori*, что в 1983 г. доказали J. Warren и B. Marshall (Warren J.R., Marshall B.J., 1983). Схемы эрадикационной терапии больных хронической язвой ДПК на протяжении нескольких

десятилетий совершенствовались, что способствовало повышению качества лечения пациентов при данном заболевании. Вместе с тем необходимость изучения эффективности проводимого эрадикационного лечения продолжает иметь важное научно-практическое значение.

Цель исследования – оценить эффективность антихеликобактерной терапии при лечении больных ЯБ ДПК с учетом основных этапов внедрения и совершенствования рекомендаций по эрадикации *Helicobacter pylori*, сформированных в виде Маастрихтских соглашений 1996, 2000, 2005 и 2010 гг.

Материалы и методы исследования

В работе проанализированы данные о 234 больных язвенной болезнью ДПК, при обследовании которых констатирована ассоциация заболевания с *Helicobacter pylori*. Пациенты распределены в 4 клинических группы в зависимости от сроков проводимого лечения, регламентируемого международными рекомендациями, принятыми специалистами в Маастрихте. Первую группу составили 44 человека, больных ЯБ ДПК, у которых эрадикация *Helicobacter pylori* осуществлялась в период с 1997 по 2000 гг. согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт-I. Во вторую группу пациентов включены 48 человек, лечение которым проводилось в период с 2002 по 2004 гг., т.е. по условиям рекомендаций Маастрихт-II. Результаты лечения третьей группы больных (56 чел.) анализировались в период внедрения консенсуса 2005 г. (2007–2010 гг.), и в четвертую группу клинических наблюдений вошли 86 пациентов, эрадикационное лечение которым проводилось после принятия последнего (на сегодняшний день) международного соглашения Маастрихт-IV (2011–2013 гг.).

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лечения больных согласно рекомендациям Маастрихт-I

Впервые схемы лечения больных при верификации хеликобактериоза были обобщены на заседании Европейской группы по изучению *Helicobacter pylori* в 1996 г. (Маастрихт-I). Они были подготовлены на основе клинических данных экспертов и практикующих врачей, опубликованных в научной литературе и базирующихся на принципах доказательной медицины. Впоследствии были созданы унифицированные согласованные рекомендации по диагностике и лечению *Helicobacter pylori* инфекции на территории Европейского Союза (The European *Helicobacter pylori* Study Group: Current European concepts in management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report, 1997). В 1997 году в Москве на научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика АМН СССР В.Х. Василенко «Язвенная болезнь и рак желудка. Новые взгляды в эру

Helicobacter pylori», были приняты Российские рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения (1998), в которые включены основные положения Маастрихтского соглашения 1996 года. Язвенная болезнь ДПК в данных рекомендациях отнесена к патологическим состояниям, верификация которого с констатацией факта хеликобактериоза является абсолютным показанием к проведению эрадикационного лечения. В то же время проведение эрадикационной терапии у больных, перенесших хирургические вмешательства по поводу осложнений ЯБ, не предусматривалось как обязательное мероприятие лечебного процесса. В конце 90-х годов адекватной по длительности эрадикационной терапией *Helicobacter pylori* считался семидневный курс лечения, а в случае неудачи терапии «первой линии» перед назначением препаратов «второй линии» рекомендовалось проведение эндоскопического исследования с выделением чистой культуры микроорганизма и определением его чувствительности к антибиотикам. Схемы лечения больных ЯБ ДПК базировались на применении кислотосупрессивных препаратов (ингибиторов протонной помпы или блокаторов H_2 -рецепторов гистамина), антибиотиков и препаратов висмута (всего три варианта трехкомпонентной терапии и один вариант квадротерапии).

Эффективность лечения пациентов согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт-I была оценена нами по результатам проведения эрадикационной терапии у 44 больных ЯБ ДПК (32 мужчины и 12 женщин), у которых эрадикация *Helicobacter pylori* осуществлялась в период с 1997 по 2000 гг. Все пациенты проходили лечение в клинике факультетской хирургии Военно-медицинской академии. Средний возраст пациентов соответствовал $41,4 \pm 9,1$ годам. Длительность заболевания в среднем составила 8,7 лет. Только в двух наблюдениях язва ДПК ранее не была диагностирована. Все пациенты были госпитализированы в хирургический стационар в связи с обострением язвы ДПК, сопровождавшимся острым или хроническим осложнением заболевания. Язвенное кровотечение констатировано у 21 пациента, пенетрация язвенного дефекта верифицирована в 9 наблюдениях, перфорация – в 8 случаях, стеноз пилоро-дуоденальной зоны разной степени (в сочетании с другими осложнениями или без таковых) отмечен у 38 больных. В одном наблюдении язвенное кровотечение сочеталось с перфорацией и стенозом пилоро-дуоденальной зоны.

Всем пациентам независимо от вида проводимого лечения (хирургического или терапевтического) проводилась антихеликобактерная терапия в течение 7 дней по одной из трех схем первой линии, регламентированной Европейским соглашением 1996 г.: ингибитор протонной помпы в стандартной дозировке 2 раза в день; метронидазол по 250 мг 4 раза в день + кларитромицин по 250 мг 2 раза в день либо амоксициллин 1000 мг 2 раза в день + кларитромицин по 500 мг 2 раза в день, либо амоксициллин 500 мг 2 раза в день + метронидазол по 250 мг 4 раза в день.

По результатам контрольного исследования (метод быстрого уреазного теста) эффективность эрадикационного лечения составила 91%. При негативных результатах пациентам проводилась квадротерапия второй линии.

Результаты лечения больных согласно рекомендациям Маастрихт-II

С течением времени при проведении эрадикационной терапии обнаружилось проблемы, связанные прежде всего с растущей устойчивостью штаммов *Helicobacter pylori* к антибактериальным препаратам: к метронидазолу (более чем в 30% случаев) и к кларитромицину (более чем в 10% случаев) (Ивашкин В.Т. и соавт., 2004). В практическом плане это проявлялось существенным снижением частоты эрадикации при применении схем, в состав которых входили указанные антибактериальные препараты. В частности, в случаях резистентности *Helicobacter pylori* к метронидазолу эффективность схем, содержащих кларитромицин и метронидазол, амоксициллин и метронидазол, снижалась соответственно с 93 и 91% до 76 и 61%. Частота успешной эрадикации *Helicobacter pylori* при применении кларитромицина снижалась при его использовании у больных с кларитромицин-устойчивыми штаммами до 44–69% (Ивашкин В.Т. и соавт., 2004). Это привело к тому, что через 4 года после принятия унифицированных протоколов по лечению пациентов ЯБ, ассоциированной с хеликобактериозом, ряд специалистов стал высказывать мнения о необходимости пересмотра и этих документов. В 2000 году принято второе соглашение – Маастрихт-II (Malfertheiner P. et al., 2002). В данном документе на первом месте среди показаний к антихеликобактерной терапии при верификации *Helicobacter pylori* предусматривались именно случаи язвенной болезни желудка и ДПК независимо от фазы заболевания (обострение или ремиссия) и наличия острых или хронических осложне-

ний. В соглашении «Маастрихт-II» четко определено, что при неосложненной ЯДПК нет необходимости продолжать антисекреторную терапию после проведения курса эрадикационной терапии. В то же время рекомендации к подходам по проведению лечения несколько изменились. В частности, в случае неэффективности «тройной» эрадикационной терапии, проводимой по протоколу «Маастрихт-II», впервые регламентировалось продолжение лечение препаратами «второй линии» (second-line therapy) с использованием четырехкомпонентной схемы. Численность вариантов возможных схем антихеликобактерной терапии несколько сократилась. Для тройной антихеликобактерной терапии предлагалось всего две пары антибиотиков. Для квадротерапии в качестве антибактериальных агентов предусматривались только тетрациклин и метронидазол. Из рекомендаций «Маастрихт-II» удалена схема трехкомпонентной терапии на основе препаратов висмута. В то же время длительность проводимого лечения каких-либо изменений не претерпела.

Эффективность использования схем антихеликобактерной терапии второго Маастрихтского соглашения (2000 г.) в отношении лечения больных язвой ДПК, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, изучены у пациентов с ЯБ, осложненной кровотечением, госпитализированных в Ленинградскую областную клиническую больницу в период с 2002 по 2004 гг. Всего анализировались данные о 48 чел. (34 мужчин и 14 женщин). Средний возраст пациентов составил $36 \pm 4,4$ лет. После самопроизвольного или эндоскопического достижения гемостаза при верификации *Helicobacter pylori* больным назначалось противоязвенное лечение, включая эрадикационную терапию, в состав которой входил блокатор протонной помпы, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 1000 мг дважды в день в течение 7–14 дней. Четверем больным в связи с рецидивом язвенного кровотечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции 2/3 желудка или прошивания язвы, дополненной ваготомией с пилоропристикой. После лечения всем пациентам проводилось контрольное исследование по диагностике хеликобактериоза. Эффективность эрадикации составила 87%.

Результаты лечения больных согласно рекомендациям Маастрихт-III

В очередном Маастрихтском соглашении третьего пересмотра (2005) приоритеты лечения больных язвенной болезнью

сохранились в отношении абсолютности показаний к проведению эрадикационной терапии (Маев И.В. и соавт., 2006; Malfertheiner P. et al., 2005). Более того, *Helicobacter pylori* квалифицирован как ведущий и агрессивный фактор развития язвенного кровотечения. Рекомендации относительно качественного состава лекарственных схем не изменились, однако сформированы некоторые дополнительные пояснения в виде ограничения применения кларитромицина в регионах, где первичная резистентность *Helicobacter pylori* к данному препарату превышает 15–20% и использования метронидазола вместо амоксицилина на тех территориях, где первичная резистентность к данному лекарственному средству превышает 40%. Из соглашения исключены рекомендации по проведению лечения с использованием блокаторов H₂-рецепторов гистамина (ранитидин, висмут цитрат). Доказана более высокая эффективность 14-дневной терапии по сравнению с 7-дневной, но с позиции «стоимость / эффективность / развитие побочных эффектов» авторами соглашения однозначное решение принято не было. Особое внимание обращено на факт отсутствия особенностей проводимого лечения у людей разных возрастных групп. В частности, отдельных показаний для проведения эрадикации *Helicobacter pylori* у детей и подростков не выявлено. Лечение рекомендовано проводить как у взрослых пациентов, так и у детей с расчетом суточных доз препаратов, исходя из массы тела. У больных пожилого возраста могут быть несколько уменьшены дозы антибактериальных препаратов с учетом возраста пациентов.

В период действия рекомендаций третьего пересмотра (2006–2009 гг.) мы проанализировали сведения о результативности эрадикационной терапии у 56 больных (43 мужчины и 13 женщин) язвенной болезнью ДПК в возрасте от 21 до 68 лет, проходивших лечение в Выборгской городской больнице Ленинградской области. Средняя длительность заболевания составила $18,4 \pm 2,8$ года. У 9 больных ранее было проведено хирургическое лечение в связи с развитием острого осложнения заболевания кровотечением: в 2-х случаях выполнялось прошивание кровоточащей язвы ДПК, у 6 больных прошивание язвы дополнялось ваготомией с пилоропластикой и у 1 пациента выполнена резекция желудка. В 8 случаях в анамнезе имело место язвенное кровотечение, остановка которого осуществлялась медикаментозно либо с помощью эндоскопических технологий без последующего проведения хирургического

вмешательства. Все пациенты получали антихеликобактерное лечение по схеме: блокатор протонной помпы, кларитромицин 500 мг и амоксициллин 1000 мг дважды в день в течение 10–14 дней. По истечению не менее 14 дней после окончания лечения проводилось повторное исследование на наличие *Helicobacter pylori*. В результате констатирована 89% эффективность проводимой терапии.

Результаты лечения больных согласно рекомендациям Маастрихт-IV

12–13 ноября 2010 г. во Флоренции (Италия) состоялся последний (на сегодняшний день) форум экспертов в области диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori*, итогом работы которого стал очередной Маастрихтский консенсус IV – 2010 (Malfertheiner P. et al., 2012). В консенсусе Маастрихт-III было отмечено, что замена амоксицилина на метронидазол в схемах тройной терапии имеет некоторые преимущества, однако экспертный совет согласительного совещания 2010 года при обсуждении этого вопроса сделал вывод о том, что замена вышеуказанных антибиотиков не дает каких-либо преимуществ, так как их эффективность в схемах тройной терапии эквивалентна. В соглашении Маастрихт-III также было утверждение, что 14-дневная терапия в сравнении с 7-дневной обеспечивает увеличение частоты эрадикации на 12%. Однако дальнейшие исследования показали, что пролонгация тройной терапии с 7 до 10–14 дней повышает уровень эрадикации в среднем всего лишь на 5%. В текущем Маастрихтском соглашении (IV) впервые рекомендована последовательная антихеликобактерная терапия: первые 5 дней – ингибитор протонной помпы + амоксициллин, последующие 5 дней – ингибитор протонной помпы + кларитромицин + тинидазол/метронидазол. В серии ряда проведенных клинических исследований данная схема показала достаточно многообещающие результаты, что позволило включить ее в последний пересмотр Европейских рекомендаций по лечению и диагностике инфекции *Helicobacter pylori* в качестве одной из альтернативных схем первой линии (Francavilla R. et al., 2005; Sánchez-Delgado J. et al., 2008). Согласно отечественным «Стандартам диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-е Московское соглашение)» (2010) больным язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, для выбора адекватной схемы эрадикационного лечения дополнительно рекомендуется

определение кислотообразующей функции желудка (рН-метрия). По результатам исследования определяется необходимость использования кислотосупрессивной терапии.

С целью оценки эффективности использования «базовых» рекомендаций Маастрихтского соглашения 2010 года и Российских рекомендаций четвертого пересмотра мы провели специальное исследование, изучив результаты лечения больных ЯДПК – жителей Ленинградской области. Под нашим наблюдением в период с 2011 по 2012 гг. находилось 86 человек – больных язвой двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Лечение проводилось в амбулаторных и стационарных условиях Муниципального учреждения здравоохранения (МУЗ) «Выборгская городская больница» Ленинградской области. Мужчины составили группу из 54 чел., женщины – 32 чел. Средний возраст пациентов – $35,7 \pm 7,4$ лет. В 63 случаях констатировано обострение язвы ДПК без острых осложнений на момент проводимого лечения, и 23 больных были госпитализированы в хирургическое отделение больницы в связи с развитием острого язвенного кровотечения из ДПК. У большинства больных с дуоденальным кровотечением (21 чел.) гемостаз окончательно был достигнут с помощью консервативных медикаментозных и эндоскопических малоинвазивных манипуляций (гелий-неоновый лазер, эндоскопирование и др.). Двум пациентам были выполнены хирургические операции. Длительность анамнеза заболевания у 2/3 больных язвенной болезнью ДПК составила более 10 лет (у 4 больных – более 15 лет). Обращает на себя внимание тот факт, что в 6 наблюдениях отмечался бессимптомный вариант течения заболевания, один из которых осложнился язвенным кровотечением. При целенаправленном расспросе 4 пациентов ретроспективно все же отмечали некоторый периодический дискомфорт на голодный желудок в эпигастральной области (либо без четкой локализации), однако не связывали данные ощущения с заболеванием внутренних органов, лечения не получали и к врачам по этому поводу не обращались.

Всем больным сразу после верификации диагноза и констатации *Helicobacter pylori* назначалось антихеликобактерное лечение. У 47 больных эрадикационная терапия проводилась в объеме: кларитромицин по 500 мг 2 раза в день, амоксициллин по 1000 мг 2 раза в день и ингибитора протонной помпы в стандартной дозировке 2 раза в день. В 26 случаях использовалась

четырёхкомпонентная схема на основе препаратов коллоидного субцитрата висмута. В 13 случаях применялась последовательная схема противохеликобактерной терапии. У всех пациентов проведенное лечение соответствовало требованиям отечественных и Маастрихтских рекомендаций 2010 года. Длительность проводимой терапии составляла от 7 до 14 дней. Контроль ее результатов осуществлялся не ранее, чем через 2 недели после его окончания путем использования быстрого уреазного теста во время проведения контрольной фиброгастродуоденоскопии, дыхательного теста или ПЦР-диагностики *Helicobacter pylori* в кале.

Полная эрадикация *Helicobacter pylori* при проведении лечения составила 91,4%. Неэффективность лечения отмечена в основном при длительности терапии до 10 дней. В дальнейшем в таких случаях пациентам проводилось успешное лечение схемой «второй» линии.

Несмотря на состоятельность положений по эрадикации *Helicobacter pylori* международных и Российских рекомендаций, многие авторы предлагают модернизировать действующие документы. В частности, Gotteland M. et al. (2006) считают, что добавление к стандартной антихеликобактерной терапии пробиотических штаммов *Bacillus* и *Streptococcus faecium* увеличивает эффективность проводимой эрадикации и уменьшает частоту побочных эффектов. Осадчук М.М. и соавт. (2012) для повышения результативности проводимого лечения рекомендуют включать в схему лечения препарат «Бифи-форм». Ледина Н.В. (2009) для усиления антихеликобактерного эффекта предлагает к лечению добавлять антиоксидант мексидол. Дугина В.В. и соавт. (2009, 2012) отметили существенное повышение эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* при модернизации стандартного лечения иммуномодуляторами ликописом, иммуналом или рибомунилом. Белоусова Н.Л. (2012) считает целесообразным к препаратам антихеликобактерной терапии добавлять прополис. Осадчук А.М. и соавт. (2010) настоятельно рекомендуют включать в схему эрадикационной терапии препарат гормона мелатонина – мелаксена. Бакумов П.А. и соавт. (2008) представили сведения о более высокой эффективности антихеликобактерного лечения при добавлении в схему лечения стимулятора репарации аминокислоты таурина. Некоторые исследователи предлагают альтернативные методы противохеликобактерного лечения. В частности, Павлов О.Н. и соавт. (2010) в качестве немедикаментозного метода эрадикации резистентных штаммов

Helicobacter pylori рекомендуют использовать лазерную хромоэндоскопию. Балыкина В.В. и соавт. (2011) считают возможным проводить эрадикационную терапию длительным применением антацида магалфилл-800. Смирнова Т.А. и соавт. (2005) предлагают эрадикационную терапию проводить без антибиотиков, заменив их иммуномодулятором ронколейкином.

Таким образом, в предлагаемых материалах представлена лишь выборочная информация о необходимости усовершенствования вариантов эрадикационной терапии, что предлагается как отечественными, так и зарубежными исследователями. Эти мнения не подлежат обязательному исполнению. Целесообразность внедрения предложений еще предстоит изучить на больших рандомизированных выборках пациентов.

Заключение

В настоящее время можно констатировать, что «базовое» лечение пациентов с ЯБ, основанное на положениях Маастрихтского соглашения – IV и Российских рекомендаций 2010 года, оказывается эффективным и достаточным, особенно при длительности приема медикаментов от 10 дней. В связи с этим рекомендуемые лечебные мероприятия должны методично применяться при проведении антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter Pylori*. Целенаправленная модернизация или усовершенствование указанных рекомендаций не должны быть самоцелью. Однако их пересмотр может быть прежде всего в плане поиска путей повышения переносимости медикаментов.

Список литературы

1. Багненко С.Ф. Антифибринолитическая терапия в комплексном лечении массивных язвенных желудочно-кишечных кровотечений / С.Ф. Багненко, В.Г. Вербичкий // Вестн. Нац. медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2011. – Т.6, № 1. – С. 41–44.
2. Байокова Э.Р. Факторы риска развития рака желудка при язвенной болезни / Э.Р. Байокова, М.М. Фазлыев // Забайкальский мед. вестн. – 2012. – № 1. – С. 101–109.
3. Бакумов П.А. Клиническая эффективность таурина в комплексном лечении хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori* / П.А. Бакумов, Е.Л. Шестопалова // Вестн. Волгоградского гос. мед. ун-та. – 2008. – № 1. – С. 61–64.
4. Балыкина В.В. Антациды в профилактике обострений язвенной болезни двенадцатиперстной кишки часто рецидивирующего типа течения / В.В. Балыкина, О.И. Иванова, Т.С. Шиндина, О.Н. Минущкин, Д.В. Володин // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2011. – № 3. – С. 40–43.
5. Белоусова Н.Л. Прополис в комплексной эрадикационной терапии хеликобактериоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 24 с.
6. Верткин А.Л. Острые поражения слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта в обшемедицинской практике / А.Л. Верткин, М.М. Шамуилова, А.В. Наумов и др. // Мед. Альманах. – 2012. – № 1. – С. 71–72.
7. Гостищев, В.К. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение): Руководство для врачей / В.К. Гостищев, М.А. Евсеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 384 с.
8. Демина Е.И. Изменение физического статуса и качества жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки на фоне лечения пантопразолом / Е.И. Демина, И.И. Белова // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2010. – № 1. – С. 16–20.
9. Дугина В.В. Влияние иммуномодуляторов рибомунилы и ликопида на показатели иммунитета при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.В. Дугина, Р. Ширази, С.Р. Бабаян, Н.В. Лебедева, Г.В. Рудакова, Н.С. Хрулева // Клинич. медицина. – 2012. – № 1. – С. 76–79.
10. Дугина В.В. Изучение новых путей оптимизации эрадикации *Helicobacter pylori* у больных с хронической дуоденальной язвой / В.В. Дугина, Н.С. Хрулева // Саратовский науч.-мед. журн. – 2009. – Т.5, № 2. – С. 200–203.
11. Ивашкин В.Т. Рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни. Методическое пособие для врачей / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, Е.К. Баранская, Т.Л. Лапина, Д.Р. Хакимова. – М., 2004. – 48 с.
12. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской Гастроэнтерологической Ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Т.Л. Лапина, А.А. Шептулин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 1. – С. 87–89.
13. Казымов И.Л. Диагностика и хирургическое лечение постваготомных язв / И.Л. Казымов, А.Г. Мехдиев, Ф.С. Курбанов // Анналы хирургии. – 2008. – № 1. – С. 39–42.
14. Ледина Н.В. Критерии и оценка эффективности лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у пациентов пожилого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 22 с.
15. Маев И.В. Современные стандарты лечения кислотозависимых заболеваний, ассоциированных с *H.pylori* (материалы консенсуса Маастрихт-3) / И.В. Маев, А.А. Самсонов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. – 2006. – Т. 8. – № 1. – С. 3–8.
16. Маев И.В. Терапевтические аспекты лечения язвенных кровотечений / И.В. Маев, В.В. Цуканов, О.В. Третьякова, Э.В. Каспаров, Ю.А. Кучерявый, Н.Г. Андреев, А.В. Васютин // Фарматека. – 2012. – № 2. – С. 56–59.
17. Маев И.В. Хеликобактер-ассоциированная форма язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: проблемы терапии / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Н.Н. Голубев, Ю.А. Кучерявый, Е.В. Белявцева, Т.И. Коровина, Е.В. Баркалова // Фарматека. – 2011. – № 2. – С. 10–17.
18. Машкин А.М. Малоинвазивные технологии и междисциплинарный подход в лечении хирургических осложнений язвенной болезни / А.М. Машкин, А.В. Ефанов, А.А. Хойрыш, Е.Ю. Зайцев, С.Л. Царик, И.А. Воробьев, Н.Н. Федосеева // Мед. Альманах. – 2012. – № 2. – С. 156–159.
19. Осадчук А.М. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорекцидивного лечения язвенной болезни / А.М. Осадчук, Ф.И. Комаров, М.А. Осадчук и соавт. // Клиническая медицина. – 2010. – № 2. – С. 50–53.
20. Осадчук М.М. Хеликобактериоз. Актуальные и нерешенные проблемы патогенеза и лечения / М.М. Осадчук, В.И. Купаев, А.М. Осадчук // Практическая медицина. – 2012. – № 56. – С. 16–21.
21. Павлов О.Н. Лазерная хромоэндоскопическая эрадикация *Helicobacter pylori* / О.Н. Павлов, Ю.К. Александров // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 32–36.
22. Платонов С.С. Алгоритм предоперационной подготовки больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной стенозом и пенетрацией / С.С. Платонов, Н.И. Белоногов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 101–104.

23. Рапопорт С.И. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: морфофункциональные, нейроэндокринные и клинические параллели / С.И. Рапопорт, Н.И. Жерякова, К.И. Процаев, И.М. Кветной, С.Н. Рыбникова // *Клин. медицина*. – 2008. – № 5. – С. 28–30.
24. Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 1998. – № 1. – С. 105–107.
25. Садыков Ф.А. Эффективность восстановительных технологий у прививников с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Ф.А. Садыков, Р.Н. Кильдебекова, Л.Р. Мингазова, О.А. Курамшина // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 9. – С. 121–123.
26. Смирнова Т.А. *Helicobacter pylori*-ассоциированная язвенная болезнь желудка: микробиологическая и клинико-иммунологическая эффективность терапии без использования антибиотиков / Т.А. Смирнова, О.В. Боровиков, Е.П. Пономарева, Р.А. Ханферян // *Медицинская Иммунология*. – 2005. – Т.7, № 4. – С. 397–404.
27. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (4-ое московское соглашение) приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. – № 5. – С. 113–118.
28. Тихомирова, Г.И. Реабилитация больных язвенной болезнью на догоспитальном этапе / Г.И. Тихомирова, С.В. Зубкова // *Амб. Хирургия*. – 2011. – № 1. – С. 25–28.
29. Черепанин, А.И. Стенозирующие кровотокающие пилородуоденальные язвы / А.И. Черепанин, Е.И. Нечипоренко, А.М. Нечаенко, Б.И. Долгих, М.С. Синекокая // *Хирургия*. – 2008. – № 6. – С. 31–33.
30. Чернооков А.И. Тактика хирургического лечения больных с сочетанными осложнениями язв двенадцатиперстной кишки в экстренной хирургии / А.И. Чернооков, Б.А. Наумов, А.В. Яковченко, Е.С. Сильчук, О.Г. Плутин // *Анналы хирургии*. – 2010. – № 2. – С. 11–18.
31. Шапкин Ю.Г. Оптимизация медикаментозной профилактики рецидива язвенного желудочно-кишечного кровотечения / Ю.Г. Шапкин, С.В. Капралов, А.В. Климашевич, В.А. Гришаев, В.А. Зевякина // *Медицинский альманах*. – 2010. – № 1. – С. 125–127.
32. Cheung F.K. Management of massive peptic ulcer bleeding / F.K. Cheung, J.Y. Lau // *Gastroenterol Clin North Am.* – 2009. – Vol. 38, № 2. – P. 231–243.
33. Czymek R. Surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: still a major challenge. / R. Czymek, A. Grobmann, U. Roblick, A. Schmidt, F. Fischer, H.P. Bruch, P. Hildebrand // *Hepatogastroenterology*. – 2012. – Vol. 59, № 115. – P. 768–773.
34. Francavilla R. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial / R. Francavilla, E. Lionetti, Castellaneta, et al // *Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 129, № 5. – P. 1414–1419.
35. Gisbert J.P. Risk assessment and outpatient management in bleeding peptic ulcer / J.P. Gisbert, J. Legido, I. Castel, M. Trapero, J. Cantero, J. Mate, J.M. // *Pajares J. Clin Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 40, № 2. – P. 129–134.
36. Gotteland M. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*? / M. Gotteland, O. Brunser, S. Cruchet // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol.23, № 10. – P. 1077–1086.
37. Holster I.L. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives / I.L. Holster, E.J. Kuipers // *World. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1202–1207.
38. Malfërtheiner P. Guidelines for the Management of *Helicobacter Pylori* Infection. Business Briefing: European Gastroenterology Review / P. Malfërtheiner, F. Megraud, C. O'Morain, et al. // 2005. – P. 59–62.
39. Malfërtheiner P. European *Helicobacter* Study Group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report / P. Malfërtheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain // *Gut*. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646–664.
40. Malfërtheiner P. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report / P. Malfërtheiner, F. Megraud, C. O'Morain, et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16, № 2. – P. 167–180.
41. Sánchez-Delgado J. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. / J. Sánchez-Delgado, X. Calvet, L. Bujanda, J.P. Gisbert, L. Titó, M. Castro // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, № 9. – P. 2220–2223.
42. Schemmer P. The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding: Risk factor analysis of 121 consecutive patients / P. Schemmer, F. Decker, G. Dei-Anane, V. Henschel, K. Buhl, C. Herfarth, S. Riedl // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, № 22. – P. 3597–3601.
43. The European *Helicobacter Pylori* Study Group: Current European concepts in management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report // *Gut*. – 1997. – 41. – P. 8–13.
44. Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis / J.R. Warren, B.J. Marshall // *Lancet*. – 1983. – Vol. 321, № 8336. – P. 1273–1275.
45. Zeitoun J.D. Epidemiology and adherence to guidelines on the management of bleeding peptic ulcer: A prospective multicenter observational study in 1140 patients / J.D. Zeitoun, Rosa I. Hézode, A. Chrysostalis, B. Nalet et al. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 36, № 3. – P. 227–234.

References

1. Bagnenko S.F. Antifibrinoliticheskaia terapija v kompleksnom lechenii massivnyh zheludochno-kishechnykh krvotechenij, S.F. Bagnenko, V.G. Verbickij, Vestn. Nac. mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova, 2011, Vol.6, no. 1. pp. 41-44.
2. Bajokva Je.R. Faktory riska razvitija raka zheludka pri jazvennoj bolezni, Je.R. Bajokva, M.M. Fazlyev, Zabajkal'skij med.vestn, 2012, no. 1, pp. 101–109.
3. Bakumov P.A. Klinicheskaja jeffektivnost' taurina v kompleksnom lechenii hronicheskogo gastrita i jazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki, associirovannyh s infekciej *Helicobacter pylori*, P.A. Bakumov, E.L. Shestopalova, Vestn. Volgogradskogo gos. med. un-ta, 2008, no. 1, pp. 61–64.
4. Balykina V.V. Antacidy v profilaktike obostrenij jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki chasto recidivirujushhego tipa techenija, V.V. Balykina, O.I. Ivanova, T.S. Shindina, O.N. Minushkin, D.V. Volodin, Kremlevskaja medicina. Klinicheskij vestnik, 2011, no. 3, pp. 40–43.
5. Belousova N.L. Propolis v kompleksnoj jeradikacionnoj terapii helikobakterioza: Avtoref. dis. ... kand. med.nauk. M., 2012. 24 p.
6. Vertkin A.L. Ostrye porazhenija slizistoj verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta v obshemedicinskoj praktike, A.L. Vertkin, M.M. Shamuilova, A.V. Naumov, Med. Al'manah, 2012, no. 1, pp. 71–72.
7. Gostishhev V.K. Gastroduodenal'nye krvotechenija jazvennoj jetiologii (patogenez, diagnostika, lechenie): Rukovodstvo dlja vrachej, V.K. Gostishhev, M.A. Evseev, M.: GJeOTAR-Media, 2008, 384 p.
8. Demina E.I. Izmenenie fizicheskogo statusa i kachestva zhizni bol'nyh jazvennoj bolezni ju zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki na fone lechenija pantoprazolom, E.I. Demina, I.I. Belova, Consilium medicum. Gastrojenterologija, 2010, no. 1, pp. 16–20.
9. Dugina V.V. Vlijanie immunomoduljatorov ribomunila i lipokida na pokazateli immuniteta pri jazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki, V.V. Dugina, R. Shirashi, S.R. Babajan, N.V. Lebedeva, G.V. Rudakova, N.S. Hruleva, Klinich.medicina, 2012, no. 1, pp. 76–79.
10. Dugina V.V. Izuchenie novyh putej optimizacii jeradikacii *Helicobacter pylori* u bol'nyh s hronicheskoi duodenal'noj jazvoj, V.V. Dugina, N.S. Hruleva, Saratovskij nauch.med. zhurn, 2009, T.5, no. 2, pp. 200–203.
11. Ivashkin V.T. Rekomendacii po diagnostike i lecheniju jazvennoj bolezni. Me-todicheskoe posobie dlja vrachej / V.T. Ivashkin, A.A. Sheptulin, E.K. Baranskaya, T.L. Lapina, D.R. Hakimova. M., 2004. 48 p.
12. Ivashkin V.T. Rekomendacii Rossijskoj Gastrojenterologicheskoi Associacii po diagnostike i lecheniju infekcii *Helicobacter pylori* u vzroslyh, V.T. Ivashkin, I.V. Maev,

- T.L. Lapina, A.A. Sheptulin, Ros. zhurn. gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii, 2012, no. 1, pp. 87–89.
13. Kazymov, I.L. Diagnostika i hirurgicheskoe lechenie postvagotomnyh jazv. I.L. Kazymov, A.G. Mehdiyev, F.S. Kurbanov, Annaly hirurgii, 2008, no. 1, pp. 39–42.
14. Ledina N.V. Kriterii i ocenka jeffektivnosti lechenija jazvennoj bolezni dvenadcatiperstnoj kishki u pacientov pozhlidogo vozrasta: Avtoref.dis. ... kand. med.nauk, M., 2009, 22 p.
15. Maev I.V. Sovremennye standarty lechenija kislotozavisimyh zabolevanij, associirovannyh s *H. pylori* (materialy konsensusa Maastricht-3), I.V. Maev, A.A. Samsonov, Consilium Medicum. Gastrojenterologija. 2006. T. 08. no. 1. pp. 3–8.
16. Maev I.V. Terapevticheskie aspekty lechenija jazvennyh krovotochenij, I.V. Maev, V.V. Cukanov, O.V. Tret'jakova, Je.V. Kasparov, Ju.A. Kucherjavij, N.G. Andreev, A.V. Vasjutin, Farmateka, 2012, no. 2, pp. 56–59.
17. Maev I.V. Helikobakter-associirovannaja forma jazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki: problemy terapii, I.V. Maev, A.A. Samsonov, N.N. Golubev, Ju.A. Kucherjavij, E.V. Beljavceva, T.I. Korovina, E.V. Barkalova, Farmateka, 2011, no. 2, pp. 10–17.
18. Mashkin A.M. Maloinvazivnye tehnologii i mezhdisciplinarnyj podhod v lechenii hirurgicheskix osloznenij jazvennoj bolezni, A.M. Mashkin, A.V. Efanov, A.A. Hojrysh, E.Ju. Zajcev, S.L. Carik, I.A. Vorob'ev, N.N. Fedoseeva, Med. Al'manah, 2012, no. 2, pp. 156–159.
19. Osadchuk A.M. Dinamika pokazatelej kletocznego obnovenija jepitelocitov slizistoj obolochki zheludka pod vlijaniem razlichnyh shem protivorecidivnogo lechenija jazvennoj bolezni, A.M. Osadchuk, F.I. Komarov, M.A. Osadchuk i soavt., Klinicheskaja medicina. 2010. no. 2. pp. 50–53.
20. Osadchuk M.M. Helikobakterioz. Aktual'nye i nereshennye problemy patogeneza i lechenija, M.M. Osadchuk, V.I. Kupaev, A.M. Osadchuk, Prakticheskaja medicina, 2012, no. 56, pp. 16–21.
21. Pavlov O.N. Lazernaja hromojendoskopicheskaja jeradikacija Helicobacter pylori, O.N. Pavlov, Ju.K. Aleksandrov, Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija, 2010, no. 2, pp. 32–36.
22. Platonov S.S. Algoritm predoperacionnoj podgotovki bol'nyh jazvennoj bolezni'ju zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki, osloznennoj stenozom i penetraciej, S.S. Platonov, N.I. Belonogov, Fundamental'nye issledovanija, 2012, no. 4, pp. 101–104.
23. Rapoport S.I. Jazvennaja bolezni' zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki: morfofunkcional'nye, nejroendokrinnye i klinicheskie paralleli, S.I. Rapoport, N.I. Zhernakova, K.I. Proshhaev, I.M. Kvetnoj, S.N. Rybnikova, Klin. medicina, 2008, no. 5, pp. 28–30.
24. Rekomendacii po diagnostike Helicobacter pylori u bol'nyh jazvennoj bolezni'ju i metodam ih lechenija, Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. koloproktol, 1998, no. 1, pp. 105–107.
25. Sadykov F.A. Jeffektivnost' vosstanovitel'nyh tehnologij u prizyvnikov s jazvennoj bolezni'ju dvenadcatiperstnoj kishki, F.A. Sadykov, R.N. Kil'debekova, L.R. Mingazova, O.A. Kuramshina, Fundamental'nye issledovanija, 2011, no. 9, pp. 121–123.
26. Smirnova T.A. Helicobacter pylori-associirovannaja jazvennaja bolezni' zheludka: mikrobiologicheskaja i kliniko-immunologicheskaja jeffektivnost' terapii bez ispol'zovanija antibiotikov, T.A. Smirnova, O.V. Borovikov, E.P. Ponomareva, R.A. Hanferjan, Medicinskaja Immunologija, 2005, T. 7, no. 4, pp. 397–404.
27. Standarty diagnostiki i lechenija kislotozavisimyh i associirovannyh s Helicobacter pylori zabolevanij (4-e moskovskoe soglasenie) prinjaty X sjezdom NOGR 5 marta 2010 goda, Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2010. no. 5. pp. 113–118.
28. Tihomirova G.I. Reabilitacija bol'nyh jazvennoj bolezni'ju na dogospital'nom jetape, G.I. Tihomirova, S.V. Zubkova, Amb. Hirurgija, 2011, no. 1, pp. 25–28.
29. Cherepanin A.I. Stenozirujushhie krovotochashhie piloroduodenal'nye jazvy, A.I. Cherepanin, E.I. Nechiporenko, A.M. Nechaenko, B.I. Dolgih, M.S. Sineokaja, Hirurgija, 2008, no. 6, pp. 31–33.
30. Chernokov A.I. Taktika hirurgicheskogo lechenija bol'nyh s sochetannymi osloznenijami jazv dvenadcatiperstnoj kishki v jekstrennoj hirurgii, A.I. Chernokov, B.A. Naumov, A.V. Jakovchenko, E.S. Sil'chuk, O.G. Plugin, Annaly hirurgii, 2010, no. 2, pp. 11–18.
31. Shapkin Ju.G. Optimizacija medikamentoznoj profilaktiki recidiva jazvennogo zheludochno-kishechnogo krovotochenija, Ju.G. Shapkin, S.V. Kapralov, A.V. Klimashevich, V.A. Grishaev, V.A. Zevjakina, Medicinskij al'manah, 2010, no. 1, pp. 125–127.
32. Cheung F.K. Management of massive peptic ulcer bleeding, F.K. Cheung, J.Y. Lau, Gastroenterol Clin North Am, 2009, Vol. 38, no. 2, pp. 231–243.
33. Czymek R. Surgical management of acute upper gastrointestinal bleeding: still a major challenge., R. Czymek, A. Grobmann, U. Roblick, A. Schmidt, F. Fischer, H.P. Bruch, P. Hildebrand, Hepatogastroenterology, 2012, Vol. 59, no. 115, pp. 768–773.
34. Francavilla R. Improved efficacy of 10-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in children: a randomized trial, R. Francavilla, E. Lionetti, Castellaneta, et al, Gastroenterol, 2005, Vol. 129, no. 5. pp. 1414–1419.
35. Gisbert, J.P. Risk assessment and outpatient management in bleeding peptic ulcer, J.P. Gisbert, J. Legido, I. Castel, M. Trapero, J. Cantero, J. Mate, J.M., Pajares J. Clin Gastroenterol, 2006, Vol. 40, no. 2, pp. 129–134.
36. Gotteland, M. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by Helicobacter pylori?, M. Gotteland, O. Brunser, S. Cruchet, Aliment. Pharmacol. Ther, 2006, Vol. 23, no. 10, pp. 1077–1086.
37. Holster, I.L. Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives, I.L. Holster, E.J. Kuipers, World. J. Gastroenterol, 2012, Vol. 18, no. 11, pp. 1202–1207.
38. Malfertheiner P. Guidelines for the Management of Helicobacter Pylori Infection. Business Briefing: European Gastroenterology Review, P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain, et al., 2005. pp. 59–62.
39. Malfertheiner P. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV, Florence Consensus Report, P. Malfertheiner, F. Megraud, C.A. O'Morain, Gut, 2012, Vol. 61, no. 5, pp. 646–664.
40. Malfertheiner P. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht 2-2000 Consensus Report, P. Malfertheiner, F. Megraud, C. O'Morain, Aliment. Pharmacol. Ther, 2002, Vol. 16, no. 2, pp. 167–180.
41. Sánchez-Delgado J. Ten-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice., J. Sánchez-Delgado, X. Calvet, L. Bujanda, J.P. Gisbert, L. Titó, M. Castro, Am. J. Gastroenterol. 2008, Vol. 103, no. 9, pp. 2220–2223.
42. Schemmer P. The vital threat of an upper gastrointestinal bleeding: Risk factor analysis of 121 consecutive patients, P. Schemmer, F. Decker, G. Dei-Anane, V. Henschel, K. Buhl, C. Herfarth, S. Riedl, World J. Gastroenterol, 2006, Vol. 12, no. 22, pp. 3597–3601.
43. The European Helicobacter Pylori Study Group: Current European concepts in management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht Consensus Report, Gut, 1997, 41, pp. 8–13.
44. Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis, J.R. Warren, B.J. Marshall, Lancet, 1983, Vol. 321, no. 8336, pp. 1273–1275.
45. Zeitoun J.D. Epidemiology and adherence to guidelines on the management of bleeding peptic ulcer: A prospective multicenter observational study in 1140 patients, J.D. Zeitoun, Rosa-I. Hézode, A. Chrysostalis, B. Nalet et al., Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol, 2012, Vol. 36, no. 3, pp. 227–234.

Рецензенты:

Морозов Ю.М., д.м.н., доцент, заместитель директора медицинского института, ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» по связям с практическим здравоохранением, заведующий кафедрой последипломного медицинского образования № 2, г. Орел;

Кашенко В.А., д.м.н. профессор кафедры факультетской хирургии СПбГУ, зам. главного врача по хирургической работе, ФГБУЗ «Клиническая больница № 122 им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург.

Работа поступила в редакцию 27.11.2013.

(<http://www.rae.ru/fs/>)

В журнале «Фундаментальные исследования» в соответствующих разделах публикуются научные обзоры, статьи проблемного и фундаментального характера по следующим направлениям.

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| 1. Архитектура | 12. Психологические науки |
| 2. Биологические науки | 13. Сельскохозяйственные науки |
| 3. Ветеринарные науки | 14. Социологические науки |
| 4. Географические науки | 15. Технические науки |
| 5. Геолого-минералогические науки | 16. Фармацевтические науки |
| 6. Искусствоведение | 17. Физико-математические науки |
| 7. Исторические науки | 18. Филологические науки |
| 8. Культурология | 19. Философские науки |
| 9. Медицинские науки | 20. Химические науки |
| 10. Педагогические науки | 21. Экономические науки |
| 11. Политические науки | 22. Юридические науки |

При написании и оформлении статей для печати редакция журнала просит придерживаться следующих правил.

- Заглавие статей должны соответствовать следующим требованиям:
 - заглавия научных статей должны быть информативными (*Web of Science* это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных);
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения;
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и др. объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг, известный только русскоговорящим специалистам.

Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

- Фамилии авторов статей на английском языке представляются в одной из принятых международных систем транслитерации (см. далее раздел «**Правила транслитерации**»)

Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит	Буква	Транслит
А	A	З	Z	П	P	Ч	CH
Б	B	И	I	Р	R	Ш	SH
В	V	Й	Y	С	S	Щ	SCH
Г	G	К	K	Т	T	Ъ, Ъ	опускается
Д	D	Л	L	У	U	Ы	Y
Е	E	М	M	Ф	F	Э	E
Ё	E	Н	N	Х	KH	Ю	YU
Ж	ZH	О	O	Ц	TS	Я	YA

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

- В структуру статьи должны входить: введение (краткое), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, выводы или заключение, список литературы, сведения о рецензентах. Не допускаются обозначения в названиях статей: сообщение 1, 2 и т.д., часть 1, 2 и т.д.

- Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее.

- Количество графического материала должно быть минимальным (не более 5 рисунков). Каждый рисунок должен иметь подпись (под рисунком), в которой дается объяснение всех его элементов. Для построения графиков и диаграмм следует использовать программу Microsoft Office Excel. Каждый рисунок вставляется в текст как объект Microsoft Office Excel.

- Библиографические ссылки в тексте статьи следует давать в квадратных скобках в соответствии с нумерацией в списке литературы. Список литературы для оригинальной

статьи – не менее 5 и не более 15 источников. Для научного обзора – не более 50 источников. Список литературы составляется в алфавитном порядке – сначала отечественные, затем зарубежные авторы и оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008.

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники

Новые требования к оформлению списка литературы на английском языке (см. далее раздел «ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).

7. Объем статьи не должен превышать 8 страниц А4 формата (1 страница – 2000 знаков, шрифт 12 Times New Roman, интервал – 1,5, поля: слева, справа, верх, низ – 2 см), включая таблицы, схемы, рисунки и список литературы. Публикация статьи, превышающей объем в 8 страниц, возможна при условии доплаты.

8. При предъявлении рукописи необходимо сообщать индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, имеющейся в библиотеках.

9. К рукописи должен быть приложен краткий реферат (резюме) статьи на русском и английском языках. **Новые требования к резюме (см. далее раздел «АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ).**

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТ 7.9-95 – 850 знаков, не менее 10 строк). Реферат объемом не менее 10 строк должен кратко излагать предмет статьи и основные содержащиеся в ней результаты. Реферат подготавливается на русском и английском языках.

Используемый шрифт – полужирный, размер шрифта – 10 пт. **Реферат на английском языке должен в начале текста содержать заголовок (название) статьи, инициалы и фамилии авторов также на английском языке.**

10. Обязательное указание места работы всех авторов. (Новые требования к англоязычному варианту – см. раздел «НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ» – ПРАВИЛ ДЛЯ АВТОРОВ), их должностей и контактной информации.

11. Наличие ключевых слов для каждой публикации.

12. Указывается шифр основной специальности, по которой выполнена данная работа.

13. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование статей.

14. Статья должна быть набрана на компьютере в программе Microsoft Office Word в одном файле.

15. Статьи могут быть представлены в редакцию двумя способами:

- Через «личный портфель» автора
- По электронной почте edition@rae.ru

Работы, поступившие через «Личный ПОРТФЕЛЬ автора» публикуются в первую очередь Взаимодействие с редакцией посредством «Личного портфеля» позволяет в режиме on-line представлять статьи в редакцию, добавлять, редактировать и исправлять материалы, оперативно получать запросы из редакции и отвечать на них, отслеживать в режиме реального времени этапы прохождения статьи в редакции. Обо всех произошедших изменениях в «Личном портфеле» автор дополнительно получает автоматическое сообщение по электронной почте.

Работы, поступившие по электронной почте, публикуются в порядке очереди по мере рассмотрения редакцией поступившей корреспонденции и осуществления переписки с автором.

Через «Личный портфель» или по электронной почте в редакцию одновременно направляется полный пакет документов:

- материалы статьи;
- сведения об авторах;
- копии двух рецензий докторов наук (по специальности работы);
- сканированная копия сопроводительного письма (подписанное руководителем учреждения) – содержит информацию о тех документах, которые автор высылает, куда и с какой целью.

Правила оформления сопроводительного письма.

Сопроводительное письмо к научной статье оформляется на бланке учреждения, где выполнялась работа, за подписью руководителя учреждения.

Если сопроводительное письмо оформляется не на бланке учреждения и не подписывается руководителем учреждения, оно должно быть **обязательно** подписано всеми авторами научной статьи.

Сопроводительное письмо обязательно (!) должно содержать следующий текст.

Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи в журнале «Фундаментальные исследования» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых сетевых версий номеров на Интернет-сайте журнала.

Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.

Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья негде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.

Также удостоверяем, что автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Фундаментальные исследования», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.

Сопроводительное письмо сканируется и файл загружается в личный портфель автора (или пересылается по электронной почте – если для отправки статьи не используется личный портфель).

• копия экспертного заключения – содержит информацию о том, что работа автора может быть опубликована в открытой печати и не содержит секретной информации (подпись руководителя учреждения). Для нерезидентов РФ экспертное заключение не требуется;

• копия документа об оплате.

Оригиналы запрашиваются редакцией при необходимости.

Редакция убедительно просит статьи, размещенные через «Личный портфель», не отправлять дополнительно по электронной почте. В этом случае сроки рассмотрения работы удлиняются (требуется время для идентификации и удаления копий).

16. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья автора (первого автора).

17. В конце каждой статьи указываются сведения о рецензентах: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город, рабочий телефон.

18. Журнал издается на средства авторов и подписчиков. **Плата с аспирантов (единственный автор) за публикацию статьи не взимается.** Обязательное представление справки об обучении в аспирантуре, заверенной руководителем учреждения. Оригинал справки с печатью учреждения высылается по почте по адресу: 105037, Москва, а/я 47, Академия естествознания. Сканированные копии справок не принимаются.

19. Представляя текст работы для публикации в журнале, автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата и других форм неправомерного заимствования в рукописи произведения, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций. Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений.

Редакция не несет ответственность за достоверность информации, приводимой авторами. Автор, направляя рукопись в Редакцию, принимает личную ответственность за оригинальность исследования, поручает Редакции обнаружить произведение посредством его опубликования в печати.

Плагиатом считается умышленное присвоение авторства чужого произведения науки или мысли или искусства или изобретения. Плагиат может быть нарушением авторско-правового законодательства и патентного законодательства и в качестве таковых может повлечь за собой юридическую ответственность Автора.

Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных Автором гарантий.

Редакция оставляет за собой право направлять статьи на дополнительное рецензирование. В этом случае сроки публикации продлеваются. Материалы дополнительной экспертизы предъявляются автору.

20. Направление материалов в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЬИ

УДК 615.035.4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ПЕРИОДА ТИТРАЦИИ ДОЗЫ ВАРФАРИНА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ¹Шварц Ю.Г., ¹Артанова Е.Л., ¹Салеева Е.В., ¹Соколов И.М.

¹ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ГСП ул. Большая Казачья, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

Проведен анализ взаимосвязи особенностей индивидуального подбора терапевтической дозы варфарина и клинических характеристик у больных фибрилляцией предсердий. Учитывались следующие характеристики периода подбора дозы: окончательная терапевтическая доза варфарина в мг, длительность подбора дозы в днях и максимальное значение международного нормализованного отношения (МНО), зарегистрированная в процессе титрования. При назначении варфарина больным с фибрилляцией предсердий его терапевтическая доза, длительность ее подбора и колебания при этом МНО, зависят от следующих клинических факторов – инсульта в анамнезе, наличие ожирения, поражения щитовидной железы, курения, и сопутствующей терапии, в частности, применение амиодарона. Однако у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий не установлено существенной зависимости особенностей подбора дозы варфарина от таких характеристик, как пол, возраст, количество сопутствующих заболеваний, наличие желчнокаменной болезни, сахарного диабета II типа, продолжительность аритмии, стойкости фибрилляции предсердий, функционального класса сердечной недостаточности и наличия стенокардии напряжения. По данным непараметрического корреляционного анализа изучаемые нами характеристики периода подбора терапевтической дозы варфарина не были значимо связаны между собой.

Ключевые слова: варфарин, фибрилляция предсердий, международное нормализованное отношение (МНО)

CHARACTERISTICS OF THE PERIOD DOSE TITRATION WARFARIN IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION. RELATIONSHIP WITH CLINICAL FACTORS¹Shvarts Y.G., ¹Artanova E.L., ¹Saleeva E.V., ¹Sokolov I.M.

¹Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail: kateha007@bk.ru

We have done the analysis of the relationship characteristics of the individual selection of therapeutic doses of warfarin and clinical characteristics in patients with atrial fibrillation. Following characteristics of the period of selection of a dose were considered: a definitive therapeutic dose of warfarin in mg, duration of selection of a dose in days and the maximum value of the international normalised relation (INR), registered in the course of titration. Therapeutic dose of warfarin, duration of its selection and fluctuations in thus INR depend on the following clinical factors – a history of stroke, obesity, thyroid lesions, smoking, and concomitant therapy, specifically, the use of amiodarone, in cases of appointment of warfarin in patients with atrial fibrillation. However at patients with combination Ischemic heart trouble and atrial fibrillation it is not established essential dependence of features of selection of a dose of warfarin from such characteristics, as a sex, age, quantity of accompanying diseases, presence of cholelithic illness, a diabetes of II type, duration of an arrhythmia, firmness of fibrillation of auricles, a functional class of warm insufficiency and presence of a stenocardia of pressure. According to the nonparametric correlation analysis characteristics of the period of selection of a therapeutic dose of warfarin haven't been significantly connected among themselves.

Keywords: warfarin, atrial fibrillation, an international normalized ratio (INR)

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее встречаемый вид аритмии в практике врача [7]. Инвалидизация и смертность больных с ФП остается высокой, особенно от ишемического инсульта и системные эмболии [4]...

Список литературы

1....

References

1...

Рецензенты: ФИО, ученая степень, звание, должность, место работы, город.

**Единый формат оформления приставных библиографических ссылок в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 «Библиографическая ссылка»
(Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на русском языке)**

Статьи из журналов и сборников:

Адорно Т.В. К логике социальных наук // *Вопр. философии.* – 1992. – № 10. – С. 76-86.

Crawford P.J. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works / P.J. Crawford, T.P. Barrett // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, могут не повторяться в сведениях об ответственности.

Crawford P.J., Barrett T.P. The reference librarian and the business professor: a strategic alliance that works // *Ref. Libr.* – 1997. – Vol. 3, № 58. – P. 75–85.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Корнилов В.И. Турбулентный пограничный слой на теле вращения при периодическом вдуве/отсосе // *Теплофизика и аэромеханика.* – 2006. – Т. 13, №. 3. – С. 369–385.

Кузнецов А.Ю. Консорциум – механизм организации подписки на электронные ресурсы // *Российский фонд фундаментальных исследований: десять лет служения российской науке.* – М.: Науч. мир, 2003. – С. 340–342.

Монографии:

Тарасова В.И. Политическая история Латинской Америки: учеб. для вузов. – 2-е изд. – М.: Проспект, 2006. – С. 305–412

Допускается предписанный знак точку и тире, разделяющий области библиографического описания, заменять точкой.

Философия культуры и философия науки: проблемы и гипотезы: межвуз. сб. науч. тр. / Саратов. гос. ун-т; [под ред. С. Ф. Мартыновича]. – Саратов : Изд-во Саратов. ун-та, 1999. – 199 с.

Допускается не использовать квадратные скобки для сведений, заимствованных не из предписанного источника информации.

Райзберг Б.А. Современный экономический словарь / Б.А. Райзберг, Л.У. Лозовский, Е.Б. Стародубцева. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Заголовок записи в ссылке может содержать имена одного, двух или трех авторов документа. Имена авторов, указанные в заголовке, не повторяются в сведениях об ответственности. Поэтому:

Райзберг Б.А., Лозовский Л.Ш., Стародубцева Е.Б. Современный экономический словарь. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ИНФРА-М, 2006. – 494 с.

Если авторов четыре и более, то заголовок не применяют (ГОСТ 7.80-2000).

Авторефераты

Глухов В.А. Исследование, разработка и построение системы электронной доставки документов в библиотеке: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Новосибирск, 2000. – 18 с.

Диссертации

Фенухин В.И. Этнополитические конфликты в современной России: на примере Северокавказского региона : дис. ... канд. полит. наук. – М., 2002. – С. 54–55.

Аналитические обзоры:

Экономика и политика России и государств ближнего зарубежья : аналит. обзор, апр. 2007 / Рос. акад. наук, Ин-т мировой экономики и междунар. отношений. – М. : ИМЭМО, 2007. – 39 с.

Патенты:

Патент РФ № 2000130511/28, 04.12.2000.

Еськов Д.Н., Бонштедт Б.Э., Корешев С.Н., Лебедева Г.И., Серегин А.Г. Оптико-электронный аппарат // Патент России № 2122745.1998. Бюл. № 33.

Материалы конференций

Археология: история и перспективы: сб. ст. Первой межрегион. конф. – Ярославль, 2003. – 350 с.

Марьинских Д.М. Разработка ландшафтного плана как необходимое условие устойчивого развития города (на примере Тюмени) // Экология ландшафта и планирование землепользования: тезисы докл. Всерос. конф. (Иркутск, 11-12 сент. 2000 г.). – Новосибирск, 2000. – С. 125–128.

Интернет-документы:

Официальные периодические издания : электронный путеводитель / Рос. нац. б-ка, Центр правовой информации. [СПб.], 2005/2007. URL:

<http://www.nlr.ru/lawcenter/izd/index.html> (дата обращения: 18.01.2007).

Логинова Л. Г. Сущность результата дополнительного образования детей // Образование: исследовано в мире: междунар. науч. пед. интернет-журн. 21.10.03. URL:

<http://www.oim.ru/reader.asp?nomers=366> (дата обращения: 17.04.07).

<http://www.nlr.ru/index.html> (дата обращения: 20.02.2007).

Рынок тренингов Новосибирска: своя игра [Электронный ресурс]. – Режим доступа:

<http://nsk.adme.ru/news/2006/07/03/2121.html> (дата обращения: 17.10.08).

Литчфорд Е.У. С Белой Армией по Сибири [Электронный ресурс] // Восточный фронт Армии Генерала А.В. Колчака: сайт. – URL: <http://east-front.narod.ru/memo/latchford.htm> (дата обращения 23.08.2007).

Примеры оформления ссылок и приставных списков литературы на латинице:
На библиографические записи на латинице не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «—»).

Составляющими в библиографических ссылках являются фамилии всех авторов и названия журналов.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovye resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchennykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vozrozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011)

ОБРАЗЕЦ ОФОРМЛЕНИЯ РЕЦЕНЗИИ

РЕЦЕНЗИЯ

на статью (Фамилии, инициалы авторов, полное название статьи)

Научное направление работы. Для мультидисциплинарных исследований указываются не более 3 научных направлений.

Класс статьи: оригинальное научное исследование, новые технологии, методы, фундаментальные исследования, научный обзор, дискуссия, обмен опытом, наблюдения из практики, практические рекомендации, рецензия, лекция, краткое сообщение, юбилей, информационное сообщение, решения съездов, конференций, пленумов.

Научная новизна: 1) Постановка новой проблемы, обоснование оригинальной теории, концепции, доказательства, закономерности 2) Фактическое подтверждение собственной концепции, теории 3) Подтверждение новой оригинальной заимствованной концепции 4) Решение частной научной задачи 5) Констатация известных фактов

Оценка достоверности представленных результатов.

Практическая значимость. Предложены: 1) Новые методы 2) Новая классификация, алгоритм 3) Новые препараты, вещества, механизмы, технологии, результаты их апробации 4) Даны частные или слишком общие, неконкретные рекомендации 5) Практических целей не ставится.

Формальная характеристика статьи.

Стиль изложения – хороший, (не) требует правки, сокращения.

Таблицы – (не) информативны, избыточны.

Рисунки – приемлемы, перегружены информацией, (не) повторяют содержание таблиц.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статья актуальна, обладает научной и практической новизной, рекомендуется для печати.

Рецензент Фамилия, инициалы

Полные сведения о рецензенте: Фамилия, имя, отчество полностью, ученая степень и звание, должность, сведения об учреждении (название с указанием ведомственной принадлежности), адрес, с почтовым индексом, номер, телефона и факса с кодом города).

Дата

Подпись

Подлинность подписи рецензента подтверждаю: Секретарь

Печать учреждения

ПРАВИЛА ТРАНСЛИТЕРАЦИИ

Произвольный выбор транслитерации неизбежно приводит к многообразию вариантов представления фамилии одного автора и в результате затрудняет его идентификацию и объединение данных о его публикациях и цитировании под одним профилем (идентификатором – ID автора)

Представление русскоязычного текста (кириллицы) по различным правилам транслитерации (или вообще без правил) ведет к потере необходимой информации в аналитической системе SCOPUS.

НАЗВАНИЯ ОРГАНИЗАЦИЙ

Использование общепринятого переводного варианта названия организации является наиболее предпочтительным. Употребление в статье официального, без сокращений, названия организации на английском языке позволит наиболее точно идентифицировать принадлежность авторов, предотвратит потери статей в системе анализа организаций и авторов. Прежде всего, это касается названий университетов и других учебных заведений, академических и отраслевых институтов. Это позволит также избежать расхождений между вариантами названий организаций в переводных, зарубежных и русскоязычных журналах. Исключения составляют не переводимые на английский язык наименования фирм. Такие названия, безусловно, даются в транслитерированном варианте.

Употребление сокращений или аббревиатур способствует потере статей при учете публикаций организации, особенно если аббревиатуры не относятся к общепринятым.

Излишним является использование перед основным названием принятых в последние годы составных частей названий организаций, обозначающих принадлежность ведомству, форму собственности, статус организации («Учреждение Российской академии наук...», «Федеральное государственное унитарное предприятие...», «ФГОУ ВПО...», «Национальный исследовательский...» и т.п.), что затрудняет идентификацию организации.

В свете постоянных изменений статусов, форм собственности и названий российских организаций (в т.ч. с образованием федеральных и национальных университетов, в которые в настоящее время вливаются большое количество активно публикующихся государственных университетов и институтов) существуют определенные опасения, что еще более усложнится идентификация и установление связей между авторами и организациями. В этой ситуации **желательно в статьях указывать полное название организации**, включенной, например, в федеральный университет, **если она сохранила свое прежнее название**. В таком случае она будет учтена и в своем профиле, и в профиле федерального университета:

Например, варианты Таганрогский технологический институт Южного федерального университета:
Taganrogskiĭ Tekhnologicheskij Institut Yuzhnogo Federal'nogo Universiteta;
Taganrog Technological Institute, South Federal University

В этот же профиль должны войти и прежние названия этого университета.

Для национальных исследовательских университетов важно сохранить свое основное название.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

АВТОРСКИЕ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИИ) НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Необходимо иметь в виду, что аннотации (рефераты, авторские резюме) на английском языке в русскоязычном издании являются для иностранных ученых и специалистов основным и, как правило, единственным источником информации о содержании статьи и изложенных в ней результатах исследований. Зарубежные специалисты по аннотации оценивают публикацию, определяют свой интерес к работе российского ученого, могут использовать ее в своей публикации и сделать на неё ссылку, открыть дискуссию с автором,

запросить полный текст и т.д. Аннотация на английском языке на русскоязычную статью по объему может быть больше аннотации на русском языке, так как за русскоязычной аннотацией идет полный текст на этом же языке.

Аналогично можно сказать и об аннотациях к статьям, опубликованным на английском языке. Но даже в требованиях зарубежных издательств к статьям на английском языке указывается на объем аннотации в размере 100-250 слов.

Перечислим обязательные качества аннотаций на английском языке к русскоязычным статьям. Аннотации должны быть:

- информативными (не содержать общих слов);
- оригинальными (не быть калькой русскоязычной аннотации);
- содержательными (отражать основное содержание статьи и результаты исследований);
- структурированными (следовать логике описания результатов в статье);
- «англоязычными» (написаны качественным английским языком);
- компактными (укладываться в объем от 100 до 250 слов).

В аннотациях, которые пишут наши авторы, допускаются самые элементарные ошибки. Чаще всего аннотации представляют прямой перевод русскоязычного варианта, избыточно общими ничегоне значащими словами, увеличивающими объем, но не способствующими раскрытию содержания и сути статьи. А еще чаще объем аннотации составляет всего несколько строк (3-5). При переводе аннотаций не используется англоязычная специальная терминология, что затрудняет понимание текста зарубежными специалистами. В зарубежной БД такое представление содержания статьи совершенно неприемлемо.

Опыт показывает, что самое сложное для российского автора при подготовке аннотации – представить кратко результаты своей работы. Поэтому одним из проверенных вариантов аннотации является краткое повторение в ней структуры статьи, включающей введение, цели и задачи, методы, результаты, заключение. Такой способ составления аннотаций получил распространение и в зарубежных журналах.

В качестве помощи для написания аннотаций (рефератов) можно рекомендовать, по крайней мере, два варианта правил. Один из вариантов – российский ГОСТ 7.9-95 «Реферат и аннотация. Общие требования», разработанные специалистами ВИНТИ.

Второй – рекомендации к написанию аннотаций для англоязычных статей, подаваемых в журналы издательства Emerald (Великобритания). При рассмотрении первого варианта необходимо учитывать, что он был разработан, в основном, как руководство для референтов, готовящих рефераты для информационных изданий. Второй вариант – требования к аннотациям англоязычных статей. Поэтому требуемый объем в 100 слов в нашем случае, скорее всего, нельзя назвать достаточным. Ниже приводятся выдержки из указанных двух вариантов. Они в значительной степени повторяют друг друга, что еще раз подчеркивает важность предлагаемых в них положений. Текст ГОСТа незначительно изменен с учетом специфики рефератов на английском языке.

КРАТКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ АВТОРСКИХ РЕЗЮМЕ (АННОТАЦИЙ, РЕФЕРАТОВ К СТАТЬЯМ) (подготовлены на основе ГОСТ 7.9-95)

Авторское резюме ближе по своему содержанию, структуре, целям и задачам к реферату. Это – краткое точное изложение содержания документа, включающее основные фактические сведения и выводы описываемой работы.

Текст авторского резюме (в дальнейшем – реферата) должен быть лаконичен и четок, свободен от второстепенной информации, отличаться убедительностью формулировок.

Объем реферата должен включать минимум 100-250 слов (по ГОСТу – 850 знаков, не менее 10 строк).

Реферат включает следующие аспекты содержания статьи:

- предмет, тему, цель работы;
- метод или методологию проведения работы;
- результаты работы;
- область применения результатов;
- выводы.

Последовательность изложения содержания статьи можно изменить, начав с изложения результатов работы и выводов.

Предмет, тема, цель работы указываются в том случае, если они не ясны из заглавия статьи.

Метод или методологию проведения работы целесообразно описывать в том случае, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. В рефератах документов, описывающих экспериментальные работы, указывают источники данных и характер их обработки.

Результаты работы описывают предельно точно и информативно. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, фактические данные, обнаруженные взаимосвязи и закономерности. При этом отдается предпочтение новым результатам и данным долгосрочного значения, важным открытиям, выводам, которые опровергают существующие теории, а также данным, которые, по мнению автора, имеют практическое значение.

Выводы могут сопровождаться рекомендациями, оценками, предложениями, гипотезами, описанными в статье.

Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте реферата. Следует избегать лишних вводных фраз (например, «автор статьи рассматривает...»). Исторические справки, если они не составляют основное содержание документа, описание ранее опубликованных работ и общеизвестные положения в реферате не приводятся.

В тексте реферата следует употреблять синтаксические конструкции, свойственные языку научных и технических документов, избегать сложных грамматических конструкций (не применимых в научном английском языке).

В тексте реферата на английском языке следует применять терминологию, характерную для иностранных специальных текстов. Следует избегать употребления терминов, являющихся прямой калькой русскоязычных терминов. Необходимо соблюдать единство терминологии в пределах реферата.

В тексте реферата следует применять значимые слова из текста статьи.

Сокращения и условные обозначения, кроме общеупотребительных (в том числе в англоязычных специальных текстах), применяют в исключительных случаях или дают их определения при первом употреблении.

Единицы физических величин следует приводить в международной системе СИ.

Допускается приводить в круглых скобках рядом с величиной в системе СИ значение величины в системе единиц, использованной в исходном документе.

Таблицы, формулы, чертежи, рисунки, схемы, диаграммы включаются только в случае необходимости, если они раскрывают основное содержание документа и позволяют сократить объем реферата.

Формулы, приводимые неоднократно, могут иметь порядковую нумерацию, причем нумерация формул в реферате может не совпадать с нумерацией формул в оригинале.

В реферате не делаются ссылки на номер публикации в списке литературы к статье.

Объем текста реферата в рамках общего положения определяется содержанием документа (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением).

**ВЫДЕРЖКА ИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ
АВТОРАМ ЖУРНАЛОВ ИЗДАТЕЛЬСТВА EMERALD
(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm>)**

Авторское резюме (реферат, abstract) является кратким резюме большей по объему работы, имеющей научный характер, которое публикуется в отрыве от основного текста и, следовательно, само по себе должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Оно должно излагать существенные факты работы, и не должно преувеличивать или содержать материал, который отсутствует в основной части публикации.

Авторское резюме выполняет функцию справочного инструмента (для библиотеки, реферативной службы), позволяющего читателю понять, следует ли ему читать или не читать полный текст.

Авторское резюме включает:

1. Цель работы в сжатой форме. Предыстория (история вопроса) может быть приведена только в том случае, если она связана контекстом с целью.

2. Кратко излагая основные факты работы, необходимо помнить следующие моменты:

– необходимо следовать хронологии статьи и использовать ее заголовки в качестве руководства;

– не включать несущественные детали (см. пример «Как не надо писать реферат»);

– вы пишете для компетентной аудитории, поэтому вы можете использовать техническую (специальную) терминологию вашей дисциплины, четко излагая свое мнение и имея также в виду, что вы пишете для международной аудитории;

– текст должен быть связным с использованием слов «следовательно», «более того», «например», «в результате» и т.д. («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), либо разрозненные излагаемые положения должны логично вытекать один из другого;

– необходимо использовать активный, а не пассивный залог, т.е. «The study tested», но не «It was tested in this study» (частая ошибка российских аннотаций);

– стиль письма должен быть компактным (плотным), поэтому предложения, вероятнее всего, будут длиннее, чем обычно.

Примеры, как не надо писать реферат, приведены на сайте издательства

(<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=3&>). Как

видно из примеров, не всегда большой объем означает хороший реферат.

На сайте издательства также приведены примеры хороших рефератов для различных типов статей (обзоры, научные статьи, концептуальные статьи, практические статьи)

<http://www.emeraldinsight.com/authors/guides/write/abstracts.htm?part=2&PHPSESID=hdac5rtkb73ae013ofk4g8nrv1>.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

ПРИСТАТЕЙНЫЕ СПИСКИ ЛИТЕРАТУРЫ

Списки литературы представляются в двух вариантах:

1. В соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 2008 (русскоязычный вариант вместе с зарубежными источниками).

2. Вариант на латинице, повторяя список литературы к русскоязычной части, независимо от того, имеются или нет в нем иностранные источники.

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов, следовательно (по цепочке) – организации, региона, страны. По цитированию журнала определяется его научный уровень, авторитетность, эффективность деятельности его редакционного совета и т.д. Из чего следует, что наиболее значимыми составляющими в библиографических ссылках являются фамилии авторов и названия журналов. Причем для того, чтобы все авторы публикации были учтены в системе, необходимо в описание статьи вносить всех авторов, не сокращая их тремя, четырьмя и т.п. Заглавия статей в этом случае дают дополнительную информацию об их содержании и в аналитической системе не используются, поэтому они могут опускаться.

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Такая ссылка позволяет проводить анализ по авторам и названию журнала, что и является ее главной целью.

Ни в одном из зарубежных стандартов на библиографические записи не используются разделительные знаки, применяемые в российском ГОСТе («//» и «–»).

В Интернете существует достаточно много бесплатных программ для создания общепринятых в мировой практике библиографических описаний на латинице.

Ниже приведены несколько ссылок на такие сайты:

<http://www.easybib.com/>

<http://www.bibme.org/>

<http://www.sourceaid.com/>

При составлении списков литературы для зарубежных БД важно понимать, что чем больше будут ссылки на российские источники соответствовать требованиям, предъявляемым к иностранным источникам, тем легче они будут восприниматься системой. И чем лучше в ссылках будут представлены авторы и названия журналов (и других источников), тем точнее будут статистические и аналитические данные о них в системе SCOPUS.

Ниже приведены примеры ссылок на российские публикации в соответствии с вариантами описанными выше.

Статьи из журналов:

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. *Neftyanoe khozyaistvo – Oil Industry*, 2008, no. 11, pp. 54–57.

Dyachenko, V.D., Krivokolysko, S.G., Nesterov, V.N., and Litvinov, V.P., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1996, no. 9, p. 1243

Статьи из электронных журналов описываются аналогично печатным изданиям с дополнением данных об адресе доступа.

Пример описания статьи из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P., *Journal of Computer-Mediated Communication*, 1999, Vol. 5, No. 2, available at: www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2.

Материалы конференций:

Usmanov T.S., Gusmanov A.A., Mullagalin I.Z., Muhametshina R.Ju., Chervyakova A.N., Sveshnikov A.V. *Trudy 6 Mezhdunarodnogo Simpoziuma «ovyе resursosberegayushchie tekhnologii nedropol'zovaniya i povysheniya neftegazootdachi»* (Proc. 6th Int. Technol. Symp. «New energy saving subsoil technologies and the increasing of the oil and gas impact»). Moscow, 2007, pp. 267–272.

Главное в описаниях конференций – название конференции на языке оригинала (в транслитерации, если нет ее английского названия), выделенное курсивом. В скобках дается перевод названия на английский язык. Выходные данные (место проведения конференции, место издания, страницы) должны быть представлены на английском языке.

Книги (монографии, сборники, материалы конференций в целом):

Belaya kniga po nanotekhnologiyam: issledovaniya v oblasti nanochastits, nanostruktur i nanokompozitov v Rossiiskoi Federatsii (po materialam Pervogo Vserossiiskogo soveshchaniya uchenykh, inzhenerov i proizvoditelei v oblasti nanotekhnologii [White Book in Nanotechnologies: Studies in the Field of Nanoparticles, Nanostructures and Nanocomposites in the Russian Federation: Proceedings of the First All-Russian Conference of Scientists, Engineers and Manufacturers in the Field of Nanotechnology]. Moscow, LKI, 2007.

Nenashev M.F. *Poslednee pravitel'tvo SSSR* [Last government of the USSR]. Moscow, Krom Publ., 1993. 221 p.

From disaster to rebirth: the causes and consequences of the destruction of the Soviet Union [Ot katastrofy k vrozhdeniju: prichiny i posledstviya razrusheniya SSSR]. Moscow, HSE Publ., 1999. 381 p.

Kanevskaya R.D. *Matematicheskoe modelirovanie gidrodinamicheskikh protsessov razrabotki mestorozhdenii uglevodorodov* (Mathematical modeling of hydrodynamic processes of hydrocarbon deposit development). Izhevsk, 2002. 140 p.

Latyshev, V.N., *Tribologiya rezaniya. Kn. 1: Friksionnye protsessy pri rezanie metallov* (Tribology of Cutting, Vol. 1: Frictional Processes in Metal Cutting), Ivanovo: Ivanovskii Gos. Univ., 2009.

Ссылка на Интернет-ресурс:

APA Style (2011), Available at: <http://www.apastyle.org/apa-style-help.aspx> (accessed 5 February 2011).

Pravila Tsitirovaniya Istochnikov (Rules for the Citing of Sources) Available at: <http://www.scribd.com/doc/1034528/> (accessed 7 February 2011).

Как видно из приведенных примеров, чаще всего, название источника, независимо от того, журнал это, монография, сборник статей или название конференции, выделяется курсивом. Дополнительная информация – перевод на английский язык названия источника приводится в квадратных или круглых скобках шрифтом, используемым для всех остальных составляющих описания.

Из всего выше сказанного можно сформулировать следующее краткое резюме в качестве рекомендаций по составлению ссылок в романском алфавите в англоязычной части статьи и пристатейной библиографии, предназначенной для зарубежных БД:

1. Отказаться от использования ГОСТ 5.0.7. Библиографическая ссылка;
2. Следовать правилам, позволяющим легко идентифицировать 2 основных элемента описаний – авторов и источник.
3. Не перегружать ссылки транслитерацией заглавий статей, либо давать их совместно с переводом.
4. Придерживаться одной из распространенных систем транслитерации фамилий авторов, заглавий статей (если их включать) и названий источников.
5. При ссылке на статьи из российских журналов, имеющих переводную версию, лучше давать ссылку на переводную версию статьи.

(В соответствии с рекомендациями О.В. Кирилловой, к.т.н., заведующей отделением ВИНТИ РАН члена Экспертного совета (CSAB) БД SCOPUS)

Оплата издательских расходов составляет:

3500 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через **сервис Личный портфель**;

5500 руб. – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте **без использования сервиса Личного портфеля**;

4200 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через **сервис Личный портфель**;

6200 руб. – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте **без использования сервиса Личного портфеля**;

Для оформления финансовых документов на юридические лица просим предоставлять **ФИО директора или иного лица, уполномоченного подписывать договор, телефон (обязательно), реквизиты организации.**

Банковские реквизиты:

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»*

*** Просим указывать только одно из предоставленных названий организации. Иное сокращение наименования организации получателя не допускается. При ином сокращении наименования организации денежные средства не будут получены на расчетный счет организации!!!**

ИНН 6453117343

КПП 645301001

р/с 40702810700540002324

Банк получателя: Нижегородский филиал ОАО «Банк Москвы» г. Нижний Новгород
к/с 30101810100000000832

БИК 042282832

Назначение платежа*: Издательские услуги. Без НДС. ФИО автора.

***В случае иной формулировки назначения платежа будет осуществлен возврат денежных средств!**

Копия платежного поручения высылается через «Личный портфель автора», по e-mail: edition@rae.ru или по факсу +7 (8452)-47-76-77.

**Библиотеки, научные и информационные организации,
получающие обязательный бесплатный экземпляр печатных изданий**

№	Наименование получателя	Адрес получателя
1.	Российская книжная палата	121019, г. Москва, Кремлевская наб., 1/9
2.	Российская государственная библиотека	101000, г. Москва, ул.Воздвиженка, 3/5
3.	Российская национальная библиотека	191069, г. Санкт-Петербург, ул. Садовая, 18
4.	Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук	630200, г. Новосибирск, ул. Восход, 15
5.	Дальневосточная государственная научная библиотека	680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 1/72
6.	Библиотека Российской академии наук	199034, г. Санкт-Петербург, Биржевая линия, 1
7.	Парламентская библиотека аппарата Государственной Думы и Федерального собрания	103009, г. Москва, ул.Охотный ряд, 1
8.	Администрация Президента Российской Федерации. Библиотека	103132, г. Москва, Старая пл., 8/5
9.	Библиотека Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	119899, г. Москва, Воробьевы горы
10.	Государственная публичная научно-техническая библиотека России	103919, г. Москва, ул.Кузнецкий мост, 12
11.	Всероссийская государственная библиотека иностранной литературы	109189, г. Москва, ул. Николаямская, 1
12.	Институт научной информации по общественным наукам Российской академии наук	117418, г. Москва, Нахимовский пр-т, 51/21
13.	Библиотека по естественным наукам Российской академии наук	119890, г. Москва, ул.Знаменка 11/11
14.	Государственная публичная историческая библиотека Российской Федерации	101000, г. Москва, Центр, Старосадский пер., 9
15.	Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук	125315, г. Москва, ул.Усиевича, 20
16.	Государственная общественно-политическая библиотека	129256, г. Москва, ул.Вильгельма Пика, 4, корп. 2
17.	Центральная научная сельскохозяйственная библиотека	107139, г. Москва, Орликов пер., 3, корп. В
18.	Политехнический музей. Центральная политехническая библиотека	101000, г. Москва, Политехнический пр-д, 2, п.10
19.	Московская медицинская академия имени И.М. Сеченова, Центральная научная медицинская библиотека	117418, г. Москва, Нахимовский пр-кт, 49
20.	ВИНИТИ РАН (отдел комплектования)	125190, г. Москва, ул. Усиевича,20, комн. 401.

ЗАКАЗ ЖУРНАЛА «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ»

Для приобретения журнала необходимо:

1. Оплатить заказ.
2. Заполнить форму заказа журнала.
3. Выслать форму заказа журнала и сканкопию платежного документа в редакцию журнала по e-mail: edition@rae.ru.

Стоимость одного экземпляра журнала (с учетом почтовых расходов):

- Для физических лиц – 1150 рублей
 Для юридических лиц – 1850 рублей
 Для иностранных ученых – 1850 рублей

ФОРМА ЗАКАЗА ЖУРНАЛА

Информация об оплате способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
Сканкопия платежного документа об оплате	
ФИО получателя полностью	
Адрес для высылки заказной корреспонденции индекс обязательно	
ФИО полностью первого автора запрашиваемой работы	
Название публикации	
Название журнала, номер и год	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, звание	
Телефон указать код города	
E-mail	

Образец заполнения платежного поручения:

Получатель ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естественных наук	Сч. №	40702810700540002324
	БИК	042282832
Банк получателя Нижегородский филиал ОАО «Банк Москвы» г. Нижний Новгород	к/с	30101810100000000832

НАЗНАЧЕНИЕ ПЛАТЕЖА: «ИЗДАТЕЛЬСКИЕ УСЛУГИ. БЕЗ НДС. ФИО»

Особое внимание обратите на точность почтового адреса с индексом, по которому вы хотите получать издания. На все вопросы, связанные с подпиской, Вам ответят по телефону: 8 (8452)-47-76-77.

По запросу (факс 8 (8452)-47-76-77, E-mail: stukova@rae.ru) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.