

**ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ** № 7 2014  
**ИССЛЕДОВАНИЯ** Часть 4

Научный журнал

---

Электронная версия  
[www.fr.rae.ru](http://www.fr.rae.ru)  
12 выпусков в год  
Импакт фактор  
РИНЦ – 0,296

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](mailto:edition@rae.ru)

*Директор*  
*к.м.н. Стукова Н.Ю.*

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

Подписано в печать 2014

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

Технический редактор  
Доронкина Е.Н.  
Корректор  
Бердникова Т.В.

Усл. печ. л. 28,3.  
Тираж 1000 экз. Заказ ФИ 2014/7  
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 Казимилова 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 Гаджихамедов 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

№ 7 2014  
Part 4  
Scientific journal

---

The journal is based in 2003

The electronic version takes place on a site [www.fr.rae.ru](http://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**

СПЕКТРЫ ЛИПИДОВ И ФОСФОЛИПИДОВ ЗАКЛАДОК ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ ГЕОХИМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ <i>Асадулаева М.Н., Лазько А.Е., Лазько М.В.</i> .....	658
ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У СТАРЫХ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ГИПОКСИТЕРАПИИ <i>Балабекова М.К., Рысбекова Н.Н., Жукешева М.К., Аскарлова А.Е., Нурмухамбетов А.Н.</i> .....	662
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ СТРЕССОВЫЕ РАССТРОЙСТВА <i>Гильмутдинова Л.Т., Ямилова Г.Т., Исеева Д.Р., Мустафин Х.М., Гильмутдинов Б.Р.</i> .....	667
СЫВОРОТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕМЕЙСТВА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- $\beta$ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИ НСУ-ИНФЕКЦИИ <i>Горелова И.С., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф.</i> .....	671
КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТРУКТУРНО- РЕЗОНАНСНОЙ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ <i>Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Харченко С.А., Зборовская И.А.</i> .....	675
ОСОБЕННОСТИ ТЕМПА СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН 60–89 ЛЕТ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ <i>Грибанов А.В., Дёмин А.В.</i> .....	680
ОЦЕНКА УРОВНЯ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ О ФАКТОРАХ РИСКА ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Демьянов А.В.</i> .....	685
ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ В ЭРИТРОЦИТАХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ CAP <i>Долгова Д.Р., Генинг С.О., Антонеева И.И., Пирмамедова С.С., Михеенко А.А., Мясникова Д.Ф., Наковкина Е.С., Насырова Е.Ю.</i> .....	689
ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА ПРИ МЕЗИАЛЬНОМ ПРИКУСЕ У ТАНЗАНИЙЦЕВ <i>Жулев Е.Н., Мвакатобе Амбеге Д., Николаева Е.Ю.</i> .....	693
ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ И ПУТИ ЕЕ СНИЖЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ПРЕДПРИЯТИЙ ОТРАСЛИ МАШИНОСТРОЕНИЯ Г. НИЖНЕГО НОВГОРОДА) <i>Зеляева Н.В.</i> .....	698
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНТЕРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕАНОЛА АЦЕГЛУМАТА И ЭТОКСИДОЛА НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНА И ДИКЛОФЕНАКА <i>Зорькин М.В., Аткарская О.А., Зорькина А.В.</i> .....	706
СКЛЕРОЗ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА <i>Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С., Корсунова Е.Н., Скрипцова С.А.</i> .....	711

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН НА ЧАСТОТАХ ОКСИДА АЗОТА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В СОСУДАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ <i>Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Сахань М.А.</i> .....	719
ВЗАИМОСВЯЗЬ АНОМАЛИЙ РАСПОЛОЖЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ С ФАКТОРАМИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА <i>Колчина В.В., Азарова Л.В.</i> .....	723
СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВЛИЯНИЯ СТРЕССОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УЧЕБНЫХ СТРЕССОВ В МОЛОДЕЖНОЙ СРЕДЕ <i>Котова Г.Н.</i> .....	728
ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА БЕНЗОЛОМ, ФЕНОЛОМ, БЕНЗ(А)ПИРЕНОМ <i>Луژهцкий К.П., Устинова О.Ю., Палагина Л.Н., Маклакова О.А.</i> .....	732
ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СУБЪЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ <i>Лященко М.А., Грехов Р.А., Харченко С.А., Сулейманова Г.П.</i> .....	736
ОСОБЕННОСТИ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫХ ФОРМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ АЭРОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ МЕТАЛЛОВ (МАРГАНЕЦ, ВАНАДИЙ) <i>Маклакова О.А., Устинова О.Ю., Валина С.Л.</i> .....	739
СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Мальшиев А.В., Трубилин В.Н., Маккаева С.М., Янченко С.В., Аль-Рашид З.Ж., Гусев Ю.А., Рамазанова Л.Ш.</i> .....	743
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КАРУБИЦИНА ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРОБУКОЛОМ, МЕКСИДОЛОМ, $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛОМ НА РОСТ ПЕРВИЧНОГО ОПУХОЛЕВОГО УЗЛА И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС <i>Микуляк Н.И., Миннигалиева С.Д., Магдеев Р.Р., Кинзирский А.С., Микуляк А.И., Соломанина О.О.</i> .....	748
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ И ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ <i>Михаленко И.В., Кривоногова Т.С., Михалев Е.В., Столицин В.А., Гергет О.М., Хаитова З.К.</i> .....	753
РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ <i>Никитина В.В., Воробьева И.С., Гладилин Г.П., Кутырева Н.В.</i> .....	759
ОСОБЕННОСТИ УДЛИНЕНИЯ ГОЛЕНИ В ПРОКСИМАЛЬНОЙ ТРЕТИ МЕТОДОМ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПО ИЛИЗАРОВУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ УДЛИНЕНИЯ <i>Новиков К.И., Мурадисинов С.О., Колесникова Э.С., Дьячков К.А., Дьячкова Г.В., Новикова О.С.</i> .....	763

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ SL-СЕЛЕКТИНА – МОЛЕКУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ <i>Павленко В.В., Амирханова Л.Э., Павленко А.Ф.</i> .....	767
КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С УЧЕТОМ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ <i>Пажигова З.Б., Карпов С.М., Шевченко П.П., Каширин А.И.</i> .....	771
АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТОПЫ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЕЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ <i>Пономарева И.П., Дьякова Е.М., Сотников К.А., Крылов Д.В., Ващенко В.А.</i> .....	776
ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ДЕМЕНЦИЯХ <i>Сиденкова А.П., Соколова И.В.</i> .....	781
РОЛЬ СТРУКТУР СТВОЛА МОЗГА В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА <i>Сичинава Д.К., Похотько А.Г., Глумскова Ю.Д.</i> .....	786
ЭНДОТЕЛИЙПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИБОРНОЛА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА <i>Смольякова В.И., Щетинин П.П., Плотникова Т.М., Кучин А.В.</i> .....	790
ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРОДУОДЕНИТ У ДЕТЕЙ, ПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПИТЬЕВУЮ ВОДУ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ МАРГАНЦА И ПРОДУКТОВ ГИПЕРХЛОРИРОВАНИЯ <i>Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Маклакова О.А.</i> .....	795
ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА СЛЮНЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ АДЕНОТОНЗИЛЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ <i>Фурманова Е.А., Нагаева Т.А., Балашева И.И., Пономарева Д.А., Басарева Н.И.</i> .....	798
О ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ВОЗРАСТАНИЯ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕОПЛАЗИИ У БОЛЬНЫХ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ <i>Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Понукалина Е.В., Агабеков А.И.</i> .....	803
ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ <i>Шамараева И.В., Пономарева И.П., Процаев К.И.</i> .....	807
ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ СТЕНКИ ВЛАГАЛИЩА КРЫС <i>Шурыгина О.В., Ямичиков Н.В., Абрамов В.Н., Балашов В.П.</i> .....	812
<b>Научные обзоры</b>	
БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХЛОРФЕНОКСИГЕРБИЦИДОВ <i>Ахметченко З.А., Муфазалова Н.А., Муфазалова Л.Ф.</i> .....	817
ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПРОБЛЕМ РАЗВИТИЯ ДОНОРСТВА В РОССИИ <i>Дронов Е.В., Гильмутдинов Р.Г., Захарова И.В., Бегун Д.Н.</i> .....	825
ФОРМИРОВАНИЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ <i>Затравкина Т.Ю., Норкин И.А.</i> .....	830

---

КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ	
<i>Камилов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Еникеев Д.А.</i> .....	836
РОЛЬ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	
<i>Машкин А.М., Шаназаров Н.А., Батырбеков К.У.</i> .....	843
К ФАРМАКОЛОГИИ АФОБАЗОЛА	
<i>Разумная Ф.Г., Камилов Ф.Х., Капулер О.М., Муфазалова Н.А.</i> .....	848
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ .....	856

---

**CONTENTS**
**Medical sciences**

SPECTRA OF LIPIDS AND PHOSPHOLIPIDS OF LAYING TUBULAR BONES IN DIFFERENT GEOCHEMICAL CONDITIONS <i>Asadulaeva M.N., Lazko A.E., Lazko M.V.</i> .....	658
STUDY OF BEHAVIORAL REACTIONS OF OLD RATS TREATED WITH HYPOXIA <i>Balabekova M.K., Ryspekova N.N., Zhukesheva M.K., Askarova A.E., Nurmuhambetov A.N.</i> .....	662
MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY UNDERGOING POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER <i>Gilmudtinova L.T., Yamilova G.T., Iseeva D.R., Mustafin K.M., Gilmudtinov B.R.</i> .....	667
SERUM LEVELS OF THE TRANSFORMING GROWTH FACTOR-B FAMILY IN PATIENTS WITH LIVER FIBROSIS OF HCV-INFECTION <i>Gorelova I.S., Markelova E.V., Skljjar L.F.</i> .....	671
CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL EVALUATION OF STRUCTURAL RESONANCE ELECTROMAGNETIC THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS <i>Grekhov R.A., Suleymanova G.P., Kharchenko S.A., Zborovskaya I.A.</i> .....	675
PECULIARITIES OF AGING RATE IN WOMEN 60-89 YEARS OLD IN VARIOUS CLIMATIC AND GEOGRAPHICAL CONDITIONS <i>Gribanov A.V., Dyomin A.V.</i> .....	680
ASSESSMENT OF THE LEVEL OF AWARENESS ON THE RISK FACTORS OF STROKE IN PATIENTS OF MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE ORENBURG REGION <i>Demyanov A.V.</i> .....	685
OXIDIZING MODIFICATION OF PROTEINS IN ERYTHROCYTES OF SUFFERING FROM CANCER OVARIAN AFTER A POLYCHEMOTHERAPY ACCORDING TO CAP SCHEME <i>Dolgova D.R., Gening S.O., Antoneeva I.I., Pirmamedova S.S., Mikheenko A.A., Myasnikova D.F., Nakovkina D.F., Nasyrova E.Y.</i> .....	689
FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE FACIAL SKELETON AT THE MEZIALNY OCCLUSION AT TANZANIANS <i>Zhulev E.N., Mvakatobe Ambege D., Nikolaeva E.Y.</i> .....	693
ASSESSMENT OF THE MORBIDITY OF INDUSTRIAL WORKERS AND WAYS OF ITS DECREASE (ON THE EXAMPLE OF ENTERPRISES OF ENGINEERING INDUSTRY OF NIZHNY NOVGOROD) <i>Zelyaeva N.V.</i> .....	698
COMPARATIVE RESEARCH OF ENTEROPROTECTIVE ACTION OF DEANOL ACEGLUMATE AND ETOXYDOL AGAINST THE BACKGROUND OF INTRODUCTION OF INDOMETACIN AND DICLOFENAC <i>Zorkin M.V., Atkarskaja O.A., Zorkina A.V.</i> .....	706
SCLEROSIS AND FUNCTIONAL SYSTEMS OF ORGANISM. <i>Kac Y.A., Parckhonuk E.V., Akimova N.S., Korsunova E.N., Scripcova S.A.</i> .....	711

INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC WAVES AT FREQUENCIES OF NITRIC OXIDE ON MICROCIRCULATION IN THE VESSELS OF THE BRAIN UNDER CONDITIONS OF ACUTE ISCHEMIA EXPERIMENTAL <i>Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Sakhan M.A.</i> .....	719
ABNORMAL PLACENTATION AND FACTORS OF THE INFECTIOUS GENESIS CORRELATION <i>Kolchina V.V., Azarova L.V.</i> .....	723
SOCIALLY-HYGIENIC MONITORING OF INFLUENCE STRESS FACTORS ON PREVALENCE OF EDUCATIONAL STRESSES IN THE YOUTH ENVIRONMENT <i>Kotova G.N.</i> .....	728
FEATURES ENDOCRINE DISEASES IN CHILDREN LIVING IN AREAS OF AIR POLLUTION BENZENE, PHENOL, BENZO (A) PYRENE <i>Luzhetskiy K.P., Ustinova O.Y., Palagina L.N., Maklakova O.A.</i> .....	732
THE CHANGES OF THE LEVEL OF SUBJECTIVE CONTROL AFTER THE COURSE OF BIOFEEDBACK TRAINING IN PATIENTS SUFFERING FROM RHEUMATOID ARTHRITIS <i>Lyashchenko M.A., Grekhov R.A., Kharchenko S.A., Suleymanova G.P.</i> .....	736
ESPECIALLY UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTMA IN CHILDREN LIVING IN AIRBORNE EXPOSURE TO COMPOUNDS OF METALS (MANGANESE, VANADIUM) <i>Maklakova O.A., Ustinova O.Y., Valina S.L.</i> .....	739
MODERN METHODS OF QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN THE SURGICAL TREATMENT OF EYE DISEASES <i>Malyshev A.V., Trubilin V.N., Makkaeva S.M., Janchenko S.V., AlRashid Z.Z., Gusev Y.A., Ramazanova L.S.</i> .....	743
VALUATION OF THE IMPACT OF SEPARATE AND COMBINED USE OF CARUBICINUM WITH PROBUCOL, MEXIDOL AND A-TOCOPHEROL ON THE GROWTH OF PRIMARY TUMOR AND METASTASIS OF LEWIS LUNG CARCINOMA <i>Mikulyak N.I., Minnigaleeva S.D., Magdeyev R.R., Kinzirsky A.S., Mikulyak A.I., Solomanina O.O.</i> .....	748
DIFFERENTIAL DIAGNOSIS HYPOXIC-ISCHEMIC AND TRAUMATIC BRAIN INJURY IN NEONATES <i>Mikhalenko I.V., Krivonogova T.S., Mikhalev E.V., Stolitsin V.A., Gerget O.M., Haitova Z.K.</i> .....	753
THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY CHANGES IN THE VASCULAR WALL WHEN AN IMBALANCE IN THE SYSTEM OF HEMOSTASIS THE INFUSION OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS IN PATIENTS TRAUMATOLOGIC-ORTHOPEDIC PROFILE <i>Nikitina V.V., Vorobeva I.S., Gladilin G.P., Kutyreva N.V.</i> .....	759
LENGTHENING PECULIARITIES IN THE PROXIMAL THIRD OF THE TIBIA BY TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS ACCORDING TO ILIZAROV DEPENDING ON THE AMOUNT OF ELONGATION <i>Novikov K.I., Muradisinov S.O., Kolesnikova E.S., Diachkov K.A., Diachkova G.V., Novikova O.S.</i> .....	763
CLINICAL SIGNIFICANCE SL-SELECTIN – INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE IN ULCERATIVE COLITIS <i>Pavlenko V.V., Amirkhanova L.Z., Pavlenko A.F.</i> .....	767

CLINICAL NEUROLOGICAL PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN VIEW OF THE STATE OF GRAVITY <i>Pazhigova Z.B., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Kashyryn A.I.</i> .....	771
ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE FOOT AND THE CAUSES OF ITS AGE-RELATED CHANGES <i>Ponomareva I.P., Dyakova E.M., Sotnikov K.A., Krylov D.V., Vashchenko V.A.</i> .....	776
INFLUENCE OF DEFICIENCY OF COGNITIVE FUNCTIONS ON FORMATION OF PSYCHOTIC SYMPTOMS AT DEMENTIAS <i>Sidenkova A.P., Sokolova I.V.</i> .....	781
ROLE OF STRUCTURES IN THE IMPLEMENTATION OF THE BRAIN STEM SAMPLE CARDIO-RESPIRATORY SYNCHRONISM <i>Sichinava D.K., Pokhotko A.G., Glumskova J.D.</i> .....	786
ENDOTHELIAL PROTECTIVE ACTIVITY OF DIBORNOL IN THE MODEL OF ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA/REPERFUSION <i>Smolyakova V.I., Shchetinin P.P., Plotnikova T.M., Kuchin A.V.</i> .....	790
FEATURES OF VEGETATIVE DISORDERS IN CHILDREN LIVING IN AIR POLLUTION BENZENE AND TOLUENE <i>Ustinova O.Yu., Luzhetskiy K.P., Maklakova O.A.</i> .....	795
PECULIARITIES OF IMMUNE AND CYTOKINE STATUS OF SALIVA WITHIN PATHOLOGY OF ADENOTONSILLAR SYSTEM AMONG FREQUENTLY SICK CHILDREN <i>Furmanova E.A., Nagaeva T.A., Balasheva I.I., Ponomareva D.A., Basareva N.I.</i> .....	798
ON INTERRELATIONSHIP BETWEEN PROGRESSING INCREASE OF PROINFLAMMATORY BLOOD CYTOKINES AT DIFFERENT STAGES OF NEOPLASIA DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH COLON ASCENDENS ADENOCARCINOMA <i>Chesnokova N.P., Barsukov V.Y., Ponukalina E.V., Agabekov A.I.</i> .....	803
VARICOSE VEINS OF LOWER EXTREMITY DISEASE IN THE ELDERLY: CHARACTERISTICS OF CURRENT AND POTENTIAL MEDICAL CORRECTION <i>Shamaraeva I.V., Ponomareva I.P., Proshchaev K.I.</i> .....	807
THE EMBRYONIC DEVELOPMENT OF MUSCULAR TISSUES OF THE WALL MAMMALS VAGINA <i>Shurygina O.V., Yamschikov N.V., Abramov V.N., Balashov V.P.</i> .....	812
<b>Scientific reviews</b>	
BIOLOGICAL EFFECTS OF CHLOROPHENOXYHERBICIDES <i>Akhmetchenko Z.A., Mufazalova N.A., Mufazalova L.F.</i> .....	817
CHARACTERISTICS OF MAIN PROBLEMS DEVELOPMENT DONATION IN RUSSIA <i>Dronov E.V., Gilmutdinov R.G., Zakharova I.V., Begun D.N.</i> .....	825
DEVELOPMENT OF THE HIP JOINT INSTABILITY IN CHILDREN WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY <i>Norkin I.A., Zatravkina T.U.</i> .....	830
CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS REMODELLING OF BONE TISSUE AND REGULATION <i>Kamilov F.K., Farshatova E.R., Enikeev D.A.</i> .....	836

---

THE ROLE OF ENDOSCOPIC METHODS IN EARLY DIAGNOSIS  
OF COLORECTAL CANCER

*Maskin A.M., Shanazarov H.A., Batyrbekov K.U.* .....843

TO PHARMACOLOGY OF AFOBAZOLE

*Razumnaja F.G., Kamilov F.H., Kapuler O.M., Mufazalova N.A.* .....848

*RULES FOR AUTHORS* .....856

УДК 717.4/.6+611.718.4/.6)-013

## СПЕКТРЫ ЛИПИДОВ И ФОСФОЛИПИДОВ ЗАКЛАДОК ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ В РАЗЛИЧНЫХ ГЕОХИМИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

<sup>1</sup>Асадулаева М.Н., <sup>1</sup>Лазько А.Е., <sup>2</sup>Лазько М.В.

<sup>1</sup>БГОУ ВПО «Дагестанская Государственная медицинская академия Минздрава России»,  
Махачкала, e-mail: dgma@iwt.ru;

<sup>2</sup>ФБГОУ ВПО «Астраханский Государственный университет Минобразования России»,  
Астрахань, e-mail: lazkomv@mail.ru

Методом тонкослойной хроматографии изучались спектры липидов и фосфолипидов в закладках бедренных костей человека от 6 до 12 недель пренатального развития в различных геохимических условиях Нижнего Поволжья (г.Астрахань) и Северного Кавказа (г.Махачкала). За исключением фосфолипидов, общее содержание липидов, выявляемых методом тонкослойной хроматографии, по мере созревания хряща и замещения его костной тканью, а также дальнейшей её минерализации, прогрессивно снижается в обоих геохимических регионах. Развертывание процессов оссификации и минерализации в закладках бедренных костей человека сопровождается прогрессирующим снижением содержания фракций свободного холестерина и его эфиров в обоих геохимических зонах. С началом интенсивных процессов оссификации и минерализации (9 -10 недель пренатального развития) в закладках бедренных костей из зоны с повышенной минерализацией окружающей среды впервые начинают определяться фракция фосфатидилсерина и значительно усиливается фракция фосфатидилэтаноламина – мощных индукторов минерализации.

**Ключевые слова:** липиды, фосфолипиды, закладки трубчатых костей человека, геохимические условия, тонкослойная хроматография.

## SPECTRA OF LIPIDS AND PHOSPHOLIPIDS OF LAYING TUBULAR BONES IN DIFFERENT GEOCHEMICAL CONDITIONS

<sup>1</sup>Asadulaeva M.N., <sup>1</sup>Lazko A.E., <sup>2</sup>Lazko M.V.

<sup>1</sup>Dagestan state medical academy, Makhachkala, e-mail: dgma@iwt.ru;

<sup>2</sup>Astrakhan state university. Astrakhan, e-mail: lazkomv@mail.ru

By thin-layer chromatography were examined the spectra of lipids and phospholipids in human laying femur from 6 up to 12 weeks prenatal development in different geochemical conditions of the lower Volga region (Astrakhan) and the Northern Caucasus (Makhachkala). With the exception of total lipids, phospholipids, maturation of cartilage and bone tissue of his replacement, as well as continuing its mineralization, progressively decreasing in both geochemical regions. Deployment of ossification and mineralization processes in human femur tabs is accompanied by a progressive reduction of fractions of free cholesterol and its esters in both geochemical zones. With the beginning of intensive processes of mineralization and ossification (10 – 9 weeks prenatal development) in laying thighs from the zone with high mineralization of the environment for the first time, is beginning to be fosfatidilserine and the fraction is considerably increasing fraction of phosphatidylethanolamine – powerful inducers of mineralization.

**Keywords:** lipids, phospholipids, laying humans tubular bones, geochemical conditions, thin-layer chromatography.

Процессы остеогенеза и минерализации костной ткани являются весьма сложными и зависящими от многих факторов, как эндогенных, так и экзогенных. В числе последних, как весьма важных, нужно отметить минеральные компоненты окружающей среды, например, металлы [2, 6, 4]. Между тем, несмотря на довольно значительное число исследований, посвященных морфогенезу костей [1, 8], работ, в которых бы учитывалось влияние различных геохимических условий на ранний остеогенез трубчатых костей человека, недостаточно.

На территории России существует множество геохимических областей, резко раз-

личающихся по содержанию минеральных веществ в источниках водопотребления. Например, концентрация таких металлов, как Cr, Co, Cu, Se, Cd и Sb, в водах Дагестана в разы превышает таковое в реках Нижнего Поволжья [3].

В то же время о большом значении липидов в механизме минерализации костной ткани свидетельствует тот факт, что при заболеваниях, отрицательно влияющих на кальцификацию (рахит, цинга), липидное вещество исчезает из зоны отложения минералов. Когда кальцификация восстанавливается с получением организмом витамина D или аскорбиновой кислоты, это вещество вновь начинает выявляться [9].

**Цель исследования:** определение изменений спектров нейтральных липидов и фосфолипидов в закладках бедренных костей человека в процессе раннего остеогенеза в условиях различных геохимических зон Нижнего Поволжья и Северного Кавказа.

#### Материал и методы исследования

Материалом для исследования служили бедренные кости и их закладки 47 зародышей и предплодов женского пола от 6 до 12 недель пренатального развития, полученных в результате искусственного прерывания беременности у практически здоровых женщин, и преждевременных родов, обусловленных экзогенным воздействием, из прозектур, акушерских и гинекологических клиник г. Астрахани и г. Махачкалы в осенне-зимний период. Женщины, от которых был получен материал исследования, имели сходный социальный и бытовой статус.

Спектр липидов и фосфолипидов закладок бедренных костей человека исследовался методом тонкослойной хроматографии, для чего из исследуемого материала были получены липидные экстракты по методу Фольча, изложенному в руководстве А.А. Покровского [5]. Разделение общих липидов и фосфолипидов на фракции проводили на пластинках «Silufol» с слоем силикагеля фирмы «Kavalier» (Чехия). Для проявления общих липидов использовалась система растворителей гексан-эфир-ледяная уксусная кислота, а для выявления спектра фосфолипидов – хлороформ-метанол-вода [7]. Контроль и идентификация фракций производились по параллельным (выполненным на одной и той же пластинке) хроматограммам липидов сывороток крови женщин, имеющих такой же срок беременности, как и женщины, от которых был получен материал.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Хроматограммы общих липидов из экстрактов, приготовленных из закладок бедренных костей зародышей и предплодов 6 – 8 недель из сравниваемых геохимических регионов, практически не различаются. Выявляются небольшие количества свободного холестерина, триглицеридов и фосфолипидов, отмечается значительное содержание неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), отсутствие моно- и диглицеридов (Рис. 1).

На хроматограммах фосфолипидов закладок бедренных костей на этой стадии онтогенеза и в г.Астрахани, и в г.Махачкале обращало на себя внимание малое количество и бедность спектра данных веществ. Не выявляются фосфатидилэтаноламин и сфингомиелин. Фосфатидилхолин, хотя и присутствует, но в незначительной концентрации.

Спектр нейтральных липидов закладок бедренных костей предплодов человека 9, 10 недель и в г.Астрахани, и в г.Махачкале, в отличие от предыдущих этапов онтогенеза, имеет как черты сходства, так и заметно различия.

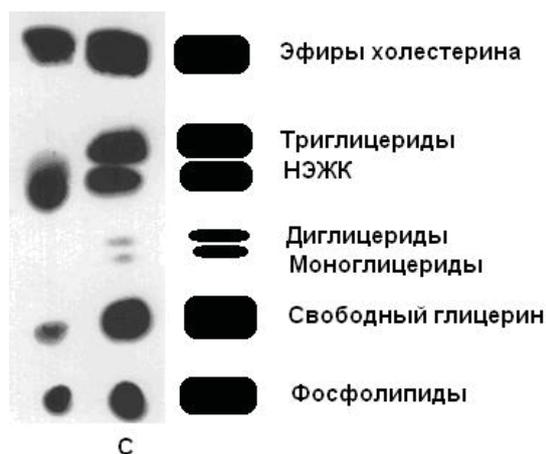


Рис. 1. Хроматограмма липидов закладок бедренных костей зародышей и предплодов человека 6 – 8 недель пренатального развития из г.Астрахани.

С – хроматограмма сыворотки крови женщины аналогичного срока беременности в качестве контроля

Например, на хроматограммах общих липидов экстрактов закладок бедренных костей предплодов человека данного срока развития (Рис. 2) из обеих изучаемых геохимических зон не выявляются моно- и диглицериды, присутствующие в сыворотке крови женщин с аналогичным сроком беременности, и значимо меньше по отношению к этому контролю и в том и в другом случае обнаруживаемое количество триглицеридов.

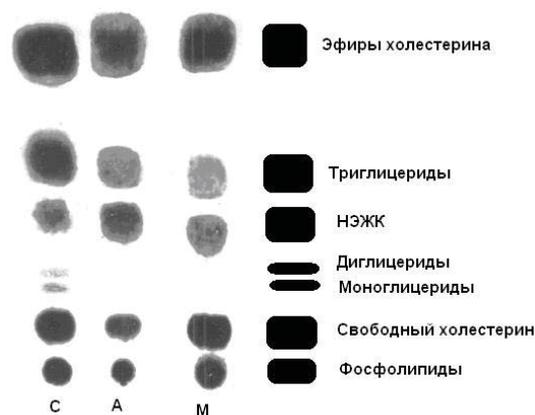


Рис. 2. Хроматограммы липидов закладок бедренных костей предплодов человека 9, 10 недель пренатального развития из г.Астрахани (А) и г.Махачкалы (М).

С – хроматограмма сыворотки крови женщины аналогичного срока беременности в качестве контроля

В то же время, в отличие от предыдущего примера, неэстерифицированных жир-

ных кислот (НЭЖК) в закладках предплодов данного срока из г.Астрахани содержится несколько больше по сравнению с г.Махачкалой.

Напротив, можно отметить заметно большее количество свободного холестерина и фосфолипидов в закладках бедренных костей из г.Махачкалы, что может свидетельствовать в пользу предположения о несколько большей активности процессов оссификации и минерализации в данном геохимическом регионе.

При сравнительном изучении хроматограмм фосфолипидов закладок бедренных костей предплодов человека 9, 10 недель пренатального развития как между различными геохимическими регионами (Рис. 3), так и по отношению с предыдущими этапами онтогенеза (6 – 8 недель пренатального развития) обращает на себя внимание появление в закладках из г.Махачкалы заметных количеств фосфатидилсерина – мощного модулятора кальцификации.

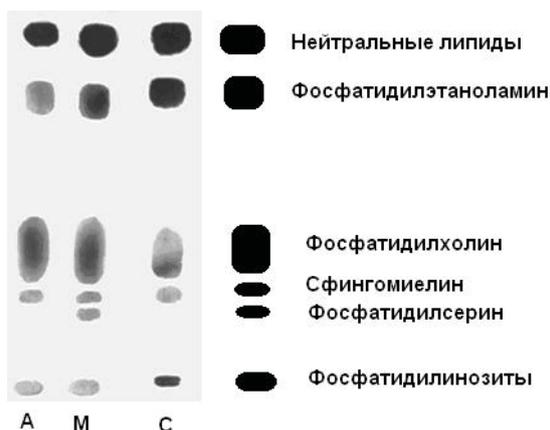


Рис. 3. Хроматограммы фосфолипидов закладок бедренных костей предплодов человека 9, 10 недель пренатального развития из г.Астрахани (А) и г.Махачкалы (М). С – хроматограмма сыворотки крови женщины аналогичного срока беременности в качестве контроля

В закладках бедренных костей из г.Махачкалы по отношению к г.Астрахани заметно больше такого промодулятора минерализации, как фосфатидилэтаноламин, содержание которого прямопропорционально концентрации в организме витамина D. Весьма вероятно, что данный факт можно объяснить значительным количеством мягкого ультрафиолетового излучения на поверхности земли в Дагестане ввиду большей высоты над уровнем моря и меньшей запыленности атмосферы.

Хроматограммы липидов закладок бедренных костей человека в обеих геохими-

ческих зонах на 11, 12 неделях внутриутробного развития (Рис. 4) демонстрируют уменьшение содержания и обеднение спектра триглицеридов – выявляются только самые «быстрые» фракции, практически сливающиеся с НЭЖК. По-прежнему отсутствуют моно- и диглицериды, а содержание эфиров холестерина, НЭЖК и свободного холестерина снижено и мало различается в закладках из г.Астрахани и г.Махачкалы.

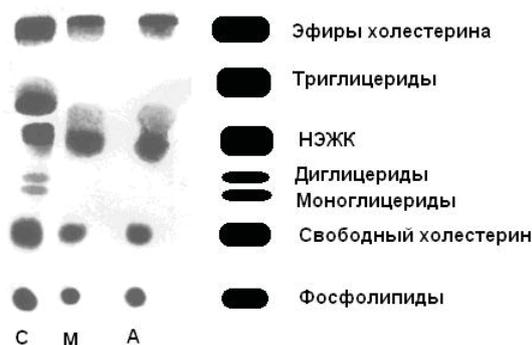


Рис. 4. Хроматограммы липидов закладок бедренных костей предплодов человека 11, 12 недель пренатального развития из г.Астрахани (А) и г.Махачкалы (М). С – хроматограмма сыворотки крови женщины аналогичного срока беременности в качестве контроля

Таким образом, можно сделать вывод о том, что в отличие от предыдущего изучаемого этапа онтогенеза (9, 10 недель пренатального развития) концентрация и спектры липидов при переходе к более поздним стадиям остеогенеза и минерализации в обеих геохимических зонах выравниваются.

На хроматограммах фосфолипидов закладок бедренных костей предплодов 11, 12 недель пренатального развития из г.Астрахани только теперь начинает выявляться незначительное количество фосфатидилсерина (Рис. 5).

Общая концентрация фосфолипидов, выражающаяся через интенсивность окраски хроматограмм, заметно выше в закладках бедренных костей из г.Махачкалы. Особенно это показательно для сфингомиелина и фосфатидилсерина – фосфолипидов интенсифицирующих остеогенез и минерализацию кости.

На хроматограммах общих липидов на всех изученных стадиях остеогенеза отсутствуют моно- и диглицериды, присутствующие в контрольных параллельных хроматограммах липидов сыворотки крови женщин, имеющих аналогичный срок беременности.



Рис. 5. Хроматограммы фосфолипидов закладок бедренных костей предплодов человека 11, 12 недель пренатального развития из г.Астрахани (А) и г.Махачкалы (М). С – хроматограмма сыворотки крови женщины аналогичного срока беременности в качестве контроля

За исключением фосфолипидов, общее содержание липидов, выявляемых методом тонкослойной хроматографии, по мере созревания хряща и замещения его костной тканью, а также дальнейшей её минерализации, прогрессивно снижается в обеих геохимических регионах, что хорошо согласуется с данными гистохимических исследований.

Интересен тот факт, что развертывание процессов оссификации и минерализации в закладках бедренных костей человека сопровождается прогрессирующим снижением содержания фракций свободного холестерина и его эфиров в обеих геохимических зонах. Это свидетельствует в пользу того предположения, что данные нейтральные липиды играют важную роль лишь в начальных стадиях процессов минерализации, так как они являются необходимой составной частью биологических мембран везикул матрикса.

Содержание фосфолипидов в закладках бедренных костей человека на рассматриваемом этапе развития (от 6 до 12 недель) с возрастом увеличивается в обеих геохимических зонах. Однако возрастание концентрации отдельных представителей этой группы липидов происходит не одинаково.

С началом интенсивных процессов оссификации и минерализации (9-10 недель пренатального развития) в закладках бедренных костей из региона с повышенной минерализацией окружающей среды впервые начинает определяться фракция фосфатидилсерина и значительно усиливается фракция фосфатидилэтанолламина – мощных индукторов минерализации. Подобный эффект мы связываем с присутствием в окружающей среде Кавказа повышенных

по отношению к остальной территории России количеств микроэлементов, в частности, меди и селена.

#### Список литературы

1. Аврунин, А.С. Уровни организации минерального матрикса костной ткани и механизмы, определяющие параметры их формирования / А.С. Аврунин, П.Р. Тихилов, А.Б. Аболин, И.Г. Щербак // Морфология. – 2005. – Т. 127, №2. – С. 78 – 82.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
3. Бутаев А.М. Тяжелые металлы в речных водах Дагестана / А.М. Бутаев, М.А. Гуруев, У.Г. Магомедбеков, Н.Ф. Осипова, Х.М. Магомедрасулова, А.Д. Магомедова, А.А. Мухучев // Вестник дагестанского научного центра. – 2006. – № 26. – С. 43-50.
4. Ермаков В.В. Современные проблемы биогеохимии / В.В. Ермаков // Материалы 6-й Международной биогеохимической конференции по биогеохимии. – Астрахань: АГТУ, 2008. – С. 6-7.
5. Покровский А.А. Биохимические методы исследования в клинике – М.: Медицина, 1969. – С.286-287.
6. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. Атомовиты. – М.: Гелиос АРВ, 2000. – 672 с.
7. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях. – М.: Мир, 1965. – 340 с.
8. Archer C., Dowthwaite G., Francis-West P. Development of synovial joints // Birth Defects Res. – 2003. –Vol. 69. – P. 144-155.
9. Weiner S., Troub W., Wagner H.D. Lamellar bone: structure-function relations // J.Struct.Biol. – 1999. – № 126. – P. 241-255.

#### References

1. Avrunin A.S., Tihilov P.R., Abolin A.B., Shherbak I.G. Urovni organizacii mineral'nogo matriksa kostnoj tkani i mehanizmy, opredelajushhie parametry ih formirovanija, Morfologija, 2005, T. 127, №2, S. 78 – 82.
2. Avcyn A.P., Zhavoronkov A.A., Rish M.A., Strohckova L.S. Mikrojelementozy cheloveka: jetiologija, klassifikacija, organopatologija, M.: Medicina, 1991, 496 s.
3. Butaev A.M., Guruev M.A., Magomedbekov U.G., Osipova N.F., Magomedrasulova H.M., Magomedova A.D., Muhuchev A.A. Tjazhelye metally v rechnyh vodah Dagestana, Vestnik dagestanskogo nauchnogo centra, 2006, № 26, S. 43-50.
4. Ermakov V.V. Sovremennye problemy biogehimii, Materialy 6-j Mezhdunarodnoj biogehimicheskoj konferencii po biogehimii, Astrahan', AGTU, 2008, S. 6-7.
5. Pokrovskij A.A. Biohimicheskie metody issledovanija v klinike, M.: Medicina, 1969, s.286-287.
6. Suslikov V.L. Geohimicheskaja jekologija boleznej. Atomovity, M.: GeliOS ARV, 2000, 672 s.
7. Shtal' Je. Hromatografija v tonkih slojah, M.: Mir, 1965, 340 s.
8. Archer C., Dowthwaite G., Francis-West P. Development of synovial joints, Birth Defects Res, 2003, Vol. 69, P. 144-155.
9. Weiner S., Troub W., Wagner H.D. Lamellar bone: structure-function relations, J.Struct.Biol., 1999, № 126, P. 241-255.

#### Рецензенты:

Сентюрова Л.Г., д.м.н, профессор, зав. кафедрой медицинской биологии Астраханской государственной медицинской академии, г. Астрахань;

Наумова Л.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии и эмбриологии Астраханской государственной медицинской академии, г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.

УДК [599.325.1:615.777.9]-08:612.273.2(001.13)

## ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У СТАРЫХ КРЫС, ПОДВЕРГАВШИХСЯ ГИПОКСИТЕРАПИИ

**Балабекова М.К., Рыспекова Н.Н., Жукешева М.К.,  
Аскарова А.Е., Нурмухамбетов А.Н.**

*Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова,  
Алматы, e-mail: balabekovamarina@mail.ru*

В работе исследовано влияние гипокситерапии на поведенческие реакции молодых и старых крыс. Проведены 4 серии экспериментов, в каждой серии было по 10 животных. Воздействие нормобарической гипоксии продолжали в течение 21 суток экспозицией один час. Модель нормобарической гипоксии создавали при помощи гипоксикатора, дозирующего поступление атмосферного воздуха с 10% содержанием кислорода. Изучение поведенческих реакций опытных крыс проводили в тесте «открытого поля», в водном лабиринте, а также с помощью РАИ и РПИ. Установлено, что недельное прекондиционирование гипоксией существенно улучшало поведенческие реакции молодых особей в тесте «открытое поле» и оказывало анти-тревожное, антистрессорное действие, повышало горизонтальную двигательную активность, значительно улучшало процессы научения и запоминания вновь приобретенных навыков в реакциях активного избегания. У старых животных под влиянием гипоксии отмечалось более выраженное тревожное состояние и состояние сильного эмоционального беспокойства, ослабевала врожденная реакция избегания яркого света, не изменялись процессы обучения и запоминания энграмм памяти РАИ. Выявлено, что у старых особей под влиянием гипоксии, в отличие от молодых, сохранялась вертикальная двигательная исследовательская активность. Тренировки к гипоксии не оказывали положительного влияния на пространственную память в водном лабиринте, как у молодых, так и у старых животных.

**Ключевые слова:** поведенческие реакции, старые крысы, гипокситерапия, нормобарическая гипоксия, память

## STUDY OF BEHAVIORAL REACTIONS OF OLD RATS TREATED WITH HYPOXIA

**Balabekova M.K., Ryspekova N.N., Zhukesheva M.K.,  
Askarova A.E., Nurmuhambetov A.N.**

*Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty,  
e-mail: balabekovamarina@mail.ru*

The effects of hypoxotherapy on the behavioral responses of young and old rats have been investigated in 4 series of experiments. Each series included 10 animals. The influence of normobaric hypoxia continued during 21 days, with one hour exposure. The model of normobaric hypoxia was created by hypoxicator, dosing intake of atmospheric air with 10% content of oxygen. Behavioral reactions of the experimental rats were investigated in the tests of “open field”, water labyrinth, and by reactions of active and passive avoidance. It has been established that week hypoxic preconditioning significantly improved behavioral responses of young rats in the test of “open field” and provided anti-anxiety, anti-stress effects, increased horizontal locomotor activity, significantly improved learning and memory processes in reactions of active avoidance. Old animals under the influence of hypoxia showed intensive emotional anxiety, decreased congenital avoidance reaction to bright light. The processes of learning and memory in reaction of active avoidance did not change. Under the influence of hypoxia old rats, in contrast to the young ones, kept vertical motor- research activity. Hypoxic training did not have a positive influence on spatial memory in the water labyrinth in both young and old animals.

**Keywords:** behavioral responses, old rats, hypoxotherapy, normobaric hypoxia, memory

Исследования последних лет доказали возможность использования гипоксической тренировки и гипокситерапии (лечение и реабилитация больных) в клинической практике [3,5,7]. Поскольку гипоксия является ключевым механизмом развития большинства патологических процессов и болезней, тренировка гипоксией с целью увеличения функциональных резервов компенсаторных антигипоксических реакций рассматривается как один из основных немедикаментозных способов адаптационной медицины [1,4]. Сформировавшееся в процессе адаптации к гипоксии новое функциональное состояние охватывает все органы

и ткани организма и обеспечивает повышение резистентности ко многим другим факторам, т.е. развивается эффект перекрестной адаптации [2,6]. Возможности гипоксических тренировок запускать адаптивные реакции организма при тяжелых последствиях ишемических повреждений головного мозга больных, оказывать влияние на кинетику кислородного метаболизма, активизировать деятельность жизненно важных систем организма и т.д. предопределили цель настоящего исследования: изучить влияние нормобарической гипоксии на поведенческие реакции молодых и старых крыс в сравнении.

### Материал и методы исследования

Работа выполнена в рамках международного проекта «Изучение гемотоксического влияния тяжелых металлов и возможности активации защитно-приспособительных механизмов организма при помощи нормо- и гипобарической гипоксии у взрослых и старых животных в сравнении» (научный руководитель проф. А.А. Аканов) при финансовой поддержке Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Эксперименты выполнены на 40 белых крысах-самцах массой 180-220 и 280-340 г. г., содержащихся в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе. Проведены 4 серии экспериментов: 1 серия – молодые интактные животные (контроль); 2 серия – молодые животные, подвергавшиеся воздействию нормобарической гипоксии; 3 серия – старые интактные животные (контроль); 4 серия – старые животные, подвергавшиеся воздействию нормобарической гипоксии. В каждой серии было по 10 животных. Воздействие нормобарической гипоксии продолжали в течение 21 суток экспозицией один час. Модель нормобарической гипоксии создавали при помощи гипоксикатора, дозирующего поступление атмосферного воздуха с 10 % содержанием кислорода. Для этого гипоксикатор присоединяли шлангом к баллону с азотом, второй шланг присоединяли с ящиком (с выходным вентилляционным отверстием), куда помещали опытных животных. Объем ящика был специально рассчитан на количество помещаемых крыс. Изучение поведенческих реакций опытных крыс проводилось в тесте «открытого поля», в водном лабиринте, а также с помощью реакций активного избегания (РАИ) и реакций пассивного избегания (РПИ). Исследования проводились с соблюдением норм и правил проведения экспериментов с участием животных (решение ЛЭК КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова протокол №2 от 18.04.2013г.).

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью ППП SPSS-16. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05, либо 0,1. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза.

### Результаты и их обсуждение

Оценку эмоционального состояния, двигательную и исследовательскую активность экспериментальных животных изучали по характеру их поведения в тесте «открытого поля». В качестве поведенческих феноменов в открытом поле регистрировали горизонтальную двигательную активность по количеству пересеченных квадратов, вертикальную активность по числу подъемов на задние лапы с опорой и без опоры, эмоциональный статус по количеству дефекационных болюсов и умываний, исследовательский интерес по количеству актов «обнюхиваний».

В ходе проведенных экспериментальных исследований был изучен поведенческий репертуар молодых и старых животных, подвергавшихся гипокситерапии, в сравнении.

У молодых животных, подверженных нормобарической гипоксии, как в первом, так и во втором опытных сеансах практически полностью отсутствовала реакция замирания (фризинг), рассматриваемая как показатель сильного стресса, тогда как у контрольных крыс медиана и интерквартильный размах «времени фризинга» в первом опытным сеансе составляли 124 и 97,2-149,5 ( $p=0,012$ ), а во втором – 52 и 25-63,2 ( $p=0,012$ ). У них во втором опытным сеансе отмечалось увеличение показателя кроссинга в 1,5 раза по сравнению как с первым опытным сеансом ( $p=0,005$ ), так и по сравнению с контролем в 1,3 раза. К этому сроку исследования у опытных крыс статистически значимо повышалось и время нахождения в центре поля на 75 % ( $p=0,049$ ,  $z=-1,973$ ) по сравнению с контролем, что характеризует в поведении этих животных высокую скорость привыкания к новой обстановке. Вместе с тем, у этих крыс отмечалось значимое угнетение суммарной вертикальной двигательной активности в оба срока исследования. Так, они не совершали ни одной попытки стойки на задние лапы, как без опоры, так и с опорой. Под влиянием гипоксии молодые крысы больше времени уделяли гигиеническому ритуалу, о чем судили по увеличению акта груминга, продолжительность которого в оба срока исследования на 67,8 % ( $p=0,012$ ) и 53,6 % ( $p=0,060$ ) соответственно превышала контрольные значения. Исходя из предшествовавшего поведения крыс, как то: низкий уровень тревожности и эмоциональности, нарастание кроссинга, задержка в центре поля, мы вправе придать адаптивное значение акту «груминга», т.к. по характеру поведения он близок к состоянию комфорта и покоя.

Таким образом, анализ поведенческого репертуара молодых особей в тесте «открытого поля» показал, что гипоксическая тренировка, по-видимому, повышает у крыс способность к поведенческой саморегуляции, тем самым оказывая адаптивное влияние.

Исследования реакции пассивного избегания (РПИ) у опытных крыс не выявили существенного различия, по сравнению с контролем, как в первом, так и во втором опытных сеансах, тогда как гипоксическое прекондиционирование значительно улучшало процессы научения и запоминания вновь приобретенных навыков в реакциях активного избегания (РАИ). При этом число правильных реакций более чем в 3,5 раза превышало контрольные значения во время обучения и на 32,3 % ( $p=0,05$ ) во время проверки РАИ. Аналогичные данные описаны [2]. Вместе с тем, у молодых крыс под влия-

нием гипоксии пространственная память в водном лабиринте не улучшалась.

Регистрация поведенческих актов старых крыс в тесте «открытого поля» показала присутствие у них двигательного и исследовательского компонентов поведения в первом опытном сеансе, тогда как во втором отмечались признаки тревожно-депрессивного состояния. У старых крыс отмечалась низкая пространственно-ориентировочная память по сравнению с молодыми животными.

Показатели кроссинга у старых крыс, подвергавшихся воздействию гипоксии, были в 5 раз меньше показателей старых интактных крыс ( $p=0,022$ ,  $z=2,293$ ) (табл.1). Опытные особи совершали в 2,3 раза больше движений на месте, чем контрольные животные ( $p=0,005$ ,  $z=2,803$ ), и они в 5,5 раз дольше находились в центре поля ( $p=0,017$ ,  $z=-2,392$ ). Эти данные позволяют предположить, что у старых особей под влиянием ги-

поксии отмечается более выраженное тревожное состояние. Присутствие в поведенческом репертуаре актов «движения на месте» характеризует состояние сильного эмоционального беспокойства,

Во втором опытном сеансе коррекция гипоксией не улучшала эмоциональное состояние старых крыс (табл.2). Так, количество актов «замираний» превышало показатели интактных старых животных более чем в 3 раза ( $p=0,007$ ,  $z=-2,701$ ), хотя время фризинга сокращалось в 2 раза ( $p=0,028$ ,  $z=-2,193$ ), что свидетельствовало о присутствии у них эмоционально-депрессивного компонента в поведении.

Тем не менее, следует отметить, что у старых крыс под влиянием гипоксии сохранялась вертикальная двигательная активность, тогда как у молодых крыс, подвергавшихся гипокситерапии, она вовсе отсутствовала.

**Таблица 1**

Основные статистические показатели поведенческих реакций старых интактных крыс и старых крыс с гипокситерапией в первом опытном сеансе теста «открытого поля»

Показатель поведенческого акта	Старые интактные		Старые + гипоксия		Wilcoxon 2 – Sample Test
	Me	25 %-75 %	Me	25 %-75 %	
Кол-во наружных квадратов	43,2	19,8-42,5	8,5	4,5-22,0	0,022** $z=-2,293$
Время в центре	2,0	2,0-2,0	11,0	5,8-14,0	0,017** $z=-2,392$
Движения на месте	22,5	14,0-22,5	56,0	46,0-96,0	0,005** $z=-2,803$
Кол-во болюсов	4,0	1,5-4,0	0,5	0-10	0,031** $z=-2,153$
Кол-во обнюхиваний	318,0	301,0-318,0	299,5	289,2-317,2	0,019** $z=-2,346$

Примечание: \*\* – по Wilcoxon 2 – Sample Test статистическая значимость по отношению к старым интактным

**Таблица 2**

Основные статистические показатели поведенческих реакций старых интактных крыс и старых крыс с гипокситерапией во втором опытном сеансе теста «открытого поля»

Показатель поведенческого акта	Старые интактные		Старые + гипоксия		Wilcoxon 2 – Sample Test
	Me	25 %-75 %	Me	25 %-75 %	
Кол-во болюсов	3,0	0,8-3,5	0	0-1,0	0,020** $z=-2,322$
Кол-во замираний	55,0	22,5-58,0	168,5	134,5-224,2	0,007** $z=-2,701$
Время фризинга	138,5	98,8-140,0	68,5	55,5-88,8	0,028** $z=-2,193$

Примечание: \*\* – по Wilcoxon 2 – Sample Test статистическая значимость по отношению к старым интактным

Результаты исследований врожденного норкового рефлекса с помощью РПИ показали, что медиана пребывания в освещенном отсеке установки старых животных, подвергавшихся воздействию гипоксии, составила 26,0 с. (интерквартильный размах от 13,5 до 31,0), что было статистически значимо больше времени пребывания старых интактных и

молодых особей с гипокситерапией на 147,6 % ( $p=0,028$ ,  $z=-2,192$ ) и 92,6 % ( $p=0,037$ ,  $z=-2,091$ ) соответственно (табл.3). Эти данные указывают, что под влиянием гипокситерапии у старых крыс ослабевала врожденная реакция избегания яркого света. В то же время процессы закрепления и воспроизведения энграмм памяти РПИ не изменялись.

Таблица 3

Распределение средних показателей РАИ у молодых и старых животных, подвергавшихся воздействию нормобарической гипоксии

Показатель РАИ	Молодые с гипокситерапией		Старые интактные		Старые с гипокситерапией		Wilcoxon 2 –Sample Test
	N	Me (25 %-75 %)	N	Me (25 %-75 %)	N	Me (25 %-75 %)	
<b>Выработка</b>							
Число избеганий	10	18,5 (5,8-23,0)	10	4,5 (0,8-13,2)	10	3,5 (1,8-13,5)	0,878** 0,028***** $z=-2,191$
<b>Проверка</b>							
Число избеганий	10	32,0 (23,5-35,2)	10	22,5 (10,2-30,5)	10	21,5 (15,8-34,2)	0,799** 0,221*****

Примечание: \*\* – по Wilcoxon 2 –Sample Test статистическая значимость по отношению к старым интактным, \*\*\*\*\* – по отношению к молодым с гипоксией

Как видно из таблицы 3, в первом опытном сеансе у старых животных с гипокситерапией существенно нарушались процессы обучения РАИ, о чем свидетельствовало уменьшение числа правильных реакций избегания в 5,3 раза по сравнению с молодыми особями ( $p=0,028$ ,  $z=-2,191$ ). Проверка закрепления временных связей РАИ через неделю выявила прирост числа реакций избегания, в 6,1 раза превышавший собственные данные предыдущего срока, однако они ничем не отличались от показателей интактных старых крыс и отставали от показателей молодых особей с гипокситерапией на 48,8 % ( $p=0,221$ ). Таким образом, гипокситерапия у старых особей не оказывала существенного влияния на процессы обучения и запоминания энграмм памяти РАИ.

Исследования у старых животных с гипокситерапией пространственно-ориентировочной памяти в водном лабиринте не выявили выраженного защитного эффекта

### Заключение

На основании приведенных экспериментальных данных можно заключить, что 3-х недельное прекондиционирование гипоксией существенно улучшало поведенческие реакции молодых особей в тесте «открытое поле» и оказывало антитревожное, антистрессорное действие, повышало горизонтальную двигательную активность, зна-

чительно улучшало процессы научения и запоминания вновь приобретенных навыков в реакциях активного избегания, тогда как у старых животных под влиянием гипоксии отмечалось более выраженное тревожное состояние и состояние сильного эмоционального беспокойства, ослабевала врожденная реакция избегания яркого света, не изменялись процессы обучения и запоминания энграмм памяти РАИ. Тем не менее, следует отметить, что у старых особей под влиянием гипоксии, в отличие от молодых, сохранялась вертикальная двигательно-исследовательская активность. Тренировки к гипоксии не оказывали положительного влияния на пространственную память в водном лабиринте, как у молодых, так и у старых животных.

### Список литературы

1. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон. – М: Нурохиа Medical Lxd, 1993. – 331 с.
2. Пшенникова М.Г., Попкова Е.В., Покидышев Д.А и др. Влияние адаптации к гипоксии на устойчивость к нейродегенеративному повреждению мозга у крыс разных генетических линий // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2007. – № 2. – С. 50-55.
3. Серебровская Т.В., Никольский И.С., Ишук В.А., Никольская В.В. Адаптация человека к периодической гипоксии: влияние на гемопозитические стволовые клетки и иммунную систему // Вестник международной академии наук (русская секция). – 2010. – № 2. – С. 12-18.

4. Солкин А.А., Белявский Н.Н., Кузнецов И.И., Николаева А.Г. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии // Вестник ВГМУ. – 2012. – Том 11, № 1. – С. 6-14.

5. Цыганова Т.Н., Бобровицкий И.П. Лечение анемии адаптацией к гипоксии в условиях курорта Нальчик и при использовании нормобарической интервальной гипоксической тренировки // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2004. – № 2. – С. 41-42.

6. Dongdong Li, Tao Baj, James R. Brorson. Adaptation to moderate hypoxia protects cortical neurons against ischemia-reperfusion injury and excitotoxicity independently of HIF-1 $\alpha$  // Experimental Neurology. – 2011. – Vol. 230, Issue 2. – P. 302-310.

7. Hmwe Kyu, Katholiki Georgiades, Michael H. Boyle. Biofuel Smoke and Child Anemia in 29 Developing Countries: A Multilevel Analysis // Annals of Epidemiology. – 2010. – Vol. 20, Issue 11. – P. 811-817.

### References

1. Meerson, F.Z. Adaptacionnaya medicina: mexanizmy i zashhitnye e'ffekty adaptacii / F.Z. Meerson. – M: Hypoxia Medical Lxd, 1993.–331 s.

2. Pshennikova M. G., Popkova E.V., Pokidyshev D.A i dr. Vliyanie adaptacii k gipoksii na ustojchivost' k nejrodegenerativnomu povrezhdeniyu mozga u krys raznyx geneticheskix linij // Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskix nauk. – 2007, № 2. – С. 50-55.

3. Serebrovskaya T.V., Nikol'skij I.S., Ishhuk V.A., Nikol'skaya V.V. Adaptaciya cheloveka k periodicheskoj gipoksii: vliyanie na gemopoe'ticheskie stvolovye kletki i immunnuyu

sistemu // Vestnik mezhdunarodnoj akademii nauk (russkaya sekciya). – 2010. – № 2.- S. 12-18.

4. Solkin A.A., Belyavskij N.N., Kuznecov I.I., Nikolaeva A.G. Osnovnye mexanizmy formirovaniya zashhity golovnogo mozga pri adaptacii k gipoksii // Vestnik VGMU. – 2012. – Том 11, № 1. – С. 6-14.

5. Cyganova T.N., Bobrovickij I.P. Lechenie anemii adaptaciej k gipoksii v usloviyax kurorta Nal'chik i pri ispol'zovanii normobaricheskoj interval'noj gipoksicheskoj trenirovki // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury. – 2004. – № 2. – С. 41-42.

6. Dongdong Li, Tao Baj, James R. Brorson. Adaptation to moderate hypoxia protects cortical neurons against ischemia-reperfusion injury and excitotoxicity independently of HIF-1 $\alpha$  // Experimental Neurology. – 2011. – Vol. 230, Issue 2. – P. 302-310.

7. Hmwe Kyu, Katholiki Georgiades, Michael H. Boyle. Biofuel Smoke and Child Anemia in 29 Developing Countries: A Multilevel Analysis // Annals of Epidemiology. – 2010. – Vol. 20, Issue 11, P. 811-817.

### Рецензенты:

Пичхадзе Г.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы;

Шортанбаев А.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы.

Работа поступила в редакцию 06.06.2014.

УДК 616. 12-0008

## МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ СТРЕССОВЫЕ РАССТРОЙСТВА

<sup>1</sup>Гильмутдинова Л.Т., <sup>2</sup>Ямилова Г.Т., <sup>1</sup>Исеева Д.Р.,

<sup>2</sup>Мустафин Х.М., <sup>1</sup>Гильмутдинов Б.Р.

<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет,

НИИ восстановительной медицины и курортологии, Уфа, e-mail: gilmutdinova@mail.ru;

<sup>2</sup>Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн, Уфа, e-mail: vmk-ufa@bk.ru

Представлены результаты применения разработанных лечебно-реабилитационных комплексов на основе низкочастотной магнитотерапии и переменного электростатического поля у 112 больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии, перенесших посттравматические стрессовые расстройства и находящихся в республиканском госпитале ветеранов войн. Комплекс на основе низкочастотной импульсной магнитотерапии приводит к достоверному улучшению показателей мозгового кровотока в системе сонных, мозговых и позвоночных артерий, улучшению церебрального венозного оттока, уменьшению выраженности цефалгического, вестибуло-атакического, астено-невротического, астено-депрессивного синдромов, вегетативных нарушений, улучшению психоэмоционального статуса. Сочетанное воздействие низкочастотной магнитотерапии от аппарата «Полимаг 01» и переменного электростатического поля от аппарата «Хивамат 200» по разработанной методике существенно усиливает эффективность реабилитационных мероприятий у 95,4% пациентов данной группы.

**Ключевые слова:** медицинская реабилитация, магнитотерапия, переменное электростатическое поле, дисциркуляторная энцефалопатия.

## MEDICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY UNDERGOING POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER

<sup>1</sup>Gilmutdinova L.T., <sup>2</sup>Yamilova G.T., <sup>1</sup>Iseeva D.R.,

<sup>2</sup>Mustafin K.M., <sup>1</sup>Gilmutdinov B.R.

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Scientific research Institute of rehabilitation medicine and balneology, Ufa, e-mail: gilmutdinova@mail.ru;

<sup>2</sup>Republican clinical hospital of veterans of wars, Ufa, e-mail: vmk-ufa@bk.ru

Presents the results of application of the developed treatment and rehabilitation complexes on the base of low-frequency magnetotherapy and alternating electrostatic field in 112 patients with discirculatory encephalopathy of the I-II stage, suffered post-traumatic stress disorder and are in the Republican hospital of veterans of wars. The complex is based on low-frequency pulsed magnetic therapy leads to a significant improvement of cerebral blood flow in the sleepy, brain and vertebral arteries, improves cerebral venous outflow, decrease in the intensity cephalgic, vestibulo-taxisco, astheno-neurotic, astheno-depressive syndrome, autonomic disorders, improvement of psycho-emotional status. The combined effect of low-frequency magnetotherapy apparatus of the "Polymag 01" and alternating electrostatic field of the device, "Hivamat 200" by the developed technique improves the effectiveness of rehabilitation measures, 95.4 percent of patients from this group.

**Keywords:** medical rehabilitation, magnetic therapy, alternating electrostatic field, dyscirculatory encephalopathy.

Посттравматические стрессовые расстройства, черепно-мозговые травмы, полученные при военных конфликтах, являются наиболее распространенными и в последующем становятся причиной возникновения и прогрессирования хронических сосудистых нарушений головного мозга, вызывая психоневрологические и вегетативные изменения, социальную дезадаптацию в отдаленном периоде [9, 10]. Это связано с травматическим воздействием пребывания в зоне военного конфликта на психосоматическое здоровье [1, 10]. Последствия посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР) проявляются цереброваскулярной патологией, вегетативными нарушениями, дисфункцией неспецифических регулирующих структур мозга. За последние десяти-

летия данная проблема приобрела особую актуальность в аспекте медицинской реабилитации этой категории пациентов. При этом научных исследований в этой области единичны, они носят фрагментарный характер, требуют дальнейшего изучения и совершенствования подходов к медицинской реабилитации. Из технологии медицинской реабилитации наиболее физиологичными являются магнитные и электростатические поля, однако возможность и эффективность их использования у данной категории пациентов недостаточно изучены [6, 8].

**Цель исследования.** Оценка эффективности лечебно-реабилитационных комплексов с применением низкочастотной импульсной магнитотерапии и переменного электростатического поля у больных с дис-

циркуляторной энцефалопатией, перенесших посттравматическое стрессовое расстройство.

### Материалы и методы

В основу работы положены результаты комплексного исследования 112 больных с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии, перенесших посттравматическое стрессовое расстройство, находившихся на лечении и реабилитации в клинической базе БГМУ – Республиканском клиническом госпитале ветеранов войн в возрасте от 27 до 49 лет. Установление степени ДЭ проводилась в соответствии с клинической классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга (Шмидт Е.В., 1985) [11]. Оценивались жалобы больных, результаты неврологического, психо-вегетативного, инструментального обследования. У всех пациентов в анамнезе были посттравматические стрессовые расстройства (боевой стресс), у 22,7 % – черепно-мозговые травмы легкой и умеренной степени. В клинической картине преобладали психовегетативные, когнитивные, неврологические нарушения.

По проводимой терапии больные методом простой рандомизации разделены на две основные (ОГ) и контрольную (КГ) группы. Пациентам ОГ 1 (n=38) на фоне базовой терапии применяли сеансы магнитотерапии по разработанной нами методике с использованием импульсных магнитных полей от аппарата «Полимаг-01» («Мадин», Нижний Новгород) курсом 10 ежедневных процедур. Пациентам ОГ 2 (n=38) дополнительно проводились процедуры электротерапии с применением переменного электростатического поля от аппарата «Хивамат 200» («Physiomed», Германия) по разработанной методике в течение 10 минут, курсом 10 ежедневных процедур. Больные КГ (n=36) получали базовую терапию, которая включала массаж шейно-воротниковой зоны, лечебную физкультуру, медикаментозное лечение по показаниям.

Состояние цереброваскулярной гемодинамики оценивали по результатам ультразвукового и транскраниального доплерографического исследования магистральных артерий головы и шеи (УЗДГ, ТКДГ) на аппарате «Philips HD-15» (США), реоэнцефалография (РЭГ) проводилась на аппарате «Диамант» (Россия), электроэнцефалография (ЭЭГ) – на аппарате «ЭЭГА-21/26», МРТ головного мозга – на аппарате «Hitachi Aperto Open» (Япония). Состояние вегетативной нервной системы (ВНС) изучалось по опроснику Вейна, психоэмоционального состояния – по тесту САН (самочувствие, активность, настроение), выраженность клинических симптомов оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [2]. Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с применением пакета лицензионных прикладных программ Statsoft Statistica 7.0. Сравнение групп проводилось с применением парного t-критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией вследствие посттравматических стрессовых расстройств отмечено нарушение мозгового кровотока со снижением пульсового кровенаполнения в бассейне позвоночных и внутренних сонных артерий, объемного кровотока, при повышении тонуса сосудов малого калибра, затруднении

венозного оттока. Клинико-неврологические изменения проявлялись в виде цефалгического, вестибуло-атакического, астено-невротического, астено-депрессивного синдромов. У всех исследуемых наблюдалось нарушение психоэмоционального состояния со снижением показателей «настроение» на 30,7 % (p<0,05), «самочувствие» на 24,5 % (p<0,05), «активность» на 21,5% (p<0,05) от значений здоровых лиц. При анализе вегетативного баланса отмечалось достоверное увеличение суммы баллов по данным опросника Вейна до 45,3±0,05 балла (против 15±0,03 балла у здоровых, p<0,05).

Курсовое применение разработанных лечебно-реабилитационных комплексов у пациентов основных групп способствовало улучшению параметров мозгового кровотока с достоверным возрастанием средней линейной скорости кровотока (СЛСК) в системе сонной артерий на 10,7 % (p<0,05) и на 15,2 % (p<0,05) у больных 1-й и 2-й групп соответственно, на – 21,8 % (p<0,05) и на 26,6 % (p<0,05) в системе позвоночной артерий, на 11,3 % (p<0,05) и на 13,9 % (p<0,05) в системе общей мозговой артерий соответственно. Отмечалось исчезновение или уменьшение асимметрии мозгового кровотока у 52,6% больных 1-й группы и у 71,0% больных 2-й группы при отсутствии динамики в группе контроля.

Реабилитационные комплексы способствовали достоверному увеличению пульсового кровенаполнения церебральных сосудов соответственно на 27,5 % (p<0,05) и на 32,4 % (p<0,05) у пациентов 1-й и 2-й групп, нормализации артериального тонуса крупных, средних и мелких сосудов, что подтверждалось увеличением амплитуды волн РЭГ. У 86,8 % больных 1-й и у 94,7 % больных 2-й группы отмечалось улучшение церебрального венозного оттока с уменьшением реографического показателя венозного оттока (ВО) на 33,0 % (p<0,05), на 35,7 % (p<0,05) соответственно при отсутствии значимых сдвигов параметров в контрольной группе. Полученные результаты свидетельствуют о позитивном воздействии разработанных комплексов на состояние церебрального кровотока со снижением тонуса церебральных сосудов и выравниванием межполушарной асимметрии по сравнению с общепринятой терапией.

Курс реабилитационных мероприятий способствовал улучшению клинического состояния соответственно у 86,4 %, у 95,4 % и у 44,0 % пациентов ОГ1, ОГ2 и КГ. Уменьшились головные боли, головокружение, ощущение тяжести в голове у 94,3 %, у 86,4 % пациентов ОГ2 и ОГ1, и у 50,1 % кг. При этом отмечено улучшение памяти и внимания,

нормализация сна соответственно у 92,2 %, у 80,1 % и у 38,3 % пациентов ОГ2 и ОГ1 и КГ. Повышение работоспособности при снижении раздражительности выявлено у 84,5 %, у 90,2 % и у 39,5 % пациентов ОГ1, ОГ2 и КГ соответственно.

Оценка динамики неврологической симптоматики показала достоверное уменьшение выраженности патологических синдромов с наибольшей динамикой у пациентов ОГ2 (табл. 1).

Уменьшение выраженности вестибулярных нарушений у пациентов ОГ1 составило 42,5 % ( $p < 0,05$ ) от исходных значений, при уменьшении на 51,6 % ( $p < 0,05$ ) у лиц ОГ2 – на фоне магнитотерапии в сочетании с электротерапией. Выраженность цефалгического и астеноневротического синдромов достоверно уменьшаются на фоне магнитотерапии на 48,8 % ( $p < 0,05$ ) и на 37,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно, при более значимой их динамике на фоне сочетанного воздействия магнито-и электротерапии – на 78,5 % ( $p < 0,05$ ) и на 46,5 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. В группе контроля достоверных изменений аналогичных показателей не отмечалось.

На фоне проводимой терапии отмечается улучшение параметров вегетативного статуса (табл. 2).

Наблюдается достоверное снижение суммы баллов по анкете вегетативной дисфункции Вейна с  $45,3 \pm 0,05$  до  $33,8 \pm 0,02$  баллов (на 25,38 %,  $p < 0,05$ ) на фоне магнитотерапии, и с  $45,1 \pm 0,04$  до  $28,5 \pm 0,04$  баллов (на 36,8 %,  $p < 0,05$ ) на фоне сочетанного применения магнито-и электротерапии, при отсутствии значимой динамики у лиц контрольной группы.

На фоне проводимой терапии отмечено улучшение психоэмоционального статуса пациентов с ДЭ. У 85,5 % больных 1-й группы и у 95,4 % больных 2-й группы отмечалось улучшение показателей «самочувствие» на 27,2 % ( $p < 0,05$ ) и на 28,1 % ( $p < 0,05$ ), «активность» – на 21,1 % ( $p < 0,05$ ) и на 23,6 % ( $p < 0,05$ ), «настроение» – на 29,4 % ( $p < 0,05$ ) и на 30,1 % ( $p < 0,05$ ) соответственно.

На фоне курса реабилитации с применением низкочастотной магнитотерапии по разработанной методике у больных ОГ1 отмечено достоверное снижение значений САД с  $152,3 \pm 0,2$  до  $126,5 \pm 0,3$  мм.рт.ст. (на 16,9 %,  $p < 0,05$ ), у ОГ2 – с  $152,1 \pm 0,1$  до  $120,2 \pm 0,2$  мм.рт.ст. (на 20,9 %,  $p < 0,05$ ), ДАД соответственно с  $98,6 \pm 0,15$  до  $86,7 \pm 0,1$  мм.рт.ст. (на 12,0 %,  $p < 0,05$ ) и с  $98,8 \pm 0,15$  до  $81,5 \pm 0,1$  мм.рт.ст. (на 17,5 %,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Динамика выраженности основных неврологических синдромов на фоне разработанных комплексов (по ВАШ) ( $M \pm m$ )

Синдромы (в баллах)		ОГ1 (n=38)	ОГ2 (n=38)	КГ (n=36)
Вестибуло-атактический	а	$2,47 \pm 0,02$	$2,48 \pm 0,03$	$2,50 \pm 0,04$
	б	$1,42 \pm 0,01^{* \circ}$	$1,20 \pm 0,03^{* \circ}$	$2,12 \pm 0,03$
Цефалгический	а	$2,62 \pm 0,04$	$2,61 \pm 0,03$	$2,63 \pm 0,02$
	б	$1,34 \pm 0,02^{* \circ}$	$0,56 \pm 0,04^{* \circ}$	$2,19 \pm 0,03$
Астено-невротический	а	$2,45 \pm 0,04$	$2,47 \pm 0,03$	$2,44 \pm 0,02$
	б	$1,53 \pm 0,02^{* \circ}$	$1,15 \pm 0,04^{* \circ}$	$2,21 \pm 0,04$
Астено-депрессивный	а	$3,6 \pm 0,03$	$3,7 \pm 0,03$	$3,8 \pm 0,03$
	б	$1,9 \pm 0,02^{* \circ}$	$1,5 \pm 0,01^{* \circ}$	$3,0 \pm 0,05$

\* – значимость различий показателей в сравнении с исходными,

<sup>о</sup> – в сравнении с контрольной группой,  $p < 0,05$ ;

а – до лечения, б – после курса лечения

Таблица 2

Динамика выраженности вегетативной дисфункции на фоне реабилитационных комплексов ( $M \pm m$ )

Показатели		ОГ1 (n=38)	ОГ2 (n=38)	КГ (n=36)
Вегетативная дисфункция (по Вейну), в баллах	а	$45,3 \pm 0,03$	$45,1 \pm 0,04$	$45,0 \pm 0,04$
	б	$33,8 \pm 0,02^{* \circ}$	$28,5 \pm 0,04^{* \circ}$	$41,2 \pm 0,03$

\* – значимость различий показателей в сравнении с исходными,

<sup>о</sup> – в сравнении с контрольной группой,  $p < 0,05$ ;

а – до лечения, б – после курса лечения

Вероятно, такая динамика изучаемых параметров обусловлена прицельным действием низкочастотных импульсных магнитных полей на глубинные структуры головного мозга, в том числе и на лимбико-ретикулярный комплекс. Известно, что вихревые токи, индуцируемые импульсными магнитными полями, активируют обменные и микроциркуляторные процессы, действуют на метаболизм клеток и трофику тканей головного мозга, оказывают влияние на ионные и поляризационные процессы, активность ферментов, нервную проводимость, вегетативный баланс, что ведет к улучшению мозгового кровотока и повышению устойчивости мозга к гипоксии. Воздействие переменным электростатическим полем на шейно-воротниковую зону повышает эффективность проводимой терапии и позволяет сохранить длительный позитивный эффект [4, 8]. Комбинированное применение процедур способствует целенаправленному распределению потока общих афферентных воздействий на тропные структуры головного мозга. В результате формируются общие приспособительные реакции организма, направленные на повышение его резистентности, физиологической активности лимбико-ретикулярно-го комплекса [3, 5, 10, 11].

### Выводы

1. Применение лечебно-реабилитационных комплексов на основе низкочастотной магнитотерапии и переменного электростатического поля у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших посттравматическое стрессовое расстройство, способствует улучшению мозгового кровотока с увеличением средней линейной скорости в системе внутренней сонной, общей мозговой и позвоночной артерий, вызывает увеличение пульсового кровенаполнения церебральных сосудов, уменьшение асимметрии мозгового кровотока, улучшение церебрального венозного оттока.

2. Разработанные лечебно-реабилитационные комплексы на основе низкочастотной магнитотерапии и переменного электростатического поля у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией способствуют улучшению клинического состояния больных с уменьшением выраженности вестибуло-атакического синдрома на 42,5-51,6 %, цефалгического – на 48,8 %-78,5 %, астено-невротического – на 37,5 %-46,5 %, астено-депрессивного синдромов, вызывает улучшение параметров вегетативного баланса на 25,4 %-36,8 %, психоэмоционального статуса на 21,1 %-30,1 % с более значимой динамикой при сочетанном воздействии физиотерапевтических методов.

### Список литературы

1. Акимов Г.А. Военная неврология и психиатрия. – М., 2010. – 458 с.
2. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. – М., 2002. – 439 с.
3. Бобровницкий И.П. Методологические аспекты разработки и внедрения новых технологий оценки и коррекции функциональных резервов в сфере восстановительной медицины / И.П. Бобровницкий // Курортные ведомости. – 2007. – № 3 (42). – С. 8-10.
4. Боголюбов В.М. Курортология и физиотерапия. – М., 2013. – Т.1. – 407 с.
5. Бордюжа Н.Н. Медицина катастроф и реабилитация. – М., 2011. – 628 с.
6. Гильмутдинова Л.Т. Влияние бегущих и вращающихся импульсных магнитных полей на когнитивные и психо-вегетативные нарушения у больных с дисциркуляторной энцефалопатией / Л.Т. Гильмутдинова, Д.Р. Исеева, Г.Т. Ямилова // Международный журнал экспериментального образования. – 2012. – №3. – С. 33-34.
7. Погодина Т.Г. Патология нервной системы участников боевых действий. – Н.Новгород: Изд. НГМА, 2003. – 152с.
8. Пономаренко Г.Н. Частная физиотерапия. – М., 2005. – 743 с.
9. Пушкарев А.Л., Доморацкий В.А., Гордеева Е.Г. Посттравматическое стрессовое расстройство: диагностика, психофармакотерапия, психотерапия. – М.: Изд. Ин-та психотерапии, 2000. – 128с.
10. Трошин В.Д. Стресс и стрессогенные расстройства. – М: МИА, 2007. – 778с.
11. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы. – М., 2007. – Т.1. – 744 с.
12. Fulerton C.S. Posttraumatic stress disorder. – N.-Y., 1997. – 400p.

### References

1. Akimov, G.A. Voennaja nevrologija i psihiatrija. – M., – 2010. – 458 s.
2. Belova, A.N. Shkaly, testy i oprosniki v medicinskoj rehabilitacii. – M., 2002. – 439 s.
3. Bobrovnickii, I.P. Metodologicheskie aspekty razrabotki i vnedrenija novyh tehnologii ocenki i korrekcii funkcional'nyh rezervov v sfere vosstanovitel'noi mediciny. / I.P. Bobrovnickii // Kurortnye vedomosti. – 2007. – № 3 (42). – S. 8-10.
4. Bogolyubov, V.M. Kurortologija i fizioterapija – M., 2013. – T.1. –407 s.
5. Bordyuzha, N.N. Medicina katastrof i reabilitacija. – M., 2011. – 628 s.
6. Gil'mutdinova, L.T. Vlijanie begushih i vrashayushihja impul'snyh magnitnyh polei na kognitivnye i psiho-vegetativnye narushenija u bol'nyh s discirkuljatornoj yencefalopatiei / L.T. Gil'mutdinova, D.R. Iseeva, G.T.Jamilova // Mezhdunarodnyi zhurnal yeksperimental'nogo obrazovanija. – 2012. – №3. – S. 33-34.
7. Pogodina, T.G. Patologija nervnoi sistemy uchastnikov boevyh deistvii.-N.Novgorod: Izd. NGMA, 2003.-152s.
8. Ponomarenko, G.N. Chastnaja fizioterapija. – M., 2005. – 743 s.
9. Pushkarev A.L., Domorackii V.A., Gordeeva E.G. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstrojstvo: diagnostika, psihofarmakoterapija, psihoterapija.-M.: Izd. In-ta psihoterapii, 2000.-128s.
10. Troschin, V.D. Stress i stressogennije rasstrojstva.- M: MIA, 2007. -778s.
11. Jahno, N.N. Bolezni nervnoi sistemy. – M. – 2007. – T.1. – S. 231 – 744 s.
12. Fulerton C.S. Posttraumatic stress disorder.-N.-Y., 1997. 400p.

### Рецензенты:

Новиков Ю.О., д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ Центра мануальной терапии, г. Уфа;

Сыртланова Э.Р., д.м.н., главный врач МБУЗ «Поликлиника №33» г.Уфы, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014

УДК 616.36-002.17/.2-017.1

## СЫВОРОТОЧНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕМЕЙСТВА ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА-В У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ ПРИ HCV-ИНФЕКЦИИ

Горелова И.С., Маркелова Е.В., Скляр Л.Ф.

ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава РФ,  
Владивосток, e-mail: Gorelova\_ira@mail.ru

Трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β) – плейотропный цитокин, принимающий активное участие в поддержании иммунного гомеостаза организме, а также в процессе ремоделирования внеклеточного матрикса. Концентрация ТФР-β1, ТФР-β2 и ТФР-β3 в сыворотке крови у HCV-инфицированных пациентов статистически значимо снижалась ( $p < 0,05$ ) по мере прогрессирования структурных изменений в архитектонике печеночной ткани. Высокие сывороточные значения изоформ фактора роста при ранних стадиях фиброза печени (F0 ст.) относительно их содержания в группе пациентов с выраженными фиброзными изменениями в органе-мишени (F3-4 ст.) могут быть одним из механизмов, который способствует «ускользанию» вируса гепатита С (ВГС) из-под иммунного ответа организма-хозяина. Следовательно, ТФР-β в сыворотке крови, выполняя диаметрально противоположные эффекты (иммуносупрессивный и провоспалительный), на начальных стадиях патологического процесса способствует персистенции и хронизации HCV-инфекции. Дальнейшее прогрессирование хронического гепатита С (ХГС) с формированием фиброза и цирроза печени сопровождается снижением системного уровня всех изоформ фактора роста, что, вероятно, связано с реализацией профиброгенного эффекта ТФР-β непосредственно в органе-мишени. Таким образом, результаты исследований могут свидетельствовать о ключевой роли плейотропного ТФР-β в иммунофиброгенезе печени при HCV-инфекции.

**Ключевые слова:** трансформирующий фактор роста-β (ТФР-β), хронический гепатит С (ХГС), фиброз печени.

## SERUM LEVELS OF THE TRANSFORMING GROWTH FACTOR-B FAMILY IN PATIENTS WITH LIVER FIBROSIS OF HCV-INFECTED

Gorelova I.S., Markelova E.V., Skljär L.F.

Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: Gorelova\_ira@mail.ru

Transforming growth factor-β (TGF-β) is a pleiotropic cytokine involved critical in maintaining immune homeostasis of organism and remodeling of the extracellular matrix. Concentration of TGF-β1, TGF-β2 and TGF-β3 in the serum blood in HCV-infected patients statistically significantly was decreased ( $p < 0,05$ ) as the process of progressing of structural changes in the liver parenchyma. Serum levels of TGF-β isoforms as early stage of liver fibrosis (F0) were increased in comparison to patients with advanced fibrotic changes in target-organ (F3-4). It may be one of mechanisms promoting hepatitis C virus (HCV) «escapes» from under the immune response of macro-organism. Therefore in the serum blood TGF-β isoforms regulating the opposite process (immunosuppression and pro-inflammatory) as initial stage of pathological process promote a persistence and chronic HCV-infection. As chronic hepatitis progresses with formation of fibrosis and cirrhosis in the liver system levels of TGF-β isoforms were decreased. Probably it should be considered as realization of profibrogenic effect TGF-β directly in target-organ. Thus results of investigation may confirm the significance role of pleiotropic TGF-β in the fibrogenesis of the liver in HCV-infection.

**Keywords:** transforming growth factor-β (TGF-β), chronic hepatitis C (CHC), liver fibrosis

В настоящее время признано, что иммунологические механизмы являются одними из ведущих в патогенезе хронического гепатита С (ХГС) и его исходах [3, 8]. Имеются убедительные данные о роли дисбаланса цитокинов на системном и локальном уровнях в вирусной персистенции и хронизации HCV-инфекции [5, 11]. Многие авторы считают, что определение содержания цитокинов в биологических средах может свидетельствовать о функциональной активности различных иммунокомпетентных клеток, а следовательно, о патологическом процессе в целом, его течении и исходе [5].

Мы исследовали состояния системы трансформирующего фактора роста-β (ТФР-β), его изоформ ТФР-β1, ТФР-β2 и

ТФР-β3 в сыворотке крови в проекции с морфологическими параметрами. Выбор исследуемых цитокинов у наблюдаемых нами пациентов связан с их биологическими эффектами при ХГС. А именно иммуносупрессивное влияние, проявляющееся количественной и функциональной недостаточностью эффекторных иммунокомпетентных клеток, которое способствует «ускользанию вируса» из-под иммунного ответа, а следовательно, формированию и персистенции HCV-инфекции [12]. Кроме того, ТФР-β оказывает провоспалительное действие, связанное с вовлечением иммунных эффекторных клеток в очаг повреждения печеночной ткани, а также с повышением устойчивости их к апоптозу, тем самым поддерживая воспалительный процесс в

органе, способствует хронизации и прогрессированию вирусной инфекции [13, 14]. Важно отметить профиброгенный эффект ТФР-β, который заключается в стимулировании активности клеток, участвующих в ремоделировании ткани печени, прежде всего Ито [9, 13]. А также изучаемые цитокины принимают участие в формировании дисбаланса в системе протеиназ, которая является одним из основных звеньев фиброгенеза печени [10].

**Цель исследования** – изучить системный уровень ТФР-β1, ТФР-β2 и ТФР-β3 у пациентов с фиброзом печени при HCV-инфекции.

**Материалы и методы исследования**

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 81 пациента в возрасте от 23 до 60 лет (средний возраст 44,4±9,9 лет) с диагнозом ХГС. Среди них преобладали женщины – 56 чел. (69,1 %), мужчин было 25 чел. (30,9 %). Противовирусную терапию пациенты не получали. Диагноз ХГС устанавливали на основании метода ПЦР. Стадию фиброза печени регистрировали по результатам эластографии и пункционной биопсии печени [2]. Содержание изоформ ТФР-β в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием диагностических наборов (R&D Diagnostics Inc., USA) с чувствительностью 1 пг/мл. Контрольную группу составили 22 клинически здоровых добровольца, сопоставимых по полу и возрасту с контингентом HCV-инфицированных пациентов. Математическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ BIOSTATISTICA (S.A.Glantz, McGraw Hill), STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA).

**Результаты исследования и их обсуждение**

Все пациенты с HCV-инфекцией по результатам эластографии печени и/или гистологического исследования гепатобиоптатов были распределены в зависимости от стадии фиброза печени на три группы: I-я – пациенты, у которых признаки фиброза отсутствуют (F0 ст.) – 24 чел. (29,6 %), II-я – пациенты со слабовыраженным и умеренным фиброзом (F1-2 ст.) – 26 чел. (32,1 %),

III-я – пациенты с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3-4 ст.) – 31 чел. (38,3 %).

Результаты исследований сывороточного уровня изоформ ТФР-β представлены в таблице 1. Следует отметить, что среди членов системы фактора роста преобладает ТФР-β1, который является и наиболее изученным.

При анализе профиля ТФР-β в сыворотке крови не было установлено статистически значимых различий (p>0,05) в концентрации ТФР-β1 у пациентов ХГС (20,7±0,9 нг/мл) и контрольной группы (21,2±0,4 нг/мл). Полученные результаты не согласуются с некоторыми исследованиями отечественных и зарубежных авторов, в которых показано, что при HCV-инфекции увеличена концентрация ТФР-β1 в сыворотке крови в несколько раз, превышая аналогичный показатель у здоровых лиц [4, 6, 15]. Как видно из таблицы 1, наблюдается повышенный синтез ТФР-β2 при HCV-инфекции: 167±3,7 пг/мл против 124,8±5,8 пг/мл в норме (p<0,01), что, вероятно, имеет компенсаторный характер по отношению к другим изоформам белка. Выявленные в ходе работы данные свидетельствуют о снижении показателей ТФР-β3 при ХГС в сравнении с контрольной группой. Так, для ТФР-β3 они составили 31,3±3,3 пг/мл против 131,6±7,3 пг/мл (p<0,001).

В результате исследования нами изучено содержание фракций ТФР-β в сыворотке крови HCV-инфицированных пациентов с учетом стадии фиброза печени (табл. 2).

Показатели ТФР-β1 имели характерные особенности в зависимости от стадии фиброза печени. Так, при отсутствии морфологических изменений в печени при ХГС уровень его снижался (19,1±0,9 нг/мл против 21,2±0,4 нг/мл у здоровых, p<0,05). По мере прогрессирования фиброза (F1-2 ст.) концентрация ТФР-β1 возрастала до 30,2±1,2 нг/мл, а при выраженном фиброзе и циррозе печени (F3-4 ст.) вновь наблюдалось снижение ТФР-β1 до 12,9±0,7 нг/мл, что отличалось от контроля (p<0,01).

**Таблица 1**

Сывороточная концентрация изоформ ТФР-β при ХГС, M±s

Показатели	Здоровые доноры (n=22)	Пациенты ХГС (n=81)
ТФР-β1, нг/мл	21,2±0,4	20,7±0,9
ТФР-β2, пг/мл	124,8±5,8	167±3,7*
ТФР-β3, пг/мл	131,6±7,3	31,3±3,3**

Примечание. Статистическая значимость различий (p) с контрольной группой:

\* – p<0,01,

\*\* – p<0,001.

Таблица 2

Содержание изоформ ТФР-β в сыворотке крови  
в зависимости от стадии фиброза печени при ХГС, M±s

Показатели	Здоровые доноры (n=22)	Пациенты ХГС (n=81)	Группы пациентов (n=81)		
			I (F0 ст., n=24), p1	II (F1-2 ст., n=26), p2	III (F3-4 ст., n=31), p3
ТФР-β1, нг/мл	21,2±0,4	20,7±0,9	19,1±0,9* p1-p2<0,05	30,2±1,2** p2-p3<0,05	12,9±0,7** p1-p3<0,05
ТФР-β2, пг/мл	124,8±5,8	167±3,7**	193,1±4,7** p1-p2<0,05	160,2±2,8** p2-p3<0,05	147,8±3,5** p1-p3<0,05
ТФР-β3, пг/мл	131,6±7,3	31,3±3,3***	47,9±3,5*** p1-p2<0,05	32,0±3,8*** p2-p3<0,05	13,9±2,7*** p1-p3<0,05

Примечание. Статистическая значимость различий (p): с контрольной группой:

\* – p<0,05, \*\* – p<0,01, \*\*\* – p<0,001; между группами p1-p2, p1-p3, p2-p3.

Выявленные результаты подтверждают большинство современных исследований, посвященных изучению роли этого цитокина в формировании и развитии структурных преобразований в архитектонике печеночной ткани [11, 15]. В то же время в литературе встречаются работы, авторы которых отмечают наличие гиперсекреции данной фракции фактора роста и повышение его уровня в сыворотке крови у пациентов с HCV-ассоциированным циррозом печени относительно группы контроля [4,6]. С помощью корреляционного анализа обнаружена обратная зависимость средней силы между сывороточным уровнем ТФР-β1 и выраженностью фиброзных изменений в печени ( $r_s = -0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

Как следует из таблицы 2, отмечена тенденция к снижению содержания ТФР-β2 и ТФР-β3 с прогрессированием патологических изменений в печени при HCV-инфекции, что согласуется с данными опубликованными А. Voumvouraki et al. (2010) [11]. Так, наименьший уровень их определен в группах пациентов с F3-4 ст., а именно 147,8±3,5 пг/мл и 13,9±2,7 пг/мл соответственно, в то время как аналогичные показатели у пациентов с отсутствием фиброза в органе-мишени составили 193,1±4,7 пг/мл и 47,9±3,5 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). При корреляционном анализе определены статистически значимые взаимосвязи концентраций ТФР-β2 и ТФР-β3 с нарушением архитектоники печеночной ткани. Так, для ТФР-β2 обнаружена обратная средней силы связь с выраженной стадией фиброза и циррозом печени ( $r_s = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ), а для ТФР-β3 – обратная сильная ( $r_s = -0,91$ ,  $p < 0,05$ ).

### Заключение

Установленные системные изменения представителей семейства ростового фактора могут подтверждать плейотропную роль ТФР-β в иммунопатогенезе данной гепато-

тропной вирусной инфекции. Высокие сывороточные значения фракций фактора роста при начальных HCV-ассоциированных фиброзных изменениях в органе-мишени (F0 ст.) относительно их содержания в группе пациентов с выраженной стадией фиброза и цирроза печени (F3-4 ст.) могут быть одним из механизмов, который способствует «ускользанию» вируса из-под иммунного ответа организма-хозяина. А именно, избыток ТФР-β угнетает синтез цитокинов, обладающих защитным противовирусным эффектом, то есть ИЛ-2 и ИФН-γ [1, 7], в то же время индуцирует продукцию ключевых медиаторов воспаления и клеточных иммунных реакций, прежде всего ФНО-α и ИЛ-10 [3, 5]. Таким образом, учитывая данные литературы и полученные нами результаты, можно обобщить, что ТФР-β в сыворотке крови, выполняя диаметрально противоположные эффекты (иммуносупрессивный и провоспалительный), на начальных стадиях патологического процесса способствует персистенции и хронизации HCV-инфекции. Дальнейшее прогрессирование ХГС с формированием фиброза и цирроза печени сопровождается снижением системного уровня всех изоформ фактора роста, что, вероятно, связано с реализацией профиброгенного эффекта ТФР-β непосредственно в органе-мишени.

Подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод, что полученные результаты указывают на участие системы ТФР-β в процессе фиброгенеза печени при HCV-инфекции, а также подтверждают данные литературы о том, что сывороточные уровни изоформ фактора роста могут отражать выраженность патологического процесса в органе-мишени у пациентов ХГС.

### Список литературы

1. Козлов В.К. Цитокинотерапия: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиниче-

ская эффективность: руководство для врачей / В. К. Козлов. – СПб.: Альтер Эго, 2010. – 148 с.

2. Морфологические исследования в диагностике хронических вирусных гепатитов / Е.А. Алейникова, Б.А. Сотниченко, О.Г. Полушин [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 41 – 43.

3. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С / К.А. Сысоев, А.Б. Чухловин, Д.М. Шахманов [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 49-58.

4. Уровень трансформирующего фактора роста-1 $\beta$  и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1-типа в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С / А.А. Мухаджиев, С.Н. Маммаев, Ш.Р. Рамазанов [и др.] // Гепатология сегодня: мат. Восемнадцатого Рос. конгр., г. Москва, 25-27 марта 2013 г. – (Прил. № 40 к Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. XXIII, № 1. – С. 38).

5. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы. – М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 352 с.

6. Широнова Н. Л. Клинико-патогенетическое значение фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста-бета 1 при хроническом гепатите С: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 : 14.00.16 / Широнова Наталья Леонидовна; [С.-Петерб. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова]. – СПб., 2008. – 15 с.

7. Amelioration of hepatic fibrosis by NK cell activation / N. Muhanna, L.A. Tair, S. Doron [et al.] // Gut. – 2011. – Vol. 60, № 1. – P. 90-98.

8. Ciuffreda D. Update on hepatitis C virus-specific immunity / D. Ciuffreda, A.Y. Kim // Curr Opin HIV AIDS. – 2011. – Vol. 6 (6). – P. 559 – 565.

9. Evidence for the involvement of TGF- $\beta$ 1–CTGF axis in liver fibrogenesis secondary to hepatic viral infection / D. Tache, Fl. Bogdan, C. Pisoschi et al. // Rom J Morphol Embryol. – 2011. – Vol. 52. (1 Suppl). – P. 409 – 412

10. Ghaleb, H.A. A novel hypothesis for pathophysiology of hepatitis fibrosis in hepatitis C viral infection / H.A. Ghaleb, S. Salah // Hypothesis. – 2011. – Vol. 9, No.1. – P. 1 – 5.

11. Increased TGF- $\beta$ 3 in primary biliary cirrhosis: An abnormality related to pathogenesis? / A. Voumvouraki, M. Koulentaki, M. Tzardi et al. // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16 (40). – P. 5057–5064.

12. Investigation of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Gene Polymorphisms Among Iranian Patients With Chronic Hepatitis C / S. Romani, P. Azimzadeh, S. R. Mohebbi et al. // Hepat Mon. – 2011. – Vol. 11 (11). – P. 901-906.

13. Lee U.E. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis / U.E. Lee, S.L. Friedman // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2011. – Vol. 25 (2). – P. 195 – 206.

14. Mormone E. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches / E. Mormone, J. George, N. Natalia Nieto // Chem Biol Interact. – 2011. – Vol. 193(3). – P. 225 – 231.

15. The role of plasma transforming growth factor beta-1 in the development of fibrosis in patient with HCV related steatohepatitis / G.M. Soliman, K.A. Mohammed, A. Taha [et al.] // J. Egypt. Soc. Parasitol. – 2010. – Vol. 40, № 3. – P. 759-772.

## References

1. Kozlov, V.K. Citokinoterapija: patogeneticheskaja napravlenost' pri infekcionnyh zabolevaniyah i klinicheskaja jeffektivnost' : rukovodstvo dlja vrachej / V. K. Kozlov, SPb. : Al'ter Jego, 2010, 148 s.

2. Morfoloicheskie issledovanija v diagnostike hronicheskikh virusnyh gepatitov / E. A. Alejnjkova, B. A. Sotnichenko, O. G. Polushin [i dr.], Tihookeanskij medicinskij zhurnal, 2008, № 4, S. 41 – 43.

3. Profil' citokinov i hemokinov v plazme krovi pacientov s hronicheskim gepatitom S / K.A. Sysoev, A.B. Chuhlovin, D.M. Shahmanov [i dr.], Infekcija i immunitet, 2013, T. 3, № 1, S. 49-58.

4. Uroven' transformirujushhego faktora rosta-1 $\beta$  i tkanevogo ingibitora metalloproteinazy 1-tipa v syrotke krovi u bol'nyh hronicheskim gepatitom S / A.A. Mushadzhiev, S.N. Mammaev, Sh. R. Ramazanov [i dr.], Gepatologija segodnja : mat. Vosemnadcatogo Ros. kongr., g. Moskva, 25-27 marta 2013 g. (Pril. № 40 k Ros. zhurn. gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii, 2013, T. HXIII, № 1, S. 38).

5. Haitov R. M., Jarilin A. A., Pinegin B.V. Rukovodstvo po klinicheskoj immunologii. Diagnostika zabolevanij immunnogo sistemy, M.: Gjeotar-Media, 2009, 352 s.

6. Shironina, N. L. Kliniko-patogeneticheskoe zhanenie faktora nekroza opuholi-al'fa, interlejkina-6, transformirujushhego faktora rosta-beta 1 pri hronicheskom gepatite S : avto-ref. dis. ... kand. med. nauk : 14.00.10 : 14.00.16 / Shironina Natal'ja Leonidovna; [S.-Peterb. gos. med. un-t im. I. P. Pavlova], SPb., 2008, 15 s.

7. Amelioration of hepatic fibrosis by NK cell activation / N. Muhanna, L. A. Tair, S. Doron [et al.], Gut, 2011, Vol. 60, № 1, P. 90-98.

8. Ciuffreda, D. Update on hepatitis C virus-specific immunity / D. Ciuffreda, A. Y. Kim, Curr Opin HIV AIDS, 2011, Vol. 6 (6), P. 559 – 565.

9. Evidence for the involvement of TGF- $\beta$ 1–CTGF axis in liver fibrogenesis secondary to hepatic viral infection / D. Tache, Fl. Bogdan, C. Pisoschi et al., Rom J Morphol Embryol., 2011, Vol. 52. (1 Suppl), P. 409 – 412.

10. Ghaleb, H. A. A novel hypothesis for pathophysiology of hepatitis fibrosis in hepatitis C viral infection / H. A. Ghaleb, S. Salah, Hypothesis, 2011, Vol. 9., No.1, P. 1 – 5.

11. Increased TGF- $\beta$ 3 in primary biliary cirrhosis: An abnormality related to pathogenesis? / A. Voumvouraki, M. Koulentaki, M. Tzardi et al., World J. Gastroenterol., 2010, Vol. 16 (40), P. 5057–5064.

12. Investigation of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Gene Polymorphisms Among Iranian Patients With Chronic Hepatitis C / S. Romani, P. Azimzadeh, S. R. Mohebbi et al., Hepat Mon., 2011, Vol. 11 (11), P. 901-906.

13. Lee, U. E. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis / U.E. Lee, S. L. Friedman, Best Pract Res Clin Gastroenterol., 2011, Vol. 25 (2), P. 195 – 206.

14. Mormone, E. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches / E. Mormone, J. George, N. Natalia Nieto, Chem Biol Interact., 2011, Vol. 193(3), P. 225–231.

15. The role of plasma transforming growth factor beta-1 in the development of fibrosis in patient with HCV related steatohepatitis / G. M. Soliman, K. A. Mohammed, A. Taha [et al.], J. Egypt. Soc. Parasitol., 2010, Vol. 40, № 3, P. 759-772.

## Рецензенты:

Беседнова Н.Н., д.м.н., профессор ФГБУ «НИИЭМ имени Г.П. Сомова» СО РАМН, г. Владивосток;

Федянина Л.Н., д.м.н., профессор школы биомедицины ДВФУ, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014

УДК 616.72-002.77

## КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СТРУКТУРНО-РЕЗОНАНСНОЙ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОЙ ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

**Грехов Р.А., Сулейманова Г.П., Харченко С.А., Зборовская И.А.**

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии»  
Российской академии медицинских наук, Волгоград, e-mail: sgppp22@yandex.ru*

Под наблюдением находилось 55 больных системной склеродермией. Больные системной склеродермией путем случайного подбора были разделены на две группы, сопоставимые по половому составу, возрасту и длительности заболевания: основную группу, получающую дополнительно лечение структурно-резонансной электромагнитной терапией, и контрольную, получающую только базисную терапию. Исследовалась эффективность воздействия лечебного метода структурно-резонансной электромагнитной терапии в комплексной терапии на психологический статус пациентов с системной склеродермией, а также его динамика в зависимости от течения, активности и стадии патологического процесса. Полученные результаты свидетельствуют, что у больных с системной склеродермией регистрируется высокий уровень личной и реактивной тревожности, а также пограничный уровень клинически выраженной депрессии. В ходе лечения достоверная положительная психологическая динамика наблюдалась только в основной группе по шкалам реактивной тревожности и депрессии. Также эти показатели значимо снижались при хроническом течении заболевания, низкой степени активности, I стадии заболевания.

**Ключевые слова:** системная склеродермия, структурно-резонансная электромагнитная терапия.

## CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL EVALUATION OF STRUCTURAL RESONANCE ELECTROMAGNETIC THERAPY EFFICIENCY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

**Grekhov R.A., Suleymanova G.P., Kharchenko S.A., Zborovskaya I.A.**

*Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology»  
under the Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, e-mail: sgppp22@yandex.ru*

We observed 55 patients with systemic sclerosis. Patients with systemic sclerosis were divided into two groups matched for gender, age and duration of the disease by random selection: the main group receiving additional treatment with structural resonance electromagnetic therapy and control group received the basic therapy only. We investigated the therapeutic efficiency of structural resonance electromagnetic therapy as adjuvant therapy on the psychological status of patients with systemic sclerosis, as well as its dynamics depending on the course, activity and stage of the pathological process. The results indicate the high level of personal and reactive anxiety and borderline clinical depression in patients with systemic sclerosis. During treatment, a significant positive psychological dynamics was observed in the main group only on the scales of reactive anxiety and depression. Also, these indices significantly decreased during the chronic course of the disease, a low level of activity and 1st stage of the disease.

**Keywords:** systemic sclerosis, structural resonance electromagnetic therapy.

Системная склеродермия (ССД) – диффузное заболевание соединительной ткани, которое проявляется в прогрессирующем фиброзе кожи, внутренних органов, сосудистой патологии по типам облитерирующей микроангиопатии в сочетании с вазоспастическими нарушениями. Клиническая картина системной склеродермии отличается большой полиморфностью и полисиндромностью, варьируя от маломанифестных, относительно благоприятных форм до генерализованных, быстро прогрессирующих и фатальных [1, 3]. Несмотря на достигнутые успехи, прогноз при системной склеродермии остается зачастую неблагоприятным из-за неуклонно прогрессирующего характера заболевания. Следует отметить особые трудности медикаментозного сдерживания

и контролирования заболевания, многолетний или пожизненный характер лечения. Ревматические болезни не только уродуют тело, но и психику пациентов, приводят к ряду нарушений со стороны центральной и периферической нервной системы. Знание психики больного и особенностей его личности является проблемой первостепенного значения и выступает необходимым звеном в изучении психосоматических взаимоотношений, составляет основу для разработки психокоррекционных мероприятий [5]. Однако лишь относительно немногие исследования посвящены изучению психики ревматологических больных и практически отсутствуют работы интегративного характера, дающие возможность использовать накопленные теоретические знания в лечении

и реабилитации пациентов. В связи с этим актуальным представляется поиск новых эффективных способов лечения. Интерес может представлять использование структурно-резонансной электромагнитной терапии (СРЭМТ). Это лечебная методика, в основе которой лежит воздействие на организм переменным электромагнитным полем, параметры которого соответствуют генетически обусловленным ритмам человеческого организма и вызывают серию стойких позитивных биохимических, энергетических, функциональных изменений как локального, так и общего характера.

**Цель работы.** Изучить динамику психологического статуса пациентов с ССД под влиянием структурно-резонансной электромагнитной терапии.

#### Материалы и методы исследований

Материалами исследований послужили данные экспериментально-психологического обследования 55 больных ССД. Диагноз ССД ставился после тщательного клинико-лабораторного обследования больных в соответствии с критериями Американской Ревматологической Ассоциации пересмотра 1982 года и рабочей классификацией клинических вариантов течения ССД [3]. Пациенты обследовались при поступлении в стационар и при выписке. Среди обследованных больных подавляющее большинство составляли женщины (90,9 %). Средний возраст пациентов –  $38,19 \pm 12,1$  лет, средняя продолжительность болезни составила  $11,2 \pm 3,4$  года. Стаж заболевания до 6 лет отмечался в 36,3 %, 6-10 лет – у 23,4 %, 11-15 лет – у 15,6 % и более 15 лет – у 24,7 %.

По степени активности патологического процесса больные распределились следующим образом: I степень была диагностирована в 51,9 % случаев, II степень – в 44,2 %, III степень составила 3,9 %. В 41,6 % течение заболевания было хроническим (медленно прогрессирующее), у 54,5 % – подострым (умеренно прогрессирующим), у 3,9 % – острым (быстро прогрессирующее).

Критериями включения в исследование пациентов ССД явились: устное согласие пациента; возраст – старше 18 лет; клинически установленный диагноз ССД, наличие 4 и более диагностических критериев ССД. Критерии исключения: возраст больных менее 18 лет и более 70 лет; наличие ожирения (индекс массы тела больше 30), нарушения сердечного ритма, наличие электростимулятора, коагулопатии, сопутствующая тяжелая соматическая патология, беременность, индивидуальная непереносимость воздействия электромагнитного поля.

Исходя из поставленных задач исследования, больные ССД путем случайного подбора были разделены на основную группу и контрольную. Пациенты в обеих группах получали аналогичное медикаментозное лечение. Больные основной группы получали дополнительно 12 ежедневных сеансов СРЭМТ с помощью аппарата «Рематерп» в сканирующем режиме «А» продолжительностью каждого 43 мин. Метод основан на использовании переменных электромагнитных полей, создаваемых переменным током спешифической формы, амплитуды и частот, выбранных на основе частот спонтанной биоэлектрической ак-

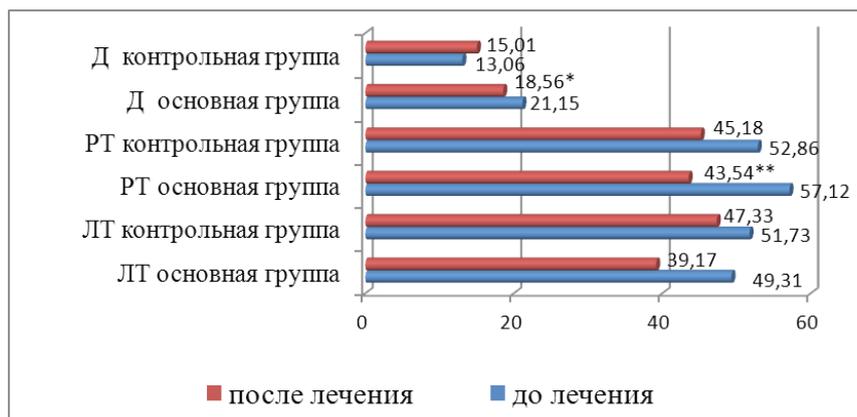
тивности органов и тканей здорового организма. «Сканирующий» режим включает в себя набор режимов воздействия, направленных на восстановление собственных частот органов и тканей, а следовательно, приводит к функциональной и структурной адаптации организма в целом. Аппарат структурно-резонансной электромагнитной терапии «Рематерп» разработан ГУП МОКБ «МАРС» (г. Москва), сертифицирован и внесен в Государственный Реестр медицинских изделий.

Психологический статус пациентов с ССД изучался при помощи стандартизованных психодиагностических методик: тест Спилбергера-Ханина – для изучения выраженности личностной и реактивной тревожности; методика Бека – для исследования выраженности депрессии.

#### Результаты исследования и их обсуждение

У больных ССД было проведено изучение влияния СРЭМ терапии на некоторые показатели психологического состояния пациентов: личную и реактивную тревожность, депрессию. Тревожность может рассматриваться и как фактор уязвимости личности к факторам эмоционального стресса и как один из основных психологических механизмов хронизации ССД. При этом собственно тревогу можно рассматривать как элемент клинической симптоматики заболевания с учетом того, что вероятность ухудшения состояния пациентов с ССД возрастает по мере увеличения интенсивности тревоги. Результаты психологических исследований с использованием теста Спилбергера-Ханина у больных ССД основной группы, а также плацебо группы и контрольной группы при поступлении на стационарное лечение и при выписке представлены на рис. 1.

Как видно из представленных данных, психологическое состояние больных исследуемых групп характеризовалось повышенным уровнем реактивной и личностной тревоги. Причем, характерна симметричность показателей ЛТ и РТ (высокие значения одной шкалы сопровождаются близкими значениями по другой шкале). Вероятно, за этим стоит и психотравмирующая тревожащая ситуация заболевания, и преморбидно-тревожная личность. Это свидетельствует в пользу наличия актуального личностного конфликта и активного напряжения поисковых и адаптивно-приспособительных механизмов. В процессе лечения указанные показатели имели тенденцию к снижению, однако эта динамика была достоверной только у больных основной группы и касалась только реактивной тревожности (РТ при  $p < 0,01$ ). Таким образом, под воздействием СРЭМ терапии происходит достоверное снижение показателя реактивной тревожности у пациентов с ССД.



Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$

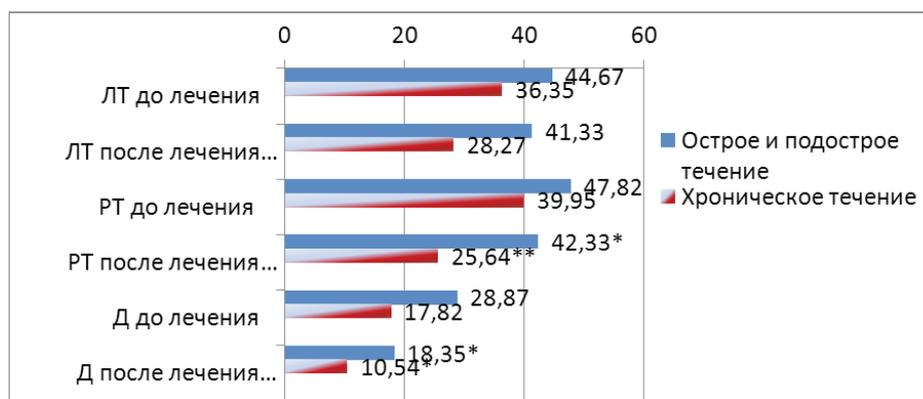
Рис. 1. Изменения показателей депрессии (Д), личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) у больных системной склеродермией в основной и контрольной группах до и после лечения структурно-резонансной электромагнитной терапией

Полученные результаты подтверждают данные ряда клинических и экспериментальных исследований, которые указывают на возможности воздействия магнитного поля на центральную нервную систему, проявляющегося в повышении активности моноаминоксидазы, параллельно с увеличением уровня серотонина [6, 7].

Также к числу неблагоприятных факторов, негативно влияющих на течение и прогноз ССД, а также усложняющих процесс терапии и социально-психологической адаптации пациентов, относится наличие депрессии. В свою очередь, само заболевание может усиливать тяжесть депрессии, способствовать хронизации, видоизменять ответ организма на проводимую терапию.

Результаты исследования представлены на рис. 1. На основании полученных данных можно сделать вывод о наличии у пациентов с ССД «критически выраженной» депрессии. В ходе лечения достоверно снижались показатели депрессии только в основной группе.

Далее мы приводим данные изменений психологических показателей под воздействием СРЭМТ у больных ССД основной группы в зависимости от особенностей клинического течения заболевания. Выраженность уровней личностной и реактивной тревожности, депрессии в исследуемых группах пациентов с различным вариантом течения, а также их изменения под влиянием комплексного лечения представлены на рис. 2.



Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Рис. 2. Изменения показателей депрессии (Д), личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) у больных системной склеродермией в основной группе до и после лечения структурно-резонансной электромагнитной терапией с различными вариантами течения

Как видно из представленных на рисунке данных, больные обеих групп характеризовались повышенным уровнем реактивной и личностной тревоги. В процессе лечения указанные показатели имели тенденцию к снижению, однако эта динамика была достоверной у больных с хроническим течением заболевания и касалась только реактивной тревожности другой группы (РТ при  $p < 0,01$ , РТ при  $p < 0,05$ ). Результаты психологического исследования выраженности депрессии в исследуемых группах свидетельствуют о наличии у пациентов с подострым и острым течением ССД критически выраженной депрессии и у пациентов с хроническим течением – умеренно выраженной.

В процессе лечения указанный показатель имел тенденцию к достоверному снижению в обеих группах ( $p < 0,05$ ), однако уровень депрессии у пациентов с подострым и острым течением заболевания после проведенной комбинированной терапии оставался высоким и соответствовал границе между умеренно-выраженным и критическим значением.

Результаты исследования выраженности личностной и реактивной тревожности, а также депрессии до и после проведенного комбинированного лечения у пациентов с ССД с различными степенями активности патологического процесса представлены на рис. 3.

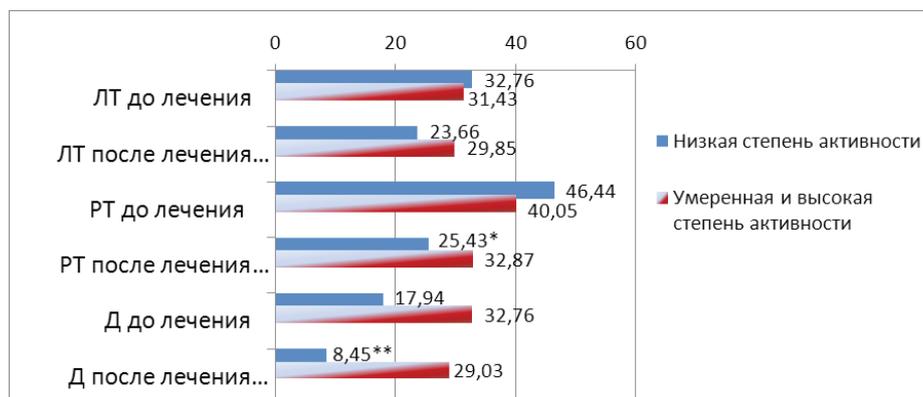
Следует отметить, что уровень личностной тревожности у пациентов с ССД при низкой степени активности при поступлении в стационар соответствует умеренной ее выраженности. Реактивная тревожность у пациентов данной группы характеризуется как высокая. После проведения комбини-

рованной терапии с использованием СРЭМ процедур отмечается достоверное снижение РТ ( $p < 0,001$ ) в группе пациентов с низкой степенью активности заболевания. Кроме того, при умеренной и высокой степенях активности наблюдаются более низкие значения ЛТ и РТ. Показатели уровня депрессии и их изменения под действием комбинированной терапии свидетельствуют о наличии явно выраженной депрессии у пациентов с умеренной и высокой степенями активности ССД. В процессе лечения уровень депрессии имел тенденцию к достоверному снижению в обеих подгруппах ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ , соответственно), однако интенсивность депрессивных расстройств в подгруппе пациентов с умеренной и высокой активностью заболевания после проведенного лечения оставалась критической.

Таким образом, результаты исследования выраженности тревоги и депрессии в зависимости от степени активности ССД, а также их динамика под воздействием СРЭМ терапии свидетельствуют в пользу большей эффективности данного лечебного метода при минимальной степени активности патологического процесса.

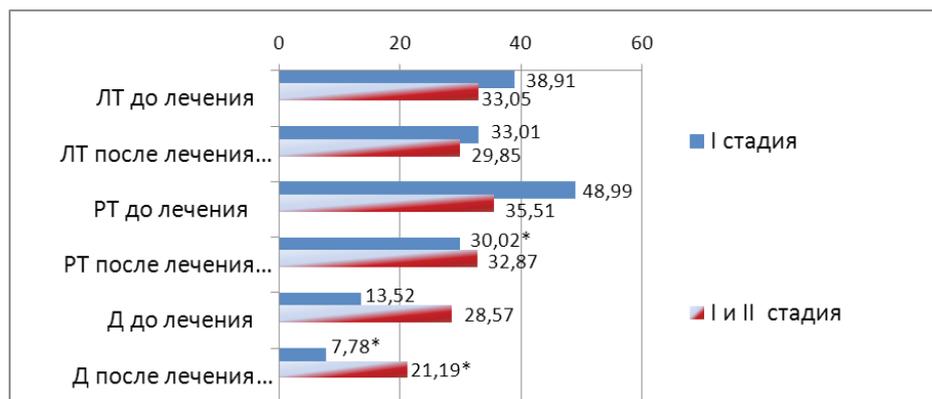
Результаты психологических исследований с использованием теста Спилбергера-Ханина у больных ССД основной группы при поступлении на стационарное лечение и при выписке в зависимости от стадии заболевания представлены на рис. 4.

Как видно из представленных данных, уровень личностной и особенно реактивной тревожности выше у пациентов с I стадией ССД при поступлении в стационар и соответствует умеренной и высокой ее выраженности.



Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

Рис. 3. Изменения показателей депрессии (Д), личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) у больных системной склеродермией в основной группе до и после лечения структурно-резонансной электромагнитной терапией с различными степенями активности



Примечание: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$

Рис. 4. Изменения показателей депрессии (Д), личностной (ЛТ) и реактивной тревожности (РТ) у больных системной склеродермией в основной группе до и после лечения структурно-резонансной электромагнитной терапией с различными стадиями заболевания

Данные показатели у пациентов со II и III стадиями характеризуются только как умеренно выраженная тревога. После проведения комбинированной терапии с использованием СРЭМ процедур отмечается достоверное снижение реактивной тревожности в подгруппе пациентов с начальной стадией заболевания ( $p < 0,001$ ). Показатели уровня депрессии в исследуемых подгруппах свидетельствуют о наличии до лечения у пациентов со II и III стадией ССД критически выраженной депрессии, а у пациентов с I стадией – умеренно выраженной. В процессе лечения указанный показатель имел тенденцию к достоверному снижению в обеих группах ( $p < 0,05$ ), однако уровень депрессии в группе пациентов со II и III стадиями заболевания после проведенной комбинированной терапии оставался высоким и соответствовал умеренно-выраженному значению.

### Выводы

Проведение курса СРЭМТ оказывает позитивное влияние на тревожно-депрессивные нарушения у больных ССД, относительно стабильные при традиционном лечении.

### Список литературы

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия / Н.Г. Гусева // В кн.: Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. – С.447–66.
2. Бычков С.А. Повышение эффективности реабилитации больных после условно отсроченной дентальной имплантации с помощью структурно-резонансных воздействий / С.А. Бычков, В.Н. Олесова, О.П. Кузовлев // Актуальные вопросы восстановительной медицины. – 2005. – №2. – С. 41–43.
3. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы / Н.Г. Гусева. – М.: Медицина, 1993.

4. Сравнительный анализ личностных особенностей больных с различными формами гинекологической патологии / В.И. Ильин, В.И. Похилько // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1983. – Вып. 12. – С. 1836–1840.

5. Ильин Е.П. Структура психомоторных способностей // Психомоторика. – Л., 1976. – С. 4–22.

6. Холодов Ю.А., Шишло М.А. Электромагнитные поля в нейрофизиологии. – М.: Наука, 1979.

7. Холодов Ю.А. Реакция нервной системы на электромагнитные поля. – М.: Наука, 1975.

### References

1. Guseva N.G. Sistemnaja sklerodermija/ N.G. Guseva // V kn.: Revmatologija. Nacionalnoe rukovodstvo. Pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj. M.: GJeOTAR-Media.- 2008.- S.447–66.
2. Bychkov S.A. Povyshenie jeffektivnosti rehabilitacii bolnyh posle uslovno otsrochen-noj dentalnoj implantacii s pomoshhju struktumno-rezonansnyh vozdeystvij/ S.A.Bychkov, V.N.Olesova, O.P. Kuzovlev // Aktualnye voprosy vosstanovitelnoj me-diciny. – 2005. №2. – S. 41–43.
3. Guseva N.G. Sistemnaja sklerodermija i psevdosklerodermicheskie sindromy/ N.G. Guseva // M.: Medicina.- 1993.
4. Sravnitelnyj analiz lichnostnyh osobennostej bolnyh s razlichnymi formami ginekologicheskoj patologii/ V.I. Il'in, V.I. Pohil'ko // Zhurnal nevropatologii i psi-hiatrii im. S. S. Korsakova. -1983. – Vyp. 12.-S. 1836–1840.
5. Ilin E. P. Struktura psihomotornyh sposobnostej // Psihomotorika. L., 1976. S. 4–22.
6. Holodov Ju.A., Shishlo M.A. Jelektromagnitnye polja v nejrofiologii. M.: Nauka,1979.
7. Holodov Ju.A. Reakcija nervnoj sistemy na jelektromagnitnye polja. M.: Nauka.1975

### Рецензенты:

Зборовский А.Б., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград;

Немцов Б.Ф., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Кировской государственной медицинской академии, г. Киров.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 613.12: 612.67

## ОСОБЕННОСТИ ТЕМПА СТАРЕНИЯ У ЖЕНЩИН 60–89 ЛЕТ В РАЗЛИЧНЫХ КЛИМАТОГЕОГРАФИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Грибанов А.В., Дёмин А.В.

ФГАОУ ВПО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова»,  
Архангельск, e-mail: adi81@yandex.ru

В статье представлены результаты исследования особенностей темпа старения (ТС) у женщин 60–89 лет, проживающих в различных климатогеографических условиях: Нижнем Поволжье и на Европейском Севере России. Установлено, что доля женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье и имеющих замедленный ТС, выше, чем доля женщин того же возраста, проживающих на Европейском Севере России: отношение шансов (ОШ) – 1,2 (95 % доверительный интервал (ДИ) – [1,1–1,4]). Доля женщин 60–89 лет, проживающих на Европейском Севере России и имеющих нормальный ТС, выше, чем доля женщин того же возраста, проживающих в Нижнем Поволжье: ОШ – 1,3 (95 % ДИ [1,1–1,5]). Также установлено, что доля женщин 60–89 лет, проживающих на Европейском Севере России и имеющих показатели ТС от 0 до 4,5 года, была выше, чем доля женщин того же возраста, проживающих в Нижнем Поволжье: ОШ – 1,5 (95 % ДИ [1,2–1,7]). Выявлена тенденция к увеличению доли женщин 60–89 лет, имеющих пограничное физиологическое состояние в суровых климатогеографических условиях Европейского Севера России, что значительно может повышать у них риск развития преждевременного старения. Предложено новое направление научных исследований – экологическая геронтология.

**Ключевые слова:** женщины 60–89 лет, темп старения, жители Нижнего Поволжья и Европейского Севера России.

## PECULIARITIES OF AGING RATE IN WOMEN 60-89 YEARS OLD IN VARIOUS CLIMATIC AND GEOGRAPHICAL CONDITIONS

Gribanov A.V., Dyomin A.V.

FGAOU VPO «Northern (Arctic) Federal University named after M.V. Lomonosov»,  
Arkhangelsk, e-mail: adi81@yandex.ru

The article presents the results of studies of aging rate peculiarities (AR) in women 60-89 years old, living in various climatic and geographical conditions: Lower Volga Region and European North of Russia. It was found that the percentage of women 60-89 years old living in the Lower Volga region and having slow AR is higher than the proportion of women of the same age living in the European North of Russia: odds ratio (OR) – 1,2 (95 % confidence interval (CI) – [1,1-1,4]). The proportion of women 60-89 years old living in the European North of Russia and having normal AR, is higher than the proportion of women of the same age living in the Lower Volga Region: OR – 1,3 (95 % CI [1,1-1,5]). Also it was found that the percentage of women 60-89 years old living in the European North of Russia and having indicators of AR from 0 to 4,5 years was higher than the proportion of women of the same age living in the Lower Volga Region: OR – 1,5 (95 % CI [1,2-1,7]). There is a tendency for increase of the proportion of women 60-89 years old, with a borderline physiological condition in harsh climatic and geographical conditions of the European North of Russia, which can significantly increase risk of developing of premature aging. A new direction of scientific research was offered – environmental gerontology.

**Keywords:** women 60-89 years old, aging rate, the residents of the Lower Volga Region and the European North of Russia.

Изучение особенностей старения человека является важным направлением современных геронтологических исследований [1], но вопросы о влиянии климатогеографических особенностей проживания на темп старения (ТС) остаются малоизученными. В последние десятилетия стало очевидно, что среда проживания, образ и условия жизни достаточно тесно связаны с процессом старения.

Использование климатогеографических подходов к оценке ТС позволит выявить районы (регионы) с риском преждевременного старения и тем самым обосновать профилактические мероприятия [3, 14]. В настоящее время современные климатогеографические исследования включают в себя разнообразные подходы различных смеж-

ных и вспомогательных наук, что позволяет получать новые знания и модели стратегии развития.

**Цель данной работы** заключалась в определении особенностей ТС у женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье и на Европейском Севере России.

### Материал и методы исследования

В данное исследование было включено 2100 женщин в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст 76,4±8,3), проживающих в Саратовской области (Нижнее Поволжье России), и 2100 женщин также в возрасте от 60 до 89 лет (средний возраст: 76,6±8,7), проживающих в Архангельской области (Европейский Север России). Критериями исключения были: злоупотребление алкоголем, нахождение на учете в психоневрологических диспансерах, инсульты, черепно-мозговые травмы, деменция и проживание в домах престарелых.

Для вычисления ТС обследованных использовали формулы определения биологического (БВ) и должного биологического (ДБВ) возрастов по методике В.П. Войтенко, 3-й вариант [4]. Величину ТС определяли по формуле  $ТС = БВ - ДБВ$ . Ускоренный ТС определялся как ТС от +10 лет и более, умеренный (слегка преждевременный) – как ТС от +5 до +9,9 года, нормальный (физиологический) – как ТС от +4,9 до -4,9 года, замедленный – как ТС от -5 до -9,9 года и медленный – ТС от -10 лет и менее.

Статистический анализ проводился с использованием компьютерной программы «Epi Info 3.4.3» и был представлен в виде среднего значения и 95% доверительных интервалов (95% ДИ). Кроме того, при помощи данной программы рассчитывали отношение шансов (ОШ) [7]. Статистически значимыми счита-

лись различия, если ОШ более 1 и ДИ ОШ не проходит через 1.

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ особенностей ТС у женщин 60–89 лет, проживающих на Европейском Севере России, показал (таблица), что почти 39,4 % (95% ДИ [37,3–41,4]) женщин имели нормальный ТС, 30,2 % (95 % ДИ [28,3–32,2]) – медленный ТС, 22,1 % (95 % ДИ [20,4–24]) – замедленный ТС и только 8,3 % (95 % ДИ [7,2–9,6]) женщин имели умеренный ТС (таблица).

Распределение по темпу старения женщин 60–89 лет,  
проживающих в различных климатогеографических условиях (%)

Показатели	Европейский Север России	Нижнее Поволжье России	Отношение шансов
Умеренный темп старения от +5 до +9,9	8,3 (7,2–9,6)	7,6 (6,6–8,8)	1,1 (0,9–1,3)
Нормальный (физиологический) темп старения от +4,9 до -4,9	39,4 (37,3–41,4)	33,3 (31,4–35,4)	1,3 (1,1–1,5)
Замедленный темп старения от -5 до -9,9	22,1 (20,4–24)	25,9 (24–27,8)	1,2 (1,1–1,4)
Медленный темп старения от -10 и менее	30,2 (28,3–32,2)	33,2 (31,2–35,2)	1,2 (1–1,3)

Среди женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье, 33,3 % (95 % ДИ [31,4–35,4]) имели нормальный ТС, 33,2 % (95 % ДИ [31,2–35,2]) имели медленный ТС, 25,9 % (95 % ДИ [24–27,8]) – замедленный ТС и только 7,6 % (95 % ДИ [6,6–8,8]) женщин имели умеренный ТС. В обеих группах женщин 60–89 лет, проживающих как в Нижнем Поволжье, так и на Европейском Севере, отсутствуют лица с ускоренным ТС, кроме того, во всех группах преобладают лица с нормальным и медленным ТС.

Доля женщин 60–89 лет, проживающих на Европейском Севере России и имеющих нормальный ТС, выше, чем доля женщин того же возраста, проживающих в Нижнем Поволжье, ОШ – 1,3 (95 % ДИ [1,1–1,5]). Также установлено, что доля женщин 60–89 лет, проживающих на Европейском Севере России и имеющих показатели ТС – от 0 до 4,5 года (пограничное физиологическое старение), была выше, чем доля женщин того же возраста, проживающих в Нижнем Поволжье: ОШ – 1,5 (95 % ДИ [1,2–1,7]). Однако, доля женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье и имеющих за-

медленный ТС, выше, чем доля женщин того же возраста, проживающих на Европейском Севере России: ОШ – 1,2 (95 % ДИ [1,1–1,4]). Кроме того, доля женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье и имеющих низкие показатели старения (замедленный и медленный ТС), была также выше, чем доля женщин того же возраста, проживающих на Европейском Севере России: ОШ – 1,3 (95 % ДИ [1,2–1,5]).

Известно, что природно-климатические условия Европейского Севера России оказывают значительное влияние на функциональное состояние организма, показатели здоровья населения и определяют высокую распространенность острой и хронической патологии большинства физиологических систем [3]. Н.А. Прокопенко [8] отмечает, что воздействие некомфортных условий среды проживания приводит к возникновению патологических отклонений в состоянии здоровья, вносит заметные штрихи в процесс перестройки организма, тем самым может ускорить процесс физиологического старения пожилого человека. По-видимому, преобладание среди женщин 65–89 лет, про-

живающих в условиях Европейского Севера, нормального ТС, а также более низкая доля лиц с медленным и замедленным показателями ТС, по сравнению с саратовскими женщинами того же возраста, может являться следствием у них системных сдвигов параметров функциональных систем организма под влиянием природно-климатических условий Европейского Севера России.

Известно, что умеренный ТС может оказывать негативное влияние на функциональное состояние и здоровье женщин в пожилом и старческом возрасте [4]. Полученные результаты исследования позволяют рассматривать особенности ТС у женщин 60–89 лет, проживающих на Европейском Севере России, как процессы системных

сдвигов параметров функциональных систем организма к пограничному физиологическому состоянию, что значительно может повышать у них риск развития преждевременного старения. Анализ полученных результатов с помощью гистограмм показал (рис. 1), что распределение ТС у женщин на Европейском Севере России было сдвинуто вправо по сравнению с распределением ТС у женщин в Нижнем Поволжье. Кроме того, из рисунка видно, что самое большое количество женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье, лежит в диапазоне -9 – -10 лет, в то время как большинство женщин 60–89 лет, жителей Европейского Севера России, находится в диапазоне 4–5 года.

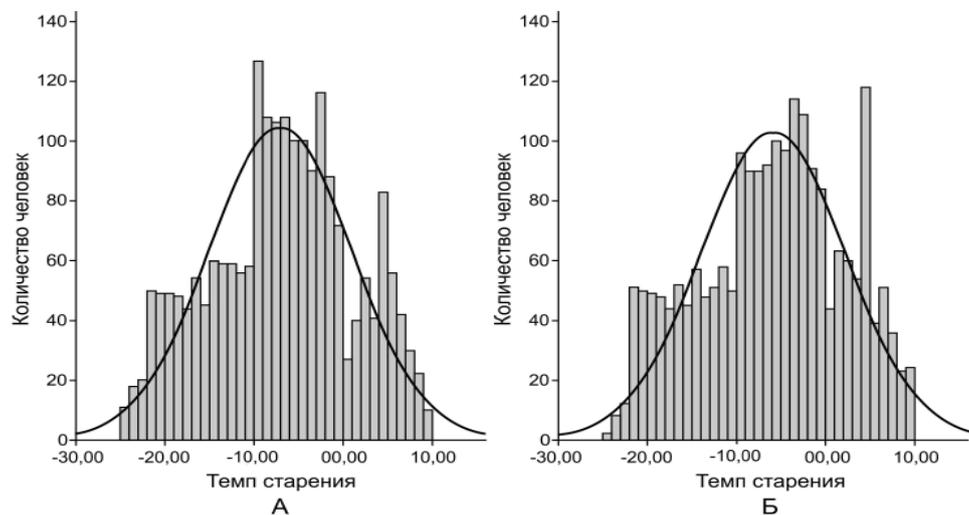


Рис. 1. Особенности показателей ТС у женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье России (А) и на Европейском Севере России (Б)

Анализ рисунка 1 позволяет говорить о том, что доля женщин 60–89 лет, имеющих ТС – 20 и менее (потенциальные долгожители) и проживающих в Нижнем Поволжье, немного больше, чем доля женщин 60–89 лет, проживающих на Европейском Севере России. Исходя из этого, можно предположить, что продолжительность жизни женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье, будет выше, чем у женщин того же возраста, проживающих на Европейском Севере России. Такие выводы подтверждаются данными переписи населения России 2010 года [6], по которым доля женщин 85 лет и старше в общей структуре женского населения Саратовской области больше, чем доля женщин 85 лет и старше в общей структуре женского населения Архангельской области: ОШ – 1,14 (95 % ДИ [1,11–1,17]). Таким образом, анализ особенностей ТС у

женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье, можно рассматривать как процесс незначительных перестроек функциональных систем организма, характеризующихся низкими показателями ТС, что будет оказывать положительное влияние на продолжительность их жизни. Следовательно, установлено влияние климатогеографических или экологических условий на ТС женского организма.

По мнению А. Ochsner [11], замедленное старение у человека будет оказывать положительное влияние на показатели качества его жизни. И.В. Гукалова с соавт. [2] отмечает наличие климатогеографических особенностей формирования качества жизни населения и указывает на роль природно-климатических условий в обеспечении качества жизни населения России. Исходя из этого, можно предположить, что для

большинства женщин 60–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье, показатели качества жизни будут выше, чем у женщин того же возраста, проживающих на Европейском Севере России, а качество жизни у пожилых людей оказывает существенное влияние на показатели успешного старения [5]. Можно предположить, что природно-климатические факторы будут оказывать влияние на процесс успешного старения лиц 60 лет и старше.

Известно, что качество жизни у лиц пожилого и старческого возраста значительно связано с функцией постуральной стабильности, что определяет их мобильность и социальную независимость [13]. В предыдущей работе [3] уже отмечалось, что у женщин 65–89 лет, проживающих в Нижнем Поволжье, вероятность развития среднего риска падений ниже, чем у женщин того же возраста, проживающих на Европейском Севере России (ОШ – 0,7; 95 % ДИ [0,6–0,8]). Результаты исследования еще раз доказывают о необходимости проведения профилактических мероприятий, направленных на сохранение функции постуральной стабильности у женщин 65 лет и старше, проживающих на Европейском Севере России [3].

G. Sylvestre [14] отмечает, что еще в 70-х годах XX века была обозначена необходимость географических и экологических исследований в геронтологии, которые необходимы для более сложного понимания процессов старения человека. J.A. Amorim-Cruz с соавт. [10] отмечают наличие географических различий в смертности пожилых людей, проживающих в разных регионах Европы. P. Reques Velasco [12] на основании анализа данных переписи населения Испании выявил межобластные различия в распределении долгожителей по территории страны. В отечественной литературе существует множество данных, доказывающих наличие географических различий в распределении долгожителей по территории СССР и России [9].

Проведенные исследования и данные других авторов указывают на необходимость дальнейших климатогеографических и экологических исследований в геронтологии, которые позволят лучше понять влияние факторов окружающей среды и мест проживания на процессы старения человека. Кроме того, знания об экологических различиях в ТС населения будут полезны для формирования стратегии развития территорий, а также для создания целевых региональных программ по профилактике преждевременного старения, поскольку основными элементами профилактической деятельности, направленной на предупреждение преждев-

ременного старения, являются средовые и поведенческие факторы риска [8].

Все это и предопределяет необходимость развития нового научного направления – экологической геронтологии, рассматривающей взаимосвязь влияния факторов внешней среды на процессы старения человека.

### Заключение

Таким образом, проведенные массовые исследования ТС у женщин 60–89 лет на Европейском Севере России и в Нижнем Поволжье свидетельствуют о тенденции к повышению риска преждевременного старения в регионе с неблагоприятными условиями внешней среды.

*Научное исследование выполнено в рамках проектной (конкурсной) части государственного задания в сфере научной деятельности Министерства образования и науки РФ на 2014–2016 гг., № 2025 Северному (Арктическому) федеральному университету имени М.В. Ломоносова.*

### Список литературы

1. Анисимов В.Н. Горячие точки современной геронтологии // Природа. – 2007. – № 2. – С. 52–60.
2. Гукалова И.В., Ряченко С.В., Руденко Л.Г., Воробьев Н.В. Качество жизни в регионах России и Украины: общественно-географические исследования. – Иркутск, – Киев: Изд-во Института географии им. В.Б. Сочавы, СО РАН, 2010. – 147 с.
3. Дёмин А.В. Географические особенности развития риска падений у людей 65–89 лет // Естественные и технические науки. – 2013. – № 5. – С. 144–147.
4. Дёмин А.В. Особенности постуральной нестабильности у лиц пожилого и старческого возраста // Вестник Северного (Арктического) федерального университета: «Медико-биологические науки». – 2013. – № 2. – С. 13–19.
5. Дёмин А.В., Грибанов А.В. Особенности постурального баланса у работающих и неработающих пожилых мужчин // Врач-Аспирант. – 2013. – № 1(56). – С. 34–39.
6. Доклады «Об итогах Всероссийской переписи населения 2010 года». Федеральная служба государственной статистики // <http://www.gks.ru>.
7. Еремин С.Р., Любимова А.В. Основы Epi Info. Руководство для эпидемиологов. – СПб.: СПбГМА имени И.И. Мечникова, 2001. – 49 с.
8. Прокопенко Н.А. Роль социально-гигиенических факторов и психофизиологических особенностей личности в старении организма // Успехи геронтологии. – 2008. – Т. 21, № 1. – С. 153–159.
9. Современная сельская Абхазия: социально-этнографические и антропологические исследования / под общ. ред. Н.А. Дубовой и др. – М.: Изд-во Института этнологии и антропологии РАН, 2006. – 248 с.
10. Amorim-Cruz J.A., Haveman-Nies A., Schlettwein-Gsell D., De Henauw S. Gender, cohort and geographical differences in 10-year mortality in elderly people living in 12 European towns // The journal of nutrition, health & aging. – 2002. – Vol. 6, № 4. – P. 269–274.
11. Ochsner A. Aging // Journal of the American Geriatrics Society. – 1976. – Vol. 24, № 9. – P. 385–393.
12. Reques Velasco P. Longevity and geographical location. Geodemographic analysis of the centenarian population // Revista española de geriatría y gerontología. – 2008. – Vol. 43, № 2. – P. 96–105.

13. Schmitt K., Kressig R.W. Mobility and balance // *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique.* – 2008. – Vol. 65, № 8. – P. 421–426.

14. Sylvestre G. The geography of aging: a geographical contribution to gerontology // *Prairie Perspectives: Geographical Essays.* – 1999. – Vol. 2. – P. 214–224.

**References**

1. Anisimov V.N. *Priroda.* 2007. № 2. S. 52–60.

2. Gukalova I.V., Ryashchenko S.V., Rudenko L.G., Vorob'ev N.V. *Kachestvo zhizni v regionakh Rossii i Ukrainy: obshchestvenno-geograficheskie issledovaniya.* Irkutsk, Kiev: Izd-vo Instituta geografii im. V.B. Sochavy, SO RAN, 2010. 147 s.

3. Dyomin A.V. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* 2013. № 5. S. 144–147.

4. Dyomin A.V. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta: «Mediko-biologicheskie nauki».* 2013. № 2. S. 13–19.

5. Dyomin A.V., Gribanov A.V. *Vrach-Aspirant.* 2013. № 1(56). S. 34–39.

6. *Doklady «Ob itogakh Vserossiiskoi perepisi naseleniya 2010 goda»:* <http://www.gks.ru>.

7. Eremin S.R., Lyubimova A.V. *Osnovy Epi Info. Rukovodstvo dlya epidemiologov.* Spb.: SpbGMA imeni I.I. Mechnikova, 2001. 49 s.

8. Prokopenko N.A. *Uspekhi gerontologii.* 2008. T. 21, № 1. S. 153–159.

9. *Sovremennaya sel'skaya Abkhaziya: sotsial'no-etnograficheskie i antropologicheskie issledovaniya.* M.: Izd-vo Instituta etnologii i antropologii RAN, 2006. 248 s.

10. Amorim-Cruz J.A., Haveman-Nies A., Schlettwein-Gsell D., De Henauw S. *The journal of nutrition, health & aging.* 2002. Vol. 6, № 4. P. 269–274.

11. Ochsner A. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1976. Vol. 24, № 9. P. 385–393.

12. Reques Velasco P. *Revista española de geriatría y gerontología.* 2008. Vol. 43, № 2. P. 96–105.

13. Schmitt K., Kressig R.W. *Therapeutische Umschau. Revue thérapeutique.* 2008. Vol. 65, № 8. P. 421–426.

14. Sylvestre G. *Prairie Perspectives: Geographical Essays.* 1999. Vol. 2 P. 214–224.

**Рецензенты:**

Гудков А.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены и медицинской экологии Северного государственного медицинского университета, г. Архангельск;

Ишеков Н.С., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой возрастной физиологии и валеологии Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова, г. Архангельск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК [614.1: 616.831 – 005.1 – 02 – 084] (470.56)

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ОСВЕДОМЛЕННОСТИ О ФАКТОРАХ РИСКА ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ

Демьянов А.В.

ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург,  
e-mail: ADemyanoff@yandex.ru

Первичная профилактика инсульта заключается в предупреждении влияния факторов риска на пациента, а также выявление и устранение уже существующих факторов риска, однако одним из критериев успеха медикаментозной профилактики является приверженность пациента к лечению, которая, в свою очередь, не может быть получена без адекватной осведомленности населения о факторах риска. Профилактическая работа должна планироваться исходя из непосредственных потребностей той территории, где намечается проведение соответствующих мероприятий. Но без знания уровня осведомленности пациентов о факторах риска сложно выстроить адекватную профилактическую помощь. Основная цель работы заключается в проведении оценки уровня осведомленности пациентов медицинских организаций Оренбургской области о факторах риска острых нарушений мозгового кровообращения. Для этого было проведено анкетирование пациентов медицинских организаций Оренбургской области. Проведенное анкетирование показало низкую осведомленность больных и пациентов медицинских организаций Оренбургской области о факторах риска ОНМК. О многих важных модифицируемых предикторах инсультов респонденты не знают: так, нарушения липидного обмена, наличие сахарного диабета, курение и систематическое употребление алкоголя, равно как и нарушения ритма сердца, ими не воспринимается как факторы риска, способствующие и приводящие к возникновению острых мозговых сосудистых катастроф.

**Ключевые слова:** факторы риска инсульта, осведомленность о факторах риска, профилактика инсульта.

## ASSESSMENT OF THE LEVEL OF AWARENESS ON THE RISK FACTORS OF STROKE IN PATIENTS OF MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE ORENBURG REGION

Demyanov A.V.

State budgetary educational institution of higher professional education  
«The Orenburg State Medical Academy» of the Ministry of Health of the Russian Federation,  
Orenburg, e-mail: ADemyanoff@yandex.ru

Primary prevention of stroke is concluded in prevention of influence of risk factors on a patient as well as identification and elimination of existing risk factors, but one of the criteria for success in medical prophylaxis is patient's adherence to treatment, which, in its turn, can't be obtained without adequate awareness of risk factors. Prevention efforts should be planned based on the immediate needs of the territory where implementation of activities is planned. But without knowledge of patients' awareness on the risk factors it is difficult to build adequate preventive care. The main objective of the work was to assess the awareness of patients of medical organizations in the Orenburg region of the risk factors of stroke. For this purpose the survey among patients of medical organizations in Orenburg region was conducted. Conducted a survey showed low awareness of patients and patients of medical institutions of the Orenburg region of the risk factors of stroke. On many important modifiable predictor of stroke respondents did not know that as lipid abnormalities, diabetes mellitus, tobacco smoking and regular use of alcohol, as well as cardiac arrhythmias, are not perceived as risk factors that contribute and give rise to a stroke.

**Keywords:** stroke risk factors, awareness on the risk factors, prevention of stroke.

Актуальность профилактики цереброваскулярных заболеваний обусловлена большим удельным весом острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), которые наносят огромный экономический ущерб [3,4,9].

Большая часть инсультов (около 70 %) являются впервые возникшими, а следовательно, первичная профилактика играет решающую роль в снижении заболеваемости, смертности и инвалидизации вследствие развития ОНМК [11,13].

По мнению ряда исследователей, в России инсульт ежегодно поражает более 450 тысяч человек, смертность при ОНМК достигает 35 %. Заболеваемость инсультом в России, по разным данным, составляет 2,3 – 3,0 случая на 1000 населения в год [5,7,9]. Создавшаяся ситуация определяет актуальность проблемы инсультов, для решения которой необходим комплексный подход по изучению причинно-следственных связей, разработка и внедрение новых технологий профилактики цереброваскулярных заболеваний [7].

Стратегическая задача на ближайшие годы – это усиление профилактической работы среди населения области, пропаганда здорового образа жизни [8]. Соответственно, профилактическая работа должна планироваться исходя из непосредственных потребностей конкретных территорий.

Выявление и контроль факторов риска развития инсульта – это лучший способ его первичной профилактики [10,13].

Основные факторы риска инсульта разделяют на немодифицируемые (возраст, наследственная предрасположенность, пол) и модифицируемые (артериальная гипертония, курение, употребление алкоголя, дислипидемия, мерцательная аритмия и другие заболевания сердца, факторы образа жизни, сахарный диабет, предшествующие транзиторные ишемические атаки (ТИА) и инсульт, применение оральных контрацептивов) [10,12].

Одним из критериев успеха медикаментозной профилактики является приверженность пациента к лечению, которая, в свою очередь, не может быть получена без его адекватной осведомленности о факторах риска. Так, низкая приверженность пациентов может быть обусловлена непониманием необходимости постоянного приёма лекарственных препаратов и абсолютное непонимание данных врачом рекомендаций [1].

Соответственно без знания уровня осведомленности пациентов о факторах риска сложно выстроить адекватную профилактическую помощь.

**Цель исследования:** оценить уровень осведомленности пациентов о предикторах ОНМК.

### Материалы и методы

Анализ осведомленности о факторах риска ОНМК в Оренбургской области осуществляется на примере трех выбранных районов – Бузулукского, Сакмарского и Кувандыкского.

Критериями выбора исследуемых районов являются: географическое расположение (по одному району из западной, центральной и восточной частей области), общая заболеваемость болезнями системы кровообращения, сальдированный финансовый результат деятельности организаций районов Оренбургской области [6].

В ходе исследования было проведено анкетирование 590 пациентов (выборка репрезентативна) межмуниципальных сосудистых центров и первичного сосудистого отделения для больных с ОНМК, перенесших инсульт (n=149), а также пациентов с факторами риска ОНМК (n=441), посещавших поликлиники, находившихся на лечении в круглосуточных стационарных отделениях и межмуниципальных сосудистых центрах центральных районных больниц Сакмарского, Бузулукского и Кувандыкского районов. Для интерпретации полученных данных использовались аналитический и математический методы. Статистическая

разработка материала проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 10.0. Для проверки уровня статистической значимости различий применялся критерий Хи-квадрат Пирсона. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$  [2].

Анкета представляет собой анонимный опросник, содержащий ряд вопросов о знании пациентами факторов риска развития инсультов. Респондентам предлагалось выбрать из ряда представленных патологических состояний и заболеваний те, которые, по их мнению, способствуют развитию ОНМК. Данный ряд представляет список расположенных в произвольном порядке как установленных факторов риска развития инсультов (модифицируемые и немодифицируемые), так и заболевания, патологические состояния, физические явления, не влияющие на риск развития ОНМК.

### Результаты и их обсуждение

Из общего количества анкет 199 (33,7 %) было заполнено в Кувандыкском районе, 193 (32,7 %) – в Сакмарском районе и 198 (33,6 %) – в Бузулукском районе.

Из всех анкетированных 46 % (273 анкеты) составили мужчины, а 54 % (317 анкет) – женщины. Среди опрошенных, перенесших инсульт, мужчин – 49 %, женщин – 51 %, а респондентов с факторами риска ОНМК – 45 % мужчин и 55 % женщин, хотя и имеются незначительные различия в процентном составе групп, статистически достоверными они не являются.

На вопрос о том, что такое факторы риска – 72 % опрошенных (одинаковый процент по обеим группам) отметили, что это факторы, способствующие развитию заболевания, в группе перенесших ОНМК 18 % не знают что это такое, а среди пациентов с факторами риска – 19 %, среди остальных ответов – факторы, препятствующие развитию заболевания (8 % среди опрошенных с ОНМК, 2 % – с ФР), и факторы, не влияющие на заболевание (1 %, 7 % соответственно по группам). Статистически значимых различий между группами в ответе на этот вопрос не выявлено.

В обеих группах артериальную гипертонию большинство опрошенных считают значимым фактором риска, так, среди перенесших инсульт 89 % положительных ответов, а среди пациентов с факторами риска также ответили 84 %.

Бронхиальную астму не считают факторами риска ОНМК 96 % и 95 % среди перенесших инсульты и имеющих ФР соответственно, а считают предиктором развития инсультов – 4 % и 5 % соответственно, различий между группами не выявлено.

Нарушения липидного обмена большинство пациентов не считают фактором риска. Среди респондентов, перенесших ОНМК 95 % не считают данные нарушения

факторами риска, также считают 92 % опрошенных во второй группе. По группам статистической разницы не выявлено.

Среди пациентов, перенесших ОНМК, 78 % не считают сахарный диабет (СД) фактором риска инсульта и лишь 22 % отмечают данную патологию предиктором ОНМК. Хотя в группе пациентов, имеющих факторы риска, доля респондентов, которые не считают наличие сахарного диабета фактором, влияющим на вероятность появления инсульта, выше – 81 %, но статистически значимой разницы между группами не выявлено.

На вопрос о возрасте как факторе риска среди перенесших инсульт 62 % отмечают возраст предиктором инсульта, что меньше, чем в группе с ФР – 69 %, однако данная разница не является статистически значимой, 38 и 31 % соответственно не считают возраст фактором риска.

Пол, как фактор риска в первой группе расценили 98 % опрошенных, что статистически больше чем среди пациентов с факторами риска – всего 93 % ( $p=0,02$ ). Что свидетельствует о большей уверенности пациентов с инсультом в анамнезе, в том, что имеются половые различия в структуре заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения.

Только 34 % респондентов с ОНМК отмечают курение предиктором инсульта, что статистически меньше, чем во второй группе, – 45 % считают курение значимым фактором риска, а не считают курение влияющим на появление ОНМК – 66 % и 55 % соответственно ( $p=0,03$ ).

Прием гормональных контрацептивов отметили фактором риска ОНМК 3% перенесших инсульт и 5 % из пациентов, имеющих факторы развития инсульта. Соответственно, 97 % и 95 % не отмечают влияние донной группы препаратов на риск появления инсульта, что не является статистически значимым различием между группами.

Наличие избыточной массы тела в группе пациентов с инсультом считают фактором риска 39 % респондентов, а 61 % – не считают. Среди опрошенных, имеющих факторы риска, – 44 % посчитали избыточный вес влияющим на повышение вероятности развития инсульта, а 56 % – нет. Хотя между группами есть незначительная процентная разница, но данные различия не являются статистически значимыми.

Систематическое употребление алкоголя отнесли к факторам, повышающим риск развития ОНМК, 36 % респондентов перенесших инсульт, а в группе пациентов, имеющих факторы риска острых нарушений мозгового кровообращения, должное вни-

мание алкоголизации как фактору уделили 45 % респондентов. Не посчитали чрезмерное употребление алкоголя фактором риска ОНМК 64 % и 55 % соответственно в обеих группах. Выявленное различие между группами не является статистически достоверным ( $p=0,052$ ).

Хронический стресс считают предиктором ОНМК 52 % респондентов, перенесших инсульт и 46 % опрошенных пациентов, у которых имеются факторы риска развития ОНМК, а 48 и 54 % анкетированных соответственно придерживаются противоположного мнения. Несмотря на то что имеется разница в удельном весе восприятия хронического стресса как действующего агента на организм человека, значимой разницы между группами не выявлено.

В обеих группах изменение атмосферного давления отметили фактором риска инсульта по 22 % пациентов и 78 % не отметили его таковым.

Гиподинамию и малоподвижный образ жизни отнесли к факторам, способствующим развитию мозговых сосудистых катастроф 56 % из респондентов, страдающих инсультом, и 60 % из тех, кто только имеют предикторы ОНМК, в обратном уверены 44 % и 40 % опрошенных пациентов соответственно. Полученная разница между группами не достоверна.

Ионизирующее излучение как фактор риска развития инсульта рассматривают 1 % в группе больных, перенесших ОНМК, и в группе имеющих факторы риска – 3 % опрошенных.

Перенесенные ранее вирусные инфекции посчитали фактором риска развития инсульта 14 % пациентов среди перенесших ОНМК, а среди пациентов, имеющих факторы риска инсульта, так же ответили 11 % респондентов.

Мерцательную аритмию отнесли к заболеваниям, способствующим появлению острых нарушений мозгового кровообращения 38 % опрошенных, страдающих ОНМК, и 41 % из пациентов с ФР, 62 % и 59 % соответственно не считают нарушения ритма сердца существенным для развития критической ишемии мозга.

### Выводы

Проведенное анкетирование показало низкую осведомленность больных и пациентов медицинских организаций Оренбургской области о факторах риска ОНМК.

О многих важных модифицируемых предикторах инсультов респонденты не знают: так, нарушения липидного обмена, наличие сахарного диабета, курение и систематическое употребление алкоголя, рав-

но как и нарушения ритма сердца, ими не воспринимается как факторы риска, способствующие и приводящие к возникновению острых мозговых сосудистых катастроф. Однако все предложенные, заведомо ложные «факторы риска», подавляющим большинством респондентов не были отмечены как предикторы инсульта.

Большинство опрошенных отметили артериальную гипертонию, возраст и пол как основные факторы риска ОНМК.

В результате проведенного впервые на территории Оренбургской области исследования по выявлению уровня информированности пациентов медицинских организаций о важнейших факторах риска инсульта выявлена необходимость информационного сопровождения как части профилактических мероприятий по предотвращению инсульта.

### Список литературы

1. Богатырёва М.Д., Стаховская Л.В. Приверженность пациентов к медикаментозной профилактике ишемического инсульта на территории Ставропольского края // *Земский Врач.* – 2012. – № 6. – С. 61-64.
2. Боев В.М., Борщук Е.Л., Екимов А.К., Бегун Д.Н. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. – Оренбург: ИПК «Южный Урал», 2014. – 208 с.
3. Борщук Е.Л., Беляев Е.Н., Боев В.М. Экономические аспекты деятельности центров госсанэпиднадзора по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения. – М.: Медицина, 2002. – 160с.
4. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы // *Журнал неврологии и психиатрии (Приложение «Инсульт»)*. – 2001. – № 1. – С. 34-40.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю. Церебральный инсульт: проблемы и решения // *Вестник Российской Академии медицинских наук.* – 2003. – № 11. – С. 44-48.
6. Демьянов А.В. Анализ общей заболеваемости цереброваскулярными заболеваниями в Оренбургской области // *Социальные ориентиры модификации и трансформации информационного общества.* – Оренбург, 2013. – С. 156-161.
7. Ефимова О.С., Слободенюк А.В., Белкин А.А. Эпидемиология инсультов: ведущие факторы риска и направления профилактики // *Уральский медицинский журнал.* – 2008. – № 8. – С. 43-46.
8. Семивеличенко Т.Н. Преодоление болезни – это современный путь врача и пациента // *Вестник Оренбургского здравоохранения.* – 2013. – №1. – С. 8.
9. Скворцова В. И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации // *Журнал неврологии и психиатрии (Приложение «Инсульт»)*. – 2007. – № 1. – С. 25-27.
10. Цукурова Л.А., Бурса Ю.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // *Русский Медицинский журнал (Приложение «Неврология»)*. – 2012. – № 10. – С. 494-498.
11. Clinical Research in Primary Stroke Prevention: Needs, Opportunities, and Challenges / Radziszewska Barbara, Hart Robert G., Wolf Philip A., D'Agostino Ralph B., Cutler Jeffrey A. // *Neuroepidemiology.* – 2005. – № 25. – P. 91-104.

12. Freitas G.R. de, Bogousslavsky J. Primary stroke prevention // *European journal of neurology.* – 2001. – № 8. – P. 1-15.
13. Kirshner Howard. S. Medical prevention of stroke // *Southern Medical Journal.* – 2003. – № 4. – P. 355-358.

### References

1. Bogatyryjova M.D., Stahovskaja L.V. Patients' adherence to medical prevention of ischemic stroke in the Stavropol Territory. // *Country doctor.* – 2012. – No 6. – P. 61-64.
2. Boev V.M., Borshchuk E.L., Ekimov A.K., Begun D.N. Guidelines for solving biomedical problems with using the program Statistica 10.0. – Orenburg: ИПК «South Ural», 2014. – pp. 208.
3. Borshhuk E.L., Beljaev E.N., Boev V.M. Economic aspects of activities of the Sanitary Inspection on sanitary and epidemiological welfare of the population. – Moscow: Medicina, 2006. – pp. 160.
4. Vereshhagin N. V., Varakin Ju. Ja. Stroke Registry in Russia: results and methodological aspects of the problem. // *Journal of Neurology and Psychiatry (Supplement «Stroke»)*. – 2001. – No 1. – P. 34-40.
5. Gusev E. I., Skvortsova V. I., Martynov M. Ju. Cerebral stroke: problems and solutions. // *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* – 2003. – No 11. – P. 44-48.
6. Demyanov A.V. Analysis of the overall incidence of cerebrovascular disease in the Orenburg region. // *Social landmarks modification and transformation of the information society.* – Orenburg, 2013. – P. 156-161.
7. Efimova O.S., Slobodenjuk A.V., Belkin A.A. Epidemiology of stroke: the leading risk factors and prevention areas. // *Ural Medical Journal.* – 2008. – No 8. – P. 43-46.
8. Semivelichenko T.N. Coping with illness – a modern way of doctor and patient. // *Bulletin of the Orenburg health.* – 2013. – No 1. – P. 8.
9. Skvortsova V.I. Reducing morbidity, mortality and disability from stroke in the Russian Federation. // *Journal of Neurology and Psychiatry (Supplement «Stroke»)*. – 2007. – No 1. – P. 25-27.
10. Cukurova L.A., Bursa Ju.A. Risk factors, primary and secondary prevention of stroke. // *Russian Journal of Medicine (Supplement «Neurology»)*. – 2012. – No 10. – P. 494-498.
11. Clinical Research in Primary Stroke Prevention: Needs, Opportunities, and Challenges. /Radziszewska Barbara, Hart Robert G., Wolf Philip A., D'Agostino Ralph B., Cutler Jeffrey A. // *Neuroepidemiology.* – 2005. – No 25. – P. 91-104.
12. Freitas G.R. de, Bogousslavsky J. Primary stroke prevention. // *European journal of neurology.* – 2001. – № 8. – P. 1-15.
13. Kirshner Howard. S. Medical prevention of stroke. // *Southern Medical Journal.* – 2003. – No 4. – P. 355-358.

### Рецензенты:

Аверьянов В.Н., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения № 1, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, начальник Управления делами Минздрава Оренбургской области, Россия, г. Оренбург;

Борщук Е.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 1, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616-006.66: 616-08-039.75

## ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ В ЭРИТРОЦИТАХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ПОСЛЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ CAP

<sup>1</sup>Долгова Д.Р., <sup>1</sup>Генинг С.О., <sup>1</sup>Антонеева И.И., <sup>1</sup>Пирмамедова С.С., <sup>1</sup>Михеенко А.А.,  
<sup>2</sup>Мясникова Д.Ф., <sup>3</sup>Наковкина Е.С., <sup>1</sup>Насырова Е.Ю.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, Ульяновск, e-mail: contact@ulsu.ru;

<sup>2</sup>ГУЗ ОКОД, Ульяновск, e-mail: guz\_okod@mail.ru;

<sup>3</sup>ГУЗ УОКБ, Ульяновск, e-mail: ob.sovet.uokb@yandex.ru

В эритроцитах первичных больных раком яичников на III клинической стадии по FIGO, получающих полихимиотерапию по схеме CAP (цисплатин + доxorубин + циклофосамид), оценивали уровень окислительной модификации белков по уровню альдегидных и кетонных групп нейтрального ( $\lambda=356$  нм и  $\lambda=370$  нм) и основного ( $\lambda=430$  нм и  $\lambda=530$  нм) характера. Было установлено повышение всех исследованных продуктов окислительной модификации белков у пациентов при раке яичников по сравнению с практически здоровыми женщинами. Показано, что химиотерапия по схеме CAP индуцирует дальнейшее увеличение в эритроцитах уровня этих карбонильных производных, наиболее выраженное через 14 дней после первого курса химиотерапии. Наблюдаемые изменения редокс-статуса эритроцитов после полихимиотерапии позволяют предполагать возможность нарушения редокс-сигнализация в организме-опухоленосителе.

**Ключевые слова:** рак яичников, полихимиотерапия, окислительная модификация белков.

## OXIDIZING MODIFICATION OF PROTEINS IN ERYTHROCYTES OF SUFFERING FROM CANCER OVARIAN AFTER A POLYCHEMOTHERAPY ACCORDING TO CAP SCHEME

<sup>1</sup>Dolgova D.R., <sup>1</sup>Gening S.O., <sup>1</sup>Antoneeva I.I., <sup>1</sup>Pirmamedova S.S., <sup>1</sup>Mikheenko A.A.,  
<sup>2</sup>Myasnikova D.F., <sup>2</sup>Nakovkina D.F., <sup>1</sup>Nasyrova E.Y.

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: contact@ulsu.ru;

<sup>2</sup>Regional clinical Oncology dispensary, Ulyanovsk, e-mail: guz\_okod@mail.ru;

<sup>3</sup>Ulyanovsk regional clinical hospital, Ulyanovsk, e-mail: ob.sovet.uokb@yandex.ru

In erythrocytes of primary patients with cancer ovarian at the III clinical stage on FIGO, receiving polychemotherapy according to CAP scheme (cisplatin + doxorubicin + cyclophosphamid), estimated level of oxidizing modification of proteins on level the aldehyde and ketonic groups neutral ( $\lambda = 356$  nanometers and  $\lambda = 370$  nanometers) and the basic ( $\lambda = 430$  nanometers and  $\lambda = 530$  nanometers) character. Increase of all studied products of oxidizing modification of proteins at patients was established at a cancer ovarian in comparison with almost healthy women. It is shown that the chemotherapy according to the scheme of CAP induces further increase in erythrocytes of level of these carbonyl derivatives, the most expressed in 14 days after the first course of chemotherapy. Observed changes of the redox-status of erythrocytes after polychemotherapy allow to assume possibility of violation the redox-alarm system in an organism with tumor.

**Keywords:** cancer ovarian, polychemotherapy, oxidizing modification of proteins

Установлено, что в процессе злокачественного роста происходит изменение параметров редоксзависимых процессов в организме-опухоленосителе [12,3]. Образование активных форм кислорода (АФК) в тканях в норме определяет нормально протекающие метаболические процессы, выполняя роль сигнальных молекул [2,7]. При усилении генерации АФК без адекватного изменения емкости антиоксидантной защиты возникает оксидативный стресс, который выступает как одно из патогенетических звеньев онкозаболевания [4,8]. Пролиферативная способность опухолевых клеток определяется работой систем вне- и внутриклеточной сигнализации. При пониженной чувствительности к антипролиферативным сигналам трансформированные клетки (они менее чувствительны к крост-ингибирующим

цитокинам) внешние сигналы дифференцировки и апоптоза могут воспринимать как митогенные сигналы.

В последнее время значимую роль в канцерогенезе отводят изменениям метаболизма кислорода [13], что является развитием концепции О. Варбурга (1956). Было показано, что переключение метаболизма с окислительного фосфорилирования на гликолиз связано с усилением образования АФК [9]. При этом усиливается перенос электронов через пентозофосфатный путь на НАДФН и gSH. В итоге в неоплазме изменяется редокс-гомеостаз [10]. Существует точка зрения, согласно которой высокая пролиферативная активность, лекарственная резистентность, снижение апоптоза, иммортализация опухолевых клеток могут быть опосредованы изменением метаболиз-

ма [5]. Ключевым сигналом такого изменения может выступать повышение уровня АФК, приводящее к изменению экспрессии генов.

Окислительная модификация белков (ОМБ) считается одним из ранних и надежных индикаторов нарушения редокс-гомеостаза [7]. При этом одним из проявлений ОМБ является повышение карбонильных производных белков. Продукты ОМБ имеют длительный период полураспада; их количество возрастает не только в результате посттрансляционной окислительной модификации, но и в результате протеолитической деструкции.

Рак яичников (РЯ) во многих странах занимает 5-ое ранговое место среди злокачественных заболеваний и встречается во всех возрастных группах, начиная с младенчества. Стандартизированные показатели заболеваемости РЯ в России увеличились на 20,4 % (с 9,3 на 100 000 в 1989 году до 11,2 на 100 000 в 2010 г.) [11]. Основным ограничением для успешного лечения РЯ является развитие лекарственной устойчивости к комбинированной химиотерапии [1]. При этом также важно, чтобы длительная адъювантная химиотерапия не привела к развитию вторичных опухолей. Для комбинированной химиотерапии обычно подбирают противоопухолевые препараты, различающиеся по механизму действия. Схема CAP предполагает использование двух препаратов – цисплатина и циклофосфида – из группы соединений алкилирующего действия. Препараты этой группы вызывают нарушения репликации ДНК, приводящие к мутациям и гибели клеток. Соответственно, они обладают не только противоопухолевым, но и мутагенным действием. Третий препарат, используемый по схеме CAP, – доксорубин. Это противоопухолевый антибиотик. Он вызывает интеркаляцию и ковалентное связывание ДНК и стимулирует образование свободных радикалов.

**Целью** исследования была оценка окислительной модификации белков (ОМБ) в эритроцитах больных раком яичников после полихимиотерапии по схеме CAP.

#### Материал и методы

Обследуемая группа состояла из 25 первичных больных раком яичников (РЯ) на III стадии по FIGO, подвергавшихся обследованию в гинекологическом отделении Ульяновского областного клинического онкологического диспансера. Контрольную группу составили практически здоровые женщины. Больные были обследованы через 3 и 14 дней после первого и 3 и 14 дней после второго курса полихимиотерапии по схеме CAP (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 40 мг/м<sup>2</sup> и циклофосамид 600 мг/м<sup>2</sup>). Интервал между курсами составил 21 день. В эритроцитах, полученных из ве-

нозной крови, для оценки уровня ОМБ, проводили реакцию с 2,4-динитрофенилгидразином по методу Дубининой Е.В. [4], которую регистрировали спектрофотометрически при  $\lambda=356$  нм (альдегидные группы нейтрального характера),  $\lambda=370$  нм (кетонные группы нейтрального характера),  $\lambda=430$  нм (альдегидные группы основного характера) и  $\lambda=530$  нм (кетонные группы основного характера). Значения продуктов ОМБ пересчитали на 1 мг белка. Поскольку распределение в выборках отличалось от нормального, для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (Stata v.6.0). Различия считались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$  от уровня контрольной группы.

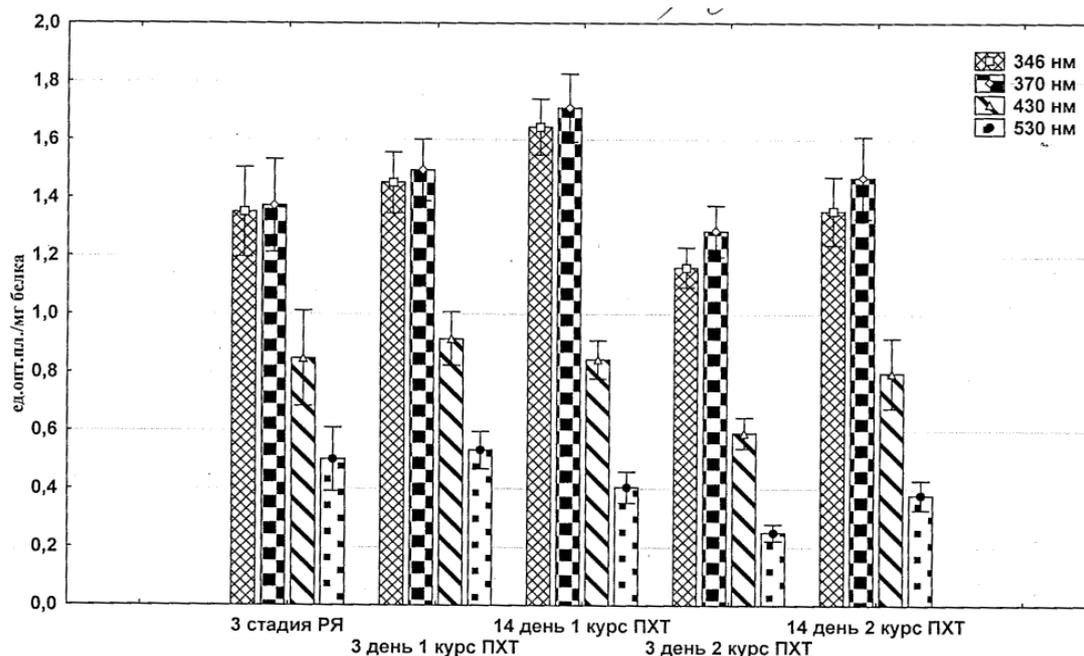
#### Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено повышение уровня продуктов ОМБ у больных РЯ по сравнению с донорами. Содержание альдегидных групп нейтрального характера при 346 нм у больных РЯ составило  $1,35 \pm 0,106$  ед против  $1,24 \pm 0,06$  ед в контроле. Количество кетонных групп нейтрального характера, регистрируемое при 370 нм, составило  $1,37 \pm 0,74$  ед против  $1,25 \pm 0,56$  ед в контроле. Содержание карбонильных производных основного характера, регистрируемых при  $\lambda=530$  нм, составило  $0,501 \pm 0,035$  ед против  $0,368 \pm 0,028$  ед в контроле. Повышение уровня продуктов ОМБ может свидетельствовать о возникновении карбонильного стресса на III клинической стадии РЯ.

Первые исследования по изучению уровня карбонильных производных окисленных белков проводились на модельных системах, в том числе на эритроцитах человека [12].

Показано, что повышение уровня карбонильных производных является одним из ранних и значимых маркеров окислительного повреждения при многочисленных патологических состояниях и старении организма. В результате проведенных исследований нами установлено, что химиотерапия по схеме CAP у больных РЯ на III-ей клинической стадии заболевания через 3 дня после I-го курса вызывает достоверное и значимое увеличение в эритроцитах кетонных и альдегидных групп нейтрального характера, содержание которых продолжает нарастать к 14 дню после введения (рисунок). Содержание альдегидных и кетонных групп основного характера при этом снижалось и значимое и достоверное снижение имело место через 14 дней после введения.

Второй курс ПХТ по схеме CAP на 3-й день после введения сопровождался снижением уровня всех изучаемых продуктов ОМБ как относительно показателей у первичных больных РЯ (рисунок).



Содержание продуктов ОМБ в эритроцитах больных РЯ при полихимиотерапии по схеме САР

Однако через 14 дней после введения содержания продуктов ОМБ в эритроцитах вновь возрастает. Уровень кетонных и альдегидных групп нейтрального характера возрастает до уровня первичных больных РЯ; количество альдегидных и кетонных групп не достигает уровня первичных больных.

### Заключение

Используемые при ПХТ РЯ по схеме САР препараты призваны индуцировать в опухолевых клетках генерацию АФК, осуществляя, таким образом, редокс-направленную терапию рака. Полученные нами результаты позволяют предполагать при этом изменение редокс-статуса эритроцитов, что повышает вероятность нарушения редокс-сигнализации и в тканях организма-опухоленосителя.

Работа поддержана гос. заданием МИНОбрнауки России.

### Список литературы

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С.18-23.
2. Антонева И.И. Система «перекисное окисление липидов – антиоксиданты» в организме-опухоленосителе в клинике и эксперименте / И.И. Антонева, Т.В. Абакумова, Т.П. Генинг, Д.Р. Арсланова, С.О. Генинг, Н.В. Емелькин // Фундаментальные исследования. – 2011. – №11. – С.13-16.
3. Генинг Т.П. Сравнительная характеристика оксидативного стресса при раке шейки матки на разных клинических стадиях заболевания / Т.П. Генинг, И.И. Антонева, Д.Р. Арсланова, Е.Г. Сидоренко // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – №4. – С. 55-58.

4. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. Жизнь и смерть, создание и разрушение. – СПб, 2006. – 397 с.

5. Мартинович Г.Г. Редокс-биотехнологии как основа для новой стратегии в противоопухолевой терапии / Г.Г. Мартинович, И.В. Мартинович, Е.Н. Голубева, С.Н. Черенкевич, Ю.Е. Демидчик, Ю.М. Гаин, Т.Э. Владимирская, М.Л. Луцкий // Вестник национальной академии наук Беларуси. Серия мед. наук. – 2012. – №2. – С.85-103.

6. Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова, Н.К. Зенков, В.З. Ланкин. – Новосибирск, 2008. – 284 с.

7. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* – 2002. – V.82, №1. – P. 47-95.

8. Kinnula V.L. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumours / V.L. Kinnula, J.D. Crapo // *Free Radic Biol Med.* – 2004. – Vol.36. – P. 718-44.

9. Lopez-Lazaro M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy // *Mol Med.* – 2010. – Vol.16(3-4). – P. 144-153.

10. Lopez-Lazaro M. Excessive superoxide anion generation plays a key role in carcinogenesis // *Int J Cancer.* – 2007. – Vol.120 (6). – P.3075-3083.

11. Seyfried T.N. Cancer as a metabolic disease / T.N. Seyfried, L.M. Shelton // *Nutr Metab (Lond).* – 2010. – Vol.7. – P.7.

12. Yin F. Tumor suppressor genes associated with drug resistance in ovarian cancer (review) / F. Yin, X. Liu, D. Li, Q. Wang, W. Zhang, L. Li // *Oncol Rep.* – 2013. – Vol.30(1). – P.3-10.

13. Zhang Y. Reactive oxygen species (ROS), troublemakers between nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) / Y. Zhang, F. Chen // *Cancer Res.* – 2004. – Vol.64. – P.1902-1905.

### References

1. Axel, E.M. Statistika of malignant new growths of the female sexual sphere. // *Onkoginekologiya.* 2012. No. 1. P.18-23.
2. Antoneva, I.I. Sistema «perekisny oxidation of lipids – antioxidants» in an organism-opukhloenositele in clinic and ex-

periment / I.I. Antoneeva, T.V. Abakumov, T.P. Gening, D.R. Arslanov, S. O. Gening, N. V. Emelkin//Basic researches. 2011 . No. 11. P. 13-16.

3. Gening, T.P. the comparative characteristic of an oksidativny stress at a cancer of a neck of a uterus at different clinical stages of a disease / T.P. Gening, I.I. Antoneev, D. R. Arslanov, E.G. Sidorenko//Tumours of female reproductive system. 2011 . No. 4. P. 55-58.

4. Dubinina, E.E. products of a metabolism of oxygen in functional activity of cages. Life and death, creation and destruction. – SPb, 2006. – 397 p.

5. Martinovich, G.G. Redoks-biotekhnologii as a basis for new strategy in antineoplastic Therapies / Martinovich, I.V. Martinovich, E.N. Golubeva, S. N. Cherenkevich, Yu.E. Demidchik, Yu.M. Gain, T.E. Vladimirskaia, M. L. Lushchik//Messenger of national academy of Sciences of Belarus. Series of medical sciences. 2012 . No. 2. P.85-103.

6. Menshikova, E.B. oxidizing stress: pathological states and disease / E.B. Menshikova, N. K. Zenkov, V. Z. Lankin – Novosibirsk, 2008. – 284 p.

7. Droge, W. Free radicals in the physiological control of cell function // *Physiol. Rev.* 2002. V.82, №1. P. 47-95.

8. Kinnula, V.L. Superoxide dismutases in malignant cells and human tumours / V.L. Kinnula, J.D. Crapo // *Free Radic Biol Med* 2004. Vol.36. P. 718-44.

9. Lopez-Lazaro, M. A new view of carcinogenesis and an alternative approach to cancer therapy // *Mol Med.* 2010. Vo.16(3-4). P. 144-153.

10. Lopez-Lazaro, M. Excessive superoxide anion generation plays a key role in carcinogenesis // *Int J Cancer.* 2007. Vol.120 (6). P.3075-3083.

11. Seyfried, T.N. Cancer as a metabolic disease / T.N. Seyfried, L.M. Shelton // *Nutr Metab (Lond).* 2010. Vol.7. P.7.

12. Yin, F. Tumor suppressor genes associated with drug resistance in ovarian cancer (review) / F. Yin, X.Liu, D.Li, Q.Wang, W.Zhang, L.Li // *Oncol Rep.* 2013. Vol.30(1). P.3-10

13. Zhang, Y. Reactive oxygen species (ROS), troublemakers between nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) / Y. Zhang, F. Chen // *Cancer Res.* 2004. Vol.64. P.1902-1905.

---

**Рецензенты:**

Родионов В.В., д.м.н., профессор, заведующий II хирургическим отделением ГУЗ Областной клинической онкологической диспансер, врач высшей квалификационной категории, ГУЗ ОКОД, г. Ульяновск;

Песков А.Б., д.м.н., профессор, декан постдипломного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.

УДК 616.314-007:611.314(61)(021)

## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА ПРИ МЕЗИАЛЬНОМ ПРИКУСЕ У ТАНЗАНИЙЦЕВ

Жулев Е.Н., Мвакатобе Амбеге Д., Николаева Е.Ю.

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России»,  
Нижегород, e-mail: nn.zubik@rambler.ru

В статье отражены особенности диагностики и планирования ортодонтического лечения мезиального прикуса у танзанийцев. Дана сравнительная характеристика размеров зубов, зубных рядов и апикальных базисов челюстей, характерных для той или иной национальности и этнической группы. Сделан вывод, что в процессе формирования мезиального прикуса у танзанийцев ведущую роль играют размер и положение нижней челюсти (макрогнатия и прогнатия), а также дистальное смещение зубного ряда верхней челюсти. Анализ телерентгенограмм показал наличие изменений, затрагивающих преимущественно гнатический отдел лицевого скелета. Отклонение от нормальных значений остальных параметров может быть вызвано присоединением к данной патологии других сопутствующих аномалий (сужение зубных дуг, аномалии положения отдельных зубов и др.).

**Ключевые слова:** мезиальный прикус, лицевой скелет, телерентгенография, макрогнатия, прогнатия.

## FEATURES OF THE STRUCTURE OF THE FACIAL SKELETON AT THE MEZIALNY OCCLUSION AT TANZANIANS

Zhulev E.N., Mvkatobe Ambege D., Nikolaeva E.Y.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, e-mail: nn.zubik@rambler.ru

Features of diagnostics and planning of orthodontic treatment of a mezialny occlusion are reflected in article at Tanzanians. The comparative characteristic of the sizes of teeth, dentitions and apical bases of jaws, characteristic for this or that nationality and an ethnic group is given. The conclusion is drawn that in the course of formation of a mezialny occlusion at Tanzanians the leading role is played by the size and the provision of a mandible (a macrognathia and a prognatiya), and also distal shift of a dentition of the top jaw. The analysis of teleroentgenograms showed existence of the changes affecting mainly gnathic department of a facial skeleton. The deviation from normal values of other parameters can be caused by accession to this pathology of other accompanying anomalies (narrowing of tooth arches, anomalies of position of separate teeth, etc.).

**Keywords:** mesial occlusion, facial skeleton, teleroentgenography, macrognathia, prognatiya.

С начала XX века в русской антропологической литературе появляются работы, в которых отмечается, что расовые и племенные особенности, передающиеся из поколения в поколение, являются часто причиной развития болезней при воздействии таких внешних факторов, которые у субъектов иной организации не вызывают никаких патологических изменений [1,3,5,6,10].

Распространенность аномалий окклюзии в США будет отличаться от таковой в других странах из-за расовых и этнических различий. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в других странах, хотя и не столь масштабных, как в США, аномалия окклюзии по II классу (дистальный прикус) является наиболее распространенной среди населения северной части Европы (например, 25 % среди детей Дании), в то время как аномалии по III классу (мезиальный прикус) наиболее распространены среди населения Азии (3–5 % в Японии, около 2 % в Китае). Хотя африканскую популяцию никак нельзя назвать гомогенной, но исходя из различий, обнаруженных в США между темнокожим и бе-

лым населением, аномалии окклюзии по III классу и открытый прикус у африканцев встречаются чаще, чем у европейцев, а глубокий прикус – реже [2,4].

В настоящее время отсутствуют данные об особенностях строения лицевого скелета при мезиальном прикусе у жителей Танзании. Это в существенной мере затрудняет не только диагностику аномалий зубочелюстной системы, но и планирование их ортодонтического лечения, что и послужило поводом для проведения настоящего исследования [7,8,10,11].

**Цель:** определение особенностей строения лицевого скелета при мезиальном прикусе у танзанийцев.

### Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач с целью определения особенностей строения лицевого скелета в норме были изучены телерентгенограммы 30 танзанийцев с ортогнатическим прикусом в возрасте 17-30 лет. Эти пациенты составили контрольную группу.

Для решения поставленных задач нами дополнительно было обследовано 26 танзанийцев с мезиальным прикусом в возрасте от 17 до 35 лет. Эти пациенты составили основную группу. Таким образом, для решения поставленных задач нами всего было обследовано 56 человек.

Всем пациентам проводилось обследование, в которое входило: клиническое и параклиническое – рентгеноцефалометрический анализ ТРГ черепа в боковой проекции. Полученные результаты измерений сравнивались с аналогичными данными изучения телерентгенограмм лиц с ортогнатическим прикусом.

Обследуемым лицам проводили телерентгенографию головы в боковой проекции. Телерентгенограммы выполнялись на ортопантомографе с цефалостатом “PlanmecaProMax” SN: RPX 23. Все полученные снимки оцифровывали с помощью полностраничного сканера и в виде графических файлов вводили в персональный компьютер, где в программе “VIEWBOX3” осуществлялась маркировка антропометрических ориентиров и проводились измерения линейных и угловых параметров.

Для детального изучения строения лицевого скелета у танзанийцев анализ ТРГ в боковой проекции проводился по методике Е.Н. Жулева (1986, 2009). Анализ и статистическая обработка данных клинических исследований проводились с помощью применения статистических программ MSEXcel 2000 и Biostatistica. Применялись методы описательной статистики. Определялись средние величины (M), ошибки средних величин (m), среднее квадратичное отклонение ( $\sigma$ ). Уровень разнообразия величин исследовался с помощью специального критерия – коэффициента вариации (Cv), который позволяет оценить вариативность признака в нормированных границах. По степени разнообразия коэффициент вариации делится на 3 группы: слабое разнообразие, средняя степень разнообразия, сильная степень разнообразия. Для определения взаимозависимости рентгеноцефалометрических показателей использовали коэффициент линейной корреляции Пирсона.

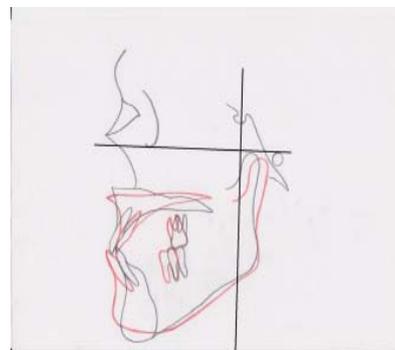
### Результаты исследования

Проведенный анализ данных статистической обработки телерентгенограмм в боковой проекции пациентов с мезиальным прикусом и сравнение его результатов с результатами анализа лиц с ортогнатическим прикусом жителей Танзании позволили выявить параметры лицевого скелета, имеющие определяющее значение в развитии мезиального прикуса.

Для данной группы пациентов оказалось характерным незначительное увеличение размеров верхней челюсти преимущественно за счет развития переднего отдела. При этом альвеолярный отросток вместе с зубным рядом верхней челюсти сместились дистально. Увеличился угол наклона резцов (протрузия) и уменьшился угол наклона первых моляров к основанию челюсти. Это, на наш взгляд, послужило причиной уменьшения длины апикального базиса верхней челюсти. Отрицательная инклинация верхней челюсти (наклон против часовой стрелки) привела к изменению высоты средней зоны лицевого скелета – увеличению ее в переднем отделе и уменьшению в боковом.

Тело нижней челюсти значительно увеличилось в размерах преимущественно за

счет переднего отдела (подбородочный выступ сместился мезиально). Суставные головки отклонились дистально и вниз. Увеличился угол наклона основания нижней челюсти к франкфуртской горизонтали, что совместно с изменениями со стороны головок привело к значительному увеличению угла нижней челюсти. Со стороны зубного ряда нижней челюсти изменения затронули наклон резцов к основанию челюсти (протрузия) и наклон первых моляров (коронки отклонились дистально). Сам же зубной ряд сместился мезиально. Высота альвеолярного отростка нижней челюсти оказалась уменьшенной, что не позволило значительно измениться высоте гнатического отдела (рисунок).



*Схема отличительных особенностей строения лицевого скелета танзанийцев с мезиальным и ортогнатическим прикусами*

Таким образом, можно предположить, что в патогенезе мезиального прикуса жителей Танзании ведущую роль играют изменения, связанные с нижней челюстью: макрогнатия и прогнатия нижней челюсти. Для верхней челюсти более характерны зубоальвеолярные изменения – дистальное смещение альвеолярного отростка и зубного ряда, а также и изменение наклона зубов.

Изучая структуру параметров, отражающих изменения в строении лицевого скелета, характерные для мезиального прикуса у жителей Танзании, было выявлено, что среди значений параметра «Топография точки А по сагиттали», который определяет положение альвеолярного отростка верхней челюсти в сагиттальной плоскости, преобладают наименьшие размеры (от 65 до 80 мм), что подтверждает данные о дистальном смещении альвеолярного отростка у большинства представителей данной группы.

Положение зубного ряда верхней челюсти в сагиттальной плоскости мы определяли по сочетанию данных двух параметров: «Топография 1/1 верхней челюсти по сагиттали» и «Топография 6/6 верхней челюсти

по сагиттали». В области резцов преобладали меньшие значения (хотя и не крайние), при этом у пяти пациентов было выявлено значительное смещение режущих краев центральных резцов мезиально. Это может быть вызвано резкой протрузией резцов, которая возникает как компенсаторный механизм для уменьшения обратной резцовой дизокклюзии. В области моляров верхней челюсти значения признака распределились справа и слева от центра таким образом, что абсолютное среднее значение оказалось присуще только двум представителям группы. То есть данный признак представлен двумя подгруппами: у одной – моляры верхней челюсти сместились дистально, а у другой остались соответствующими значениям, характерным для ортогнатического прикуса.

Положение подбородочного выступа в сагиттальной плоскости отределяли по значению параметра «Топография точки me по сагиттали». Диаграмма, иллюстрирующая состав данного параметра, имеет два выраженных пика значений, смещенных от центра, но соединенных также достаточно высоким числом наблюдений, соответствующим средним значениям. Таким образом, данный параметр отличается стабильностью и достоверностью средних показателей.

Параметр «Топография 1/1 нижней челюсти по сагиттали» определяет положение режущих краев центральных резцов нижней челюсти в сагиттальной плоскости. Значения этого параметра сосредоточены в левой части диаграммы, но даже здесь они достигают 90 мм, что говорит о значительном мезиальном смещении зубов нижней челюсти.

Значения параметра «Угол нижней челюсти» распределились равномерно с одним пиком числа наблюдений, от которого значения убывают в оба направления. При этом угол нижней челюсти сохраняет увеличенные (относительно ортогнатического прикуса) размеры.

Значения параметра «Размер тела нижней челюсти» преимущественно расположены в области центра диаграммы, но при этом имеются случаи значительного уменьшения размеров тела нижней челюсти (до 70 мм у 3-х пациентов) и его увеличения (до 100 мм у 2-х пациентов).

Результаты проведенного попарного сравнения непараметрическим методом групп пациентов с ортогнатическим и мезиальным прикусами W-критерия Уилкоксона-Манна-Уитни и соответствующие ему уровни значимости *p* для признаков, показавших достоверные отличия при попарном сравнении групп, представлены в таблице.

Результаты сравнения групп пациентов с мезиальным и ортогнатическим прикусами

	W	p
Угол между продольными осями 1/1 и 6/6 (is-ais/ms-ams)	512	5e-02*
Угол между продольными осями 3/3 и 6/6 (cs-acs/ms-ams)	587	4e-04***
me по сагиттали (me/se-)	514.5	4e-02*
Задний отдел гнатической части лица( snp-com)	262	4e-02*

Из таблицы видно, что группы пациентов с мезиальным и ортогнатическим прикусом различимы с уровнем значимости  $p < 0.001$  по признаку «Угол между продольными осями 3/3 и 6/6 (cs-acs/ms-ams)». При этом средние значения этого признака у лиц с мезиальным прикусом больше, чем у лиц контрольной группы.

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ результатов данных статистической обработки изучения телерентгенограмм в боковой проекции пациентов с мезиальным прикусом и сравнение его результатов с результатами анализа лиц с ортогнатическим прикусом жителей Танзании позволили выявить параметры лицевого скелета, имеющие важное значение в развитии мезиального прикуса. Для данной группы пациентов оказалось характерным незначительное увеличение размеров верхней челюсти преимущественно за счет развития переднего отдела. При этом альвеолярный отросток вместе с зубным рядом верхней челюсти сместились дистально. Изучая структуру параметров, отражающих изменения в строении лицевого скелета, характерные для мезиального прикуса у жителей Танзании, было выявлено, что среди значений параметра «Топография точки А по сагиттали», который определяет положение альвеолярного отростка верхней челюсти в сагиттальной плоскости, преобладают наименьшие размеры, что подтверждает данные о дистальном смещении альвеолярного отростка у большинства представителей данной группы.

Подобные изменения сопровождаются увеличением угла наклона резцов (протрузия) и уменьшением угла наклона первых моляров к основанию верхней челюсти, что, на наш взгляд, послужило причиной уменьшения длины апикального базиса верхней челюсти. Положение зубного ряда верхней челюсти в сагиттальной плоскости мы определяли по сочетанию данных двух

параметров: «Топография 1/1 верхней челюсти по сагитали» и «Топография 6/6 верхней челюсти по сагиттали». В области резцов преобладали меньшие значения (хотя и не крайние), при этом у пяти пациентов было выявлено значительное смещение режущих краев центральных резцов мезиально. Это может быть вызвано резкой протрузией резцов, которая возникает как компенсаторный механизм для уменьшения обратной резцовой дизокклюзии. В области моляров верхней челюсти значения признака распределились справа и слева от центра таким образом, что абсолютное среднее значение оказалось присуще только двум представителям группы, т.е. данный признак представлен двумя подгруппами: у одной – моляры верхней челюсти сместились дистально, а у другой остались соответствующими значениям, характерным для ортогнатического прикуса.

Выявленная отрицательная инклинация верхней челюсти (наклон против часовой стрелки) привела к изменению высоты средней зоны лицевого скелета – увеличению ее в переднем отделе и уменьшению в боковом.

Тело нижней челюсти значительно увеличилось в размерах большей частью за счет переднего отдела (подбородочный выступ сместился мезиально). Значения параметра «Размер тела нижней челюсти» преимущественно соответствуют средним, но при этом имеются случаи как значительного уменьшения размеров тела нижней челюсти, так и его увеличения. Положение подбородочного выступа в сагиттальной плоскости отределяли по значению параметра «Топография точки me по сагиттали». По данному признаку группа пациентов разделилась на три подгруппы: две из них имеют значения, несколько отличающиеся от средних, но при этом присутствует достаточно высокое число наблюдений, соответствующих средним значениям. Таким образом, данный параметр отличается стабильностью и достоверностью средних показателей.

Суставные головки нижних челюстей пациентов с мезиальным прикусом отклонились дистально и вниз. Увеличился угол наклона основания нижней челюсти к франкфуртской горизонтали, что совместно с изменениями со стороны головок привело к значительному увеличению угла нижней челюсти. Значения параметра «Угол нижней челюсти» распределились равномерно с одним пиком числа наблюдений, от которого значения убывают в оба направления. При этом угол нижней челюсти сохраняет увеличенные (относительно ортогнатического прикуса) размеры.

Со стороны зубного ряда нижней челюсти изменения затронули наклон резцов к основанию челюсти (протрузия) и наклон первых моляров (коронки отклонились дистально). Сам же зубной ряд сместился мезиально. Параметр «Топография 1/1 нижней челюсти по сагиттали» определяет положение режущих краев центральных резцов нижней челюсти в сагиттальной плоскости. Значения этого параметра сосредоточены в левой части диаграммы (отражающей меньшие значения параметра), но даже здесь они достигают 90 мм, что говорит о значительном мезиальном смещении зубов нижней челюсти.

Высота альвеолярного отростка нижней челюсти оказалась уменьшенной, что не позволило значительно измениться высоте гнатического отдела.

Таким образом, можно предположить, что в патогенезе мезиального прикуса жителей Танзании ведущую роль играют изменения, связанные с нижней челюстью: макрогнатия и прогнатия нижней челюсти. Для верхней челюсти более характерны зубоальвеолярные изменения – дистальное смещение альвеолярного отростка и зубного ряда, а также и изменение наклонов зубов.

Проведенное попарное сравнение непараметрическим методом групп пациентов с ортогнатическим и мезиальным прикусами по W-критерию Уилкоксона-Манна-Уитни и определение соответствующих ему уровней значимости для признаков, показавших достоверные отличия, выявило, что они различимы с уровнем значимости  $p < 0.001$  по признаку «Угол между продольными осями 3/3 и 6/6 (cs-acs/ms-ams)». При этом средние значения этого признака у лиц с мезиальным прикусом больше, чем у лиц контрольной группы, что может быть вызвано компенсаторным увеличением размера зубного ряда верхней челюсти за счет изменения наклонов зубов. Несколько меньшей степенью достоверности обладают признаки: «Угол между продольными осями 1/1 и 6/6 (is-ais/ms-ams)», «me по сагиттали (me/se)» и «Задний отдел гнатической части лица (snr-com)». Однако достаточно высокая степень достоверности этих признаков подтверждает наше предположение о преобладании зубоальвеолярных изменений на верхней челюсти и скелетных со стороны нижней в процессе формирования мезиального прикуса у жителей Танзании.

#### Список литературы

1. Аболмасов Н.Г. Значение исследования зубов для определения пола и возраста / Н.Г. Аболмасов // Стоматология. – 1998. – № 3. – С. 78-79.

2. Арутюнов С.Д. Корреляция рентгеноцефалометрических параметров гнатической части черепа с антропометрическими показателями зубных рядов и данными функционального исследования у лиц с физиологической окклюзией зубных рядов / С.Д. Арутюнов // *Стоматология*. – 2001. – №5. – С.40-46.
3. Беневоленская Ю.Д. Краниоморфологические данные к проблеме возникновения и эволюции рода Homo / Ю.Д. Беневоленская // *Радловские чтения: тезисы докладов*. – СПб.: Б.и., 2006. – С. 97-101.
4. Жулев Е.Н. Ортопедическая стоматология: учебник. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 824с.
5. Зубов А.А. Одونتология в современной антропологии / А.А. Зубов, Н.И. Халдеева. – М.: Б.и., 1989. – С. 18-126.
6. Персин Л.С. История ортодонтии: предпосылки к возникновению специальности / Л.С. Персин, М.Я. Алимова // *Стоматология*. – 2004. – № 3. – С. 78-80.
7. Профит У.Р. Современная ортодонтия / под ред. Л.С. Персина. – М.: Медпресс-информ, 2006. – 560 с.
8. Санжицыренова Т.И. Антропометрические параметры зубов, зубных рядов и апикальных базисов челюстей у бурят с физиологической окклюзией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Т.И. Санжицыренова. – М., 2000. – 22 с.
9. Basciftci F.A. Effects of Extraction and Nonextraction Treatment on Class I and Class II Subjects / F.A. Basciftci, S. UsumeZ // *Angle Orthodontist*. – 2003. – Vol. 73, № 1. – P. 36-42.
10. Cerci V. Cephalometric standard for white Brazilians / V. Cerci, J.E. Martin, M.A. de Oliveira // *International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery*. – 1993. – Vol. 8, № 4. – P. 287-292.
11. El-Mangoury N.H. Epidemiologic panorama of malocclusion / N.H. El-Mangoury, Y.A. Mostafa // *Angle Orthodontist*. – 1990. – Vol. 60. – P. 207-214.
12. Benevolensky, UD Craniorachischis data to the problem of the origin and evolution of the genus Homo / UD Benevolensky // *Redlowska read:abstracts*. – SPb.: B., 2006. – S. 97-101.
13. Zhulev, E. N. Orthopedic dentistry: a Textbook. – М: LLC “Publishing house “Medical informational Agency”, 2012. – S.
14. Teeth, A.A. Odontology in modern anthropology / AA Teeth, NI Khaldeeva. – М: B. I., 1989. – P. 18-126.
15. Person, PS History orthodontics: background to the emergence of specialty / PS of persin, M.YA Alimov // *Stomatology*. – 2004. – № 3. – С. 78-80.
16. Profit, U. R. Modern orthodontics/ Ed. by H. p. of Persia. – М: Medpress-inform, 2006. – 560 S.
17. Sanzhitsirenova, TI Anthropometric parameters of teeth, teeth and apical bases jaws Buryat with the physiological occlusion: Avtoref. dis. ... Cand. madauk: 14.01.14 / TI Sanzhitsirenova. – М, 2000. – 22 С.
18. Basciftci, F.A. Effects of Extraction and Nonextraction Treatment on Class I and Class II Subjects / F.A. Basciftci, S. UsumeZ // *Angle Orthodontist*. – 2003. – Vol. 73, no. 1. – P. 36-42.
19. Cerci, V. Cephalometric standard for white Brazilians / V. Cerci, J.E. Martin, M.A. de Oliveira // *International Journal of Adult Orthodontics and Orthognathic Surgery*. – 1993. – Vol. 8, no. 4. – P. 287-292.
20. El-Mangoury, N.H. Epidemiologic panorama of malocclusion / N.H. El-Mangoury, Y.A. Mostafa // *Angle Orthodontist*. – 1990. – Vol. 60. – P. 207-214.

### References

### Рецензенты:

Дурново Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Нижний Новгород;

Лукиных Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.

УДК 314.4:614.2:621(470.341)

**ОЦЕНКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАБОТНИКОВ  
ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ И ПУТИ ЕЕ СНИЖЕНИЯ  
(НА ПРИМЕРЕ ПРЕДПРИЯТИЙ ОТРАСЛИ МАШИНОСТРОЕНИЯ  
Г. НИЖНЕГО НОВГОРОДА)**

**Зеляева Н.В.**

*ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия  
Министерства здравоохранения Российской Федерации»,  
Нижний Новгород, e-mail: zelnv@mail.nnov.ru*

В статье представлены результаты изучения заболеваемости работников основного производства авиационного и машиностроительного предприятий г. Н.Новгорода за 2010-2012гг. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности соответствует среднему уровню и имеет тенденцию к дальнейшему снижению. В то же время уровень заболеваемости по данным периодических медицинских осмотров работников снижен в 3,4 раза относительно данных дополнительных диспансеризации тех же контингентов, прежде всего, за счет недостаточной регистрации новых случаев ряда хронических неинфекционных заболеваний. При сравнении результатов 2-х видов медицинских осмотров также установлены существенные различия, как в ранговой структуре, так и в уровнях заболеваемости по большинству классов болезней. В результате были сделаны выводы, что диспансеризацию работников промышленных предприятий целесообразно продолжать в рамках проведения периодических медицинских осмотров. Это позволит концентрировать информацию о здоровье работников в одной медицинской организации, повысить раннее выявление хронических неинфекционных заболеваний, факторов риска их развития и эффективность работы с диспансерными контингентами, а также экономить средства, предназначенные для организации и проведения диспансеризации работников промышленных предприятий.

**Ключевые слова:** заболеваемость, дополнительная диспансеризация работающих граждан, периодические медицинские осмотры.

**ASSESSMENT OF THE MORBIDITY OF INDUSTRIAL WORKERS  
AND WAYS OF ITS DECREASE (ON THE EXAMPLE OF ENTERPRISES  
OF ENGINEERING INDUSTRY OF NIZHNY NOVGOROD)**

**Zelyaeva N.V.**

*GBOU VPO «Nizhny Novgorod state medical academy the Ministry of health of the Russian Federation»,  
Nizhny Novgorod, e-mail: zelnv@mail.nnov.ru*

The article presents the results of studying the morbidity of employees on production of machine and aircraft manufacturing companies of Nizhny Novgorod for 2010-2012. Morbidity with temporary incapacity corresponds to the average level and tends to further decline. At the same time, the point prevalence rate according to periodic medical examinations of employees decreased 3.4 times compared to the data of additional prophylactic medical checkups of the same contingents, primarily due to insufficient registration of new cases of a number of chronic non-communicable diseases. When comparing the 2 kinds of medical examinations also found differences in frequency rank, and in the point prevalence of for most classes of diseases. In result it was concluded that medical examinations of workers of industrial enterprises should continue in the framework of periodic medical examinations. This allows to collect all information about the health of the workers in one medical institution, to increase early detection of chronic non-communicable diseases, their risk factors and the efficiency of work with dispensary groups of employees, and save money intended for the organization and carrying out of additional prophylactic medical checkups of industrial workers.

**Keywords:** morbidity, additional prophylactic medical checkups of working citizens, periodic medical examinations.

Проблема сохранения и укрепления здоровья работников промышленных предприятий – одно из приоритетных направлений национальной политики современной России, поскольку именно производственная сфера определяет уровень социально-экономического развития и национальную безопасность страны. В течение последних 15 лет в РФ отмечается неуклонный рост трудопотерь в связи с временной и стойкой утратой трудоспособности, что ведет не только к увеличению расходов на здравоохранение, но и к упущенным выгодам в производстве валового внутреннего продукта. Ежегодные потери

общества вследствие болезней достигают 1,4 % ВВП, при этом до 40 % из них обусловлено заболеваниями работников, занятых в промышленности и строительстве [1, 2].

Вместе с тем реформирование первичного звена медицинской помощи в течение последних 10 лет сопровождалось сокращением медико-санитарных частей (МСЧ), здравпунктов, цеховой терапевтической службы с передачей их функций территориальным ЛПУ, что привело к снижению объема и качества медико-профилактической деятельности на промышленных предприятиях. В результате реформ к 2013г. сформиро-

ровались следующие варианты обеспечения работников медико-профилактической помощью: 1) периодические медицинские осмотры (ПМО), проводимые МСЧ предприятия, порядок прохождения осмотра – обязательный, для работников основного производства обычно не реже 1 раз в год, диспансеризация с целью выявления факторов риска и хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) – 1 раз в 3 года по территориально-участковому принципу (как правило, в поликлинике по месту жительства работника), порядок прохождения диспансеризации – добровольный; 2) при отсутствии на предприятии МСЧ или лицензии у МСЧ на проведение ПМО оба вида медицинских осмотров проводятся в сторонних медицинских организациях, имеющих лицензию на проведение ПМО, экспертизы профпригодности и диспансеризации в соответствии с приказами МЗ РФ №302 от 12.04.2011г. и № 1006н от 3.12.2012г. [3, 4].

Однако как в 1-ом, так и во 2-ом варианте имеет место отсутствие преемственности информации по результатам этих двух разнонаправленных видов медико-профилактических мероприятий, что приводит к поздней диагностике ХНИЗ и к снижению эффективности лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий. В этой связи актуальной задачей здравоохранения является разработка оптимальной экономической обоснованной модели организации медицинского обслуживания работников промышленных предприятий, функционирующей на основе принципов преемственности информации, обеспечения доступности, высокого качества и эффективности лечебно-профилактических мероприятий.

**Цель исследования:** оценить заболеваемость работников машиностроительной отрасли и определить возможности оптимизации обеспечения данных контингентов медико-профилактической помощью.

#### Материалы и методы исследования

Среди работников 2-х крупных предприятий авиа- и машиностроения г. Н.Новгорода изучена заболеваемость с временной утратой трудоспособности (ЗВУТ), результаты ПМО и медосмотров дополнительной диспансеризации работающих граждан (ДД). Среднегодовое количество работников основного производства авиастроительного предприятия составило 4202 человек, машиностроительного завода – 3578 человек. Анализ показателей ЗВУТ проведен по ф.16-ВН – «Отчет о причинах временной нетрудоспособности» за период 2010-2012гг. Показатель «процент нетрудоспособности» в соответствии с методикой К.И. Журавлевой (1986) рассчитывался по отношению к среднему числу рабочих дней за те же годы. Материалы ПМО и медосмотров ДД за 2011-2012 гг. предоставлены МСЧ предприятий и МЛПУ «Город-

ская больница № 28» г. Н.Новгорода, на базе которых они проводились.

Данные ПМО (1277 работников) и ДД (456 работников) получены выборочным методом с применением бесповторного типологически пропорционального отбора единиц наблюдения в соответствии с фактическим возрастно-половым распределением состава работников основного производства предприятий. Источником первичной информации были «Медицинские карты амбулаторного больного» (ф. № 025/у-04) и Заключительные акты по результатам ПМО. При сравнении результатов ПМО и ДД интерпретация данных проводилась с учетом разности состава врачебных комиссий и объема лабораторных и функциональных исследований. В частности, при проведении ДД в составе врачебной комиссии не предусмотрены дерматолог, оториноларинголог и психиатр. Объем лабораторных и функциональных исследований отличался более полным биохимическим анализом крови, ЭКГ, ФЛГ, специфических онкомаркеров и цитологией мазка для определенных возрастных контингентов. При сравнительном анализе заболеваемости также учитывались разные задачи этих 2-х видов медосмотров, нацеленных в одном случае на раннее выявление профессионально обусловленной патологии, в другом – на раннее выявление ХНИЗ и факторов риска их развития.

Обработка статистических данных проводилась при помощи специализированных пакетов прикладных программ SPSS 17.0 и STATISTICA- 6.0. Для оценки достоверности различий интенсивных показателей использовали критерий Стьюдента со статистической значимостью различий при  $p \leq 0,05$ . При сравнении экстенсивных показателей ЗВУТ применили методику определения критерия Хи-квадрат (с поправкой правдоподобия = 9,643;  $df = 8$ ;  $p = 0,291$ ), рекомендованную В.Ю. Урбахом и модифицированную Л.Е. Поляковым, Д.М. Малинским и М.В. Дубовиком (1981) применительно к показателям структуры заболеваемости.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Изучение сведений о временной нетрудоспособности (ВН) работников основного производства показало, что среднегодовые потери предприятий в связи с заболеваниями составили  $893,4 \pm 16,3$  дней и  $70,6 \pm 3,7$  случаев на 100 работающих при средней продолжительности 1 случая  $12,7 \pm 0,8$  дней. Доля болевших лиц составила в среднем 57,6%, процент нетрудоспособности – 3,59. Согласно оценочной шкале Е.Л. Ноткина (1979г.), показатель ЗВУТ в случаях соответствует уровню «ниже среднего», остальные показатели – к «среднему» уровню. Вместе с тем, данные показатели однозначно выше аналогичных по РФ – 51,7 случаев и 744,5 дня и по Нижегородской области – 46,3 случаев и 649,9 дней на 100 работающих [5].

Динамика ЗВУТ за 3 года наблюдения демонстрирует снижение показателей числа случаев ВН на 17 %, числа дней ВН – на 11 %, соответствуя общероссийским тенденциям. В то же время средняя длительность

случая ВН возросла с 12,3 в 2010г. до 13,2 дней в 2012г., что может служить косвенным свидетельством утяжеления течения некоторых заболеваний.

Структура причин ВН ни в днях, ни в случаях за годы исследования не претерпела существенных изменений. Среди всех обращений по поводу заболеваний почти половину составляют болезни органов дыхания – 49,0 % (34,6±2,6 случаев на 100 работающих), табл. 1. Второе место занимают болезни системы кровообращения – 14,2 % (10,0±1,4 на 100 работающих). На третьем месте – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани – 12,2 % (8,6±1,3

– на 100 работающих). Класс травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин в течение 3 лет наблюдения стабильно занимает четвертое место в структуре случаев ЗВУТ, составляя в среднем 10,4 % (7,4±1,2 – на 100 работающих). По ведущим местам ранговая структура ЗВУТ в днях ВН отличается только по 2 последним классам, поскольку класс травм и отравлений (16,4 %; 146,1±6,6 дней) опережает класс болезней костно-мышечной системы (15,2 %; 136,2±6,4 дней на 100 работающих). Названные 4 класса болезней более чем на 85 % формируют ЗВУТ основного состава работников предприятий.

**Таблица 1**

Показатели ЗВУТ среди работников авиа- и машиностроительных предприятий г. Н.Новгорода в среднем за 2010-2012 гг. (в днях/случаях – на 100 работающих; структура в %)

Выборочные классы болезней (МКБ-10)	Случаи ВН		Ранг	Дни ВН		Ранг
	На 100 рабочих	%		На 100 рабочих	%	
II. Новообразования	1,1±0,5	1,6±0,1	9	27,7±2,9	3,1±0,2	6
VI. Болезни нервной системы	1,2±0,5	1,8±0,1	8	25,4±2,7	2,8±0,2	7
VII. Болезни глаза и его придаточного аппарата	1,6±0,5	2,2±0,2	6	17,4±2,3	1,9±0,1	9
VIII. Болезни уха и сосцевидного отростка	1,6±0,5	2,2±0,2	7	14,3±2,1	1,6±0,1	10
IX. Болезни системы кровообращения	10,0±1,4	14,2±0,4	2	151,7±6,7	17,0±0,4	2
X. Болезни органов дыхания	34,6±2,6	49,0±0,5	1	305,3±9,5	34,2±0,5	1
XI. Болезни органов пищеварения	1,8±0,6	2,5±0,2	5	31,6±3,1	3,5±0,2	5
XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки	1,0±0,4	1,4±0,1	11	9,0±1,6	1±0,1	11
XIII. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани	8,6±1,3	12,2±0,4	3	136,2±6,4	15,2±0,4	4
XIV. Болезни мочеполовой системы	1,1±0,5	1,6±0,1	10	21±2,5	2,4±0,2	8
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	7,4±1,2	10,4±0,3	4	146,1±6,6	16,4±0,4	3
Прочие	0,5±0,3	0,8±0,1	12	7,8±1,4	0,9±0,1	12
ИТОГО:	70,6±3,7	100,0	-	893,4±16,3	100,0	-

Полученные показатели ЗВУТ в целом сопоставимы с официальными сведениями о заболеваниях с ВН в Нижегородской области за 2010-2012гг., а также с результатами выборочных исследований заболеваемости работников отрасли авиа- и машиностроения [5, 6, 7]. В то же время в нашем исследовании ранговая структура ЗВУТ как в случаях, так и в днях отличается за счет повышенной в 1,2-1,8 раза обращаемости и продолжительности ВН работников по болезням системы кровообращения, в т.ч. по поводу болезней, характеризующихся повышенным артериальным давлением, ИБС

и стенокардией, а также по заболеваниям органов дыхания, в особенности по ОРВИ и бронхитам. Также обращает внимание сниженная в 1,8-2,2 раза частота случаев болезней мочеполовой системы и заболеваний, обусловленных беременностью, родами и послеродовым периодом. Выявленное отличие может быть связано с возрастными особенностями изученного контингента (среди работников основного производства женщины составили всего 27 %, лица старше 46 лет – 68 %), а также со спецификой условий труда работников транспортного машиностроения, характеризую-

щейся сочетанным воздействием ряда неблагоприятных физических и химических факторов производственной среды с повышенной напряженностью и тяжестью трудового процесса [8, 9].

По материалам ПМО уровень заболеваемости работников составил  $25,1 \pm 1,21$  на 100 осмотренных, при этом среди мужчин достоверно выше, чем среди женщин ( $27,6 \pm 1,49$  против  $21,9 \pm 2,12$ ,  $p=0,012$ ). В числе всех зарегистрированных случаев впервые выявленные общесоматические заболевания составили 15,4 % (в т.ч. 5,9 % – у женщин), профессиональные впервые выявленные и ранее зарегистрированные – 11,1 % (в т.ч. только 0,4 % – у женщин), остальные 73,5 % (в т.ч. 11,3 % – у женщин) – ранее установленные заболевания, требующие постоянного перевода на другую работу с исключением противопоказанного производственного фактора. Среди лиц с подтвержденным диагнозом профессионального заболевания практически все имели сочетанную патологию, из них две трети

страдали вибрационной болезнью (Т75.2), каждый второй – профессиональным хроническим бронхитом (J44.9) и(или) нейро-сенсорной тугоухостью (Н90.8.) и невритом слуховых нервов (Н93.3), каждый пятый – артериальной гипертензией (I10-I15), каждый десятый – ИБС (I51.6).

Вышеперечисленные нозологии оказали существенное влияние на ранговую структуру заболеваемости, табл. 2. Ведущими определены следующие 5 классов болезней: глаза и его придаточного аппарата 20,8 % ( $5,4 \pm 0,63$  на 100 осмотренных), системы кровообращения 20,5 % ( $5,3 \pm 0,63$ ), уха и сосцевидного отростка – 16,9 % ( $4,4 \pm 0,57$ ), нервной системы – 9,7 % ( $2,5 \pm 0,44$ ) и органов дыхания 8,2 % ( $2,1 \pm 0,40$ ). Значимые уровни заболеваемости также отмечены по классам травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин 7,3 % ( $1,9 \pm 0,38$  на 100 осмотренных) и болезней костно-мышечной системы – 6,6 % ( $1,7 \pm 0,36$ ). Указанные семь классов болезней на 90 % исчерпывают заболеваемость по данным ПМО.

Таблица 2

Уровни и структура заболеваемости работников авиа- и машиностроительного предприятий г. Н.Новгорода по данным периодических медицинских осмотров 2011 и 2012 гг. (уровень – на 100 осмотренных работников соответствующего пола; структура – в %)

Выборочные классы болезней (МКБ-10)	Женщины		Мужчины		Значение р Ж-М	Оба пола	
	на 100 осмотренных	в %	на 100 осмотренных	в %		на 100 осмотренных	в %
II. Новообразования	$0,3 \pm 0,26$	1,2	$0,1 \pm 0,11$	0,4	0,291	$0,2 \pm 0,11$	0,6
III. Б. крови, кроветворных органов, отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	$0,8 \pm 0,46$	3,6	$0,6 \pm 0,25$	2,0	0,291	$0,6 \pm 0,22$	2,4
IV. Б. эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	$0,3 \pm 0,26$	1,2	$0,1 \pm 0,11$	0,4	0,291	$0,2 \pm 0,11$	0,6
V. Психические расстройства и расстройства поведения	$0,5 \pm 0,37$	2,4	$0,6 \pm 0,25$	2,0	0,440	$0,2 \pm 0,14$	2,1
VI. Б. нервной системы	$1,8 \pm 0,69$	8,4	$2,8 \pm 0,55$	10,1	0,125	$2,5 \pm 0,44$	9,7
VII. Б. глаза и его придаточного аппарата	$6,3 \pm 1,25$	28,9	$5,0 \pm 0,73$	18,2	0,171	$5,4 \pm 0,63$	20,8
VIII. Б. уха и сосцевидного отростка	$1,6 \pm 0,64$	7,2	$5,6 \pm 0,77$	20,2	0,001*	$4,4 \pm 0,57$	16,9
IX. Б. системы кровообращения	$5,8 \pm 1,20$	26,5	$5,1 \pm 0,74$	18,6	0,291	$5,3 \pm 0,63$	20,5
X. Б. органов дыхания	$1,1 \pm 0,52$	4,8	$2,6 \pm 0,53$	9,3	0,020*	$2,1 \pm 0,40$	8,2
XI. Б. органов пищеварения	$1,3 \pm 0,59$	6,0	$0,8 \pm 0,29$	2,8	0,198	$0,9 \pm 0,27$	3,6
XIII. Б. костно-мышечной системы и соединительной ткани	$1,8 \pm 0,69$	8,4	$1,7 \pm 0,43$	6,1	0,198	$1,7 \pm 0,36$	6,6
XIV. Б. мочеполовой системы	$0,5 \pm 0,37$	2,4	$0,1 \pm 0,11$	0,4	0,125	$0,2 \pm 0,14$	0,9
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	$0,3 \pm 0,26$	1,2	$2,6 \pm 0,53$	9,3	0,001*	$1,9 \pm 0,38$	7,3
Прочие	$0,0 \pm 0,00$	0,0	$0,1 \pm 0,11$	0,4	0,147	$0,1 \pm 0,08$	0,3
ИТОГО:	$21,9 \pm 2,12$	100,0	$27,6 \pm 1,49$	100,0	0,012*	$25,9 \pm 1,23$	100,0

Примечание: \* – статистически значимые различия ( $p \leq 0,05$ ).

По некоторым классам болезней уровни заболеваемости существенно варьируют в зависимости от пола осматриваемых работников. Среди мужчин, в сравнении с женщинами, частота болезней уха и сосцевидного отростка выше в 2,8 раз ( $p < 0,001$ ), органов дыхания – в 2,4 раза ( $p = 0,020$ ), травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин – в 8,3 раза ( $p < 0,001$ ). Среди женщин, кроме вышеназванных ведущих классов болезней, также определен значимый уровень заболеваемости болезнями органов пищеварения –  $1,3 \pm 0,59$  на 100 осматриваемых (5-ое место в ранговой структуре заболеваемости женщины), среди мужчин в 1,6 раза меньше, но достоверной разности показателей не выявлено ( $p = 0,198$ ).

Анализ наполняемости классов болезней нозологическими формами показал, что болезни глаза и его придаточного аппарата в большинстве представлены миопией, гиперметропией и катарактой. В классе болезней системы кровообращения доминируют артериальная гипертензия II-III, гипертоническая болезнь, ИБС и стенокардия, реже встречается состояние после острого нарушения мозгового кровообращения, церебральный атеросклероз и кардиосклероз. В то же время класс болезней уха и сосцевидного отростка в основном сформирован такими нозологиями, как нейросенсорная тугоухость, хронический отит, неврит слуховых нервов, класс нервных болезней – такими как энцефалопатия дисциркуляторная, токсическая и смешанного генеза, вегетосенсорная полиневропатия, эссенциальный тремор. Распространенность данных нозологий может косвенно указывать на их профессиональную обусловленность и свидетельствовать о неполноте официальных сведений о профессиональной заболеваемости, о чем упоминает ряд авторов [10, 11].

По результатам медосмотров ДД, частота всех зарегистрированных заболеваний составила  $87,1 \pm 1,57$  на 100 осматриваемых (без значимой разности по полу работников,  $p = 0,198$ ), что в 3,4 раза превышает уровень заболеваемости по данным ПМО ( $p < 0,001$ ). При этом следует учитывать, что различие показателей существенно, даже несмотря на отсутствие сведений о заболеваниях по классам уха и сосцевидного отростка, психических расстройств и расстройств поведения, кожи и подкожной клетчатки (соответствующие специалисты не предусмотрены в составе врачебной комиссии медосмотров ДД).

Отличия также заметны и в ранговой структуре выявленной патологии (суммарно зарегистрированной ранее и выявленной впервые): лидирует класс болезней си-

стемы кровообращения – 22,4 % ( $19,5 \pm 1,86$  на 100 осматриваемых), на 2-ом месте – болезни глаза и его придаточного аппарата – 16,4 % ( $14,3 \pm 1,64$ ), на 3-е место выходят болезни костно-мышечной системы 15,6 % ( $13,6 \pm 1,61$ ), на 4-е – болезни органов дыхания – 9,6 % ( $8,3 \pm 1,29$ ), на 5-е – болезни органов пищеварения 8,1 % ( $7,0 \pm 1,20$ ), таблица 3. Значительную долю в структуре заболеваемости имеют также классы болезней: мочеполовой системы – 7,8 % ( $6,8 \pm 1,18$  на 100 осматриваемых), нервной системы – 6,5 % ( $5,7 \pm 1,09$ ) и эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ – 6,3 % ( $5,5 \pm 1,07$ ). Перечисленные классы болезней более чем на 90 % формируют заболеваемость работников предприятий по данным осмотров ДД. Установленная ранговая структура заболеваемости сходна с результатами ДД работающих граждан Нижегородской области за те же годы и ряда выборочных исследований [12, 13, 14].

В числе всей зарегистрированной патологии 41,6 % случаев составляют впервые выявленные заболевания. Наиболее высокий удельный вес впервые выявленных случаев установлен для заболеваний с характерным длительным латентным развитием, а именно: по классу болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ – 72,0 %, в том числе новых случаев сахарного диабета – 62,5 %, новообразований – 66,7 %, болезней мочеполовой системы – 64,5 %, болезней органов пищеварения – 56,3 %. Свыше 40% новых случаев было диагностировано по классам болезней системы кровообращения, органов дыхания, костно-мышечной системы. Каждый 3-ий случай был первичным по болезням крови, кроветворных органов (36,4 %), каждый 4-ый – по болезням нервной системы (26,9 %).

Значимое превышение уровня заболеваемости среди работников мужского пола (в 1,5 – 2 раза), в сравнении с женщинами, отмечено по классам травм, отравлений и других последствий ( $p = 0,050$ ), болезней органов дыхания ( $p = 0,040$ ), костно-мышечной системы ( $p = 0,050$ ). При этом среди женщин достоверно выше распространенность болезней мочеполовой системы ( $p = 0,005$ ).

Распределение осматриваемых работников по группам состояния здоровья показало, что к 1-ой группе (практически здоровые лица) отнесены всего лишь 1,1 %, к 2-ой (лица с риском развития заболевания) – 10,3 %. Наиболее многочисленна 3-я группа – 86,6 %, которую составили лица, нуждающиеся в дообследовании и лечении в амбулаторных условиях. В 4-ую группу вошли 1,8 % работников, нуждающихся в дополнительном стационарном обследовании и лечении.

Таблица 3

Уровни и структура заболеваемости работников авиа- и машиностроительного предприятий г. Н.Новгорода по данным медосмотра дополнительной диспансеризации 2011-2012г. (на 100 осмотренных работников мужского и женского пола; структура – в %)

Выборочные классы болезней (МКБ-10)	Женщины		Мужчины		Значение р М-Ж	Оба пола	
	на 100 осмотренных	в %	на 100 осмотренных	в %		на 100 осмотренных	в %
II. Новообразования	2,9±1,45	3,4	2,5±0,87	2,8	0,401	2,6±0,75	3,0
III. Б. крови, кроветворных органов, отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	3,7±1,61	4,3	1,9±0,76	2,1	0,198	2,4±0,72	2,8
IV. Б. эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	5,9±2,02	6,9	5,3±1,25	6,1	0,401	5,5±1,07	6,3
VI. Б. нервной системы	5,1±1,89	6,0	5,9±1,32	6,8	0,363	5,7±1,09	6,5
VII. Б. глаза и его придаточного аппарата	14,7±3,04	17,2	14,1±1,94	16,0	0,401	14,3±1,64	16,4
IX. Б. системы кровообращения	19,1±3,37	22,4	19,7±2,22	22,4	0,401	19,5±1,86	22,4
X. Б. органов дыхания	5,1±1,89	6,0	9,7±1,65	11,0	0,040*	8,3±1,29	9,6
XI. Б. органов пищеварения	6,6±2,13	7,8	7,2±1,44	8,2	0,401	7,0±1,20	8,1
XIII. Б. костно-мышечной системы и соединительной ткани	10,3±2,61	12,1	15,0±2,00	17,1	0,050*	13,6±1,61	15,6
XIV. Б. мочеполовой системы	11,8±2,76	13,8	4,7±1,18	5,3	0,005*	6,8±1,18	7,8
XIX. Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин	0,0±0,00	0,0	1,9±0,76	2,1	0,050*	1,3±0,53	1,5
ИТОГО:	85,3±3,04	100,0	87,8±1,83	100,0	0,198	87,1±1,57	100,0

Примечание: \* – статистически значимые различия (p<0,05)

Потребность в оказании высокотехнологичной медицинской помощи определена у одного работника (0,2 %), отнесенного к 5-ой группе состояния здоровья.

Сопоставление уровней заболеваемости по данным ПМО и ДД работников основного производства предприятий показало достоверное превышение показателей, результирующих медосмотры дополнительной диспансеризации по всем классам болезней, за исключением травм, отравлений и других последствий воздействия внешних причин. Наиболее выраженное различие показателей заболеваемости, регистрируемое как среди женщин, так и мужчин, отмечено по классам болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ – 5,5 против 0,1 на 100 осмотренных (p<0,001), новообразований – 2,6 против 0,1 (p<0,001), органов пищеварения 7,0 против 0,8 (p<0,001), костно-мышечной системы – 13,6 против 1,7 (p<0,001) и мочеполовой системы – 6,8 против 0,1 (p<0,001).

### Заключение

Таким образом, результаты изучения ЗВУТ среди работников основного производства авиа- и машиностроительного предприятий свидетельствуют о среднем уровне показателей с тенденцией к снижению числа дней и числа случаев ВН на 100 работающих. В то же время заболеваемость работников по данным ПМО относительно невысокая и большей частью сформирована заболеваниями, требующими постоянного устранения вредного производственного фактора, но не имеющими официального подтверждения связи их возникновения с профессией. Уровни заболеваемости по данным медосмотров ДД существенно превосходят показатели ПМО как в целом, так и по отдельным классам болезней. Установлено также, что во время ПМО выявляется в среднем только 15 %, во время ДД – свыше 40 % новых случаев заболеваний, при этом лица с 1-ой и 2-ой группой состояния здоровья составили всего 11,4 %.

Сравнение заболеваемости по полу осмóтренных определило существенное превышение показателей среди мужчин по болезням уха и сосцевидного отростка, органов дыхания, костно-мышечной системы, травмам, отравлениям и другим последствиям воздействия внешних причин, среди женщин – по болезням мочеполовой системы. Данные особенности необходимо учитывать при планировании и реализации медико-профилактических мероприятий с диспансерными группами, в программах обучения в «школах здоровья». Общим для обоих полов является распространение заболеваний системы кровообращения, определившее 2-ое место в ранговой структуре ЗВУТ, заболеваемости по данным ПМО и 1-ое место – по данным ДД. Это демонстрирует необходимость адекватных профилактических мероприятий, направленных на раннее выявление и устранение факторов риска ХНИЗ.

Анализ выявленных различий заболеваемости по данным ПМО и ДД показал, что сравниваемые результаты соответствуют целям проведения медосмотров, демонстрируя в одном случае профессиональную обусловленность многих возникших заболеваний и, соответственно, состояние профпригодности работников и в другом случае – распространенность среди работников ХНИЗ. В итоге, оба метода оценки состояния здоровья по отдельности не могут в полной мере характеризовать истинные размеры хронической заболеваемости работников промышленных предприятий. Эти методы являются взаимодополняющими, и очень важно, чтобы их результаты были сконцентрированы в одной медицинской организации, ответственной за профилактику болезней и восстановление здоровья работающих.

В то же время необходимость тратить на диспансеризацию дополнительное время и «необязательный» порядок ее прохождения существенно снижают процент охвата работников медосмотрами. В целях повышения медицинской, социальной и экономической эффективности системы охраны здоровья работников промышленных предприятий считаем целесообразным проведение диспансеризации параллельно с ПМО в одном медицинском учреждении (1 раз в 3 года – соответственно кратности диспансеризации). Организация этих мероприятий представляется возможной в двух вариантах: 1) если МСЧ предприятия работает в системе ОМС или если предприятие не имеет МСЧ и ПМО проводится в сторонней медицинской организации, диспансеризация (I и II этап) может быть проведена силами лечеб-

ной комиссии, осуществляющей ПМО, при необходимости с привлечением дополнительных врачей-специалистов; 2) если МСЧ предприятия не работает в системе ОМС, диспансеризация также может быть проведена вместе с ПМО с привлечением для ее I-го этапа мобильных медицинских бригад (Приказ МЗ и СР РФ от 15.05.2012 № 543н), II этап диспансеризации работники проходят по месту получения первичной медико-санитарной помощи.

На наш взгляд, данная организационная форма проведения диспансеризации имеет следующие преимущества:

- повышение доступности углубленного обследования состояния здоровья для работников и, как следствие, 100 % охват диспансеризацией и профилактическими мероприятиями;
- максимальная концентрация информации о состоянии здоровья работников предприятия в одной медицинской организации, ответственной за профилактику болезней и восстановление здоровья работников;
- отсутствие дополнительных экономических затрат для работодателя;
- экономия времени работников на прохождение диспансеризации, осуществляемой практически без отрыва от производства;
- снижение организационных и временных затрат на проведение диспансеризации;
- экономия средств ОМС, поскольку часть результатов исследований ПМО будет использоваться для проведения диспансеризации;
- уход от формализма и приписок, наблюдаемых при проведении диспансеризации в существующей форме ее организации, выполнение плана по диспансеризации для бюджета ОМС.

#### Список литературы

1. Измеров Н.Ф. Национальная система медицины труда как основа сохранения здоровья работающего населения России / Н.Ф. Измеров // *Здравоохранение РФ*. – 2008. – №1. – С.7-8.
2. Стародубов В.И. Сохранение здоровья работающего населения – одна из важнейших задач здравоохранения / В.И. Стародубов // *Медицина труда и промышленная экология*. – 2005. – №1. – С. 1-8.
3. Приказ МЗиСР РФ от 12.04.2011 № 302н с изменениями от 15.05. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.consultant.ru>; <http://www.ot-soft.ru/articles/prikaz-302n> (дата обращения: 7.05.2014).
4. Приказ МЗ РФ от 03.12.2012 № 1006н [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6553-prikaz-minzdrava-rossii-ot-3-dekabrya-2012-g-1006n> (дата обращения: 7.05.2014).
5. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Нижегородской области за 2012 год: сборник под ред. А.А. Коновалова и Л.Е. Вареновой. – Н.Новгород, 2012. – С.207.
6. Алиева Л.А. Анализ заболеваемости с временной утратой трудоспособности работников ОАО «Авиагрегат» /

Л.А. Алиева // Региональный вестник молодых ученых. – Москва. – 2010. – № 1 (20). – С. 92-95.

7. Фурман В.Ю. Социальная эффективность современной системы медицинского обеспечения работников промышленных предприятий / В.Ю. Фурман, Е.В. Ползик, М.В. Колетова // Проблемы управления здравоохранением. – 2008. – № 2. – С. 27-31.

8. Борисов Н.А. Влияние неблагоприятных производственных факторов на здоровье работающих / Н.А. Борисов, А.Н. Пашков, Г.И. Шведов // Вестник ВГУ. Серия Химия. Биология. Фармация. – 2005. – №1. – С. 84-86.

9. Сисев В.А. Гигиеническая оценка воздействия шума и толуола на работающих авиастроительной отрасли: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Мытищи, 2004. – 26с.

10. Цырулин А.В. Организация предварительных и периодических медосмотров работников, занятых на тяжелых работах и работах с вредными и(или) опасными условиями труда // Главврач. – 2011. – № 11. – С. 12 – 14.

11. Анализ проведения профосмотров работников вредных производств / А.В. Калинин, Е.Г. Гуринович, Е.Л. Потеряева и др. // Профессия и здоровье: материалы VI Всероссийского конгресса. – М., 2007. – С. 187-89.

12. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения Нижегородской области за 2012 год. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.government-nnov.ru/?id=123286> (дата обращения: 7.05.2014).

13. Дорощев М.А. Совершенствование диспансеризации работающего населения в условиях модернизации здравоохранения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24с.

14. Пахомова Ж.В. Совершенствование диспансеризации работников промышленных предприятий в условиях реализации национального проекта «Здоровье»: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 22с.

### References

1. Izmerov N.F. Natsionalnaya sistema meditsiny truda kak osnova sohraneniya zdorovya rabotayuschego naseleniya Rossii / N.F. Izmerov // Zdravooхранenie RF, 2008, No.1, pp.7-8.

2. Starodubov V.I. Sohranenie zdorovya rabotayuschego naseleniya – odna iz vazhneyshih zadach zdavooхранeniya / V.I. Starodubov // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya, 2005, No.1, pp. 1-8.

3. Prikaz MZiSR RF ot 12.04.2011 No 302n s izmeneniyami ot 15.05. Available at: <http://base.consultant.ru; http://www.ot-soft.ru/articles/prikaz-302n> (accessed 7 May 2014)

4. Prikaz MZ RF ot 03.12.2012 N0. 1006n Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/6553-prikaz-minzdrav-rossii-ot-3-dekabrya-2012-g-1006n> (accessed 7 May 2014)

5. Osnovnyie pokazateli zdorovya naseleniya i deyatelnosti uchrezhdeniy zdavooхранeniya Nizhegorodskoy oblasti za 2012 god: Sbornik pod red. A.A. Konovalova i L.E. Varenovoy, N.Novgorod, 2012, P.207.

6. Alieva L.A. Analiz zabolevaemosti s vremennoy utratoy trudosposobnosti rabotnikov OAO «Aviaagregat» / L.A. Alieva // Regionalnyy vestnik molodykh uchenykh, Moskva, 2010, No.1 (20), pp. S. 92-95.

7. Furman V.Yu. Sotsialnaya effektivnost sovremennoy sistemy me-ditsinskogo obespe-cheniya rabotnikov promyshlennykh predpriyatiy / V.Yu. Furman, E.V. Polzik, M.V. Kolytova // Problemy upravleniya zdavooхранeniem, 2008, No.2, pp. 27-31.

8. Borisov N.A. Vliyaniye neblagopriyatnykh proizvodstvennykh faktorov na zdorove rabo-tayuschih / N.A. Borisov, A.N. Pashkov, G.I. Shvedov // Vestnik VGU. Seriya. Himiya. Biologiya. Farmatsiya, 2005, No.1, pp. 84-86.

9. Sisev V.A. Gigienicheskaya otsenka vozdeystviya shuma i toluola na rabotayuschih avia-stroitelnoy otrasli: Avtoref. dis. kand. med. Nauk, Myitishi, 2004, 26 p.

10. Tsyirulin A.V. Organizatsiya predvaritelnykh i periodicheskikh medosmotrov rabotnikov, zanyatykh na tyazhelykh rabotah i rabotah s vrednymi i(ili) opasnymi usloviyami truda // Glavvrach, 2011, No11, pp. 12 – 14.

11. Analiz provedeniya profosmotrov rabotnikov vrednykh proizvodstv / A.V. Kalinichenko, E.G. Gurinovich, E.L.I. Poteryaeva i dr. // Professiya i zdorove: materialy VI Vserossiyskogo kongressa, Moskva, 2007, pp. 187-89.

12. Doklad o sostoyanii zdorovya naseleniya i organizatsii zdavooхранeniya Nizhegorodskoy oblasti za 2012 god. Available at: <http://www.government-nnov.ru/?id=123286> (accessed 7 May 2014).

13. Dorofeev M.A. Sovershenstvovanie dispanserizatsii rabotayuschego naseleniya v usloviyakh modernizatsii zdavooхранeniya: Avtoref. dis. kand. med. nauk, Moskva, 2010, 24 p.

14. Pahomova Zh.V. Sovershenstvovanie dispanserizatsii rabotnikov promyshlennykh pred-priyatiy v usloviyakh realizatsii natsionalnogo proekta “Zdorove”: Avtoref. dis. kand. med. nauk, Moskva, 2008, 22 p.

### Рецензенты:

Гурьянов М.С., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Нижний Новгород;

Позднякова М.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой профилактической медицины ФПКВ ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 615. 27: 577. 121

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНТЕРОПРОТЕКТОРНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕАНОЛА АЦЕГЛУМАТА И ЭТОКСИДОЛА НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ ИНДОМЕТАЦИНА И ДИКЛОФЕНАКА

**Зорькин М.В., Аткарская О.А., Зорькина А.В.**

*ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Саранск, Республика Мордовия, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru*

Проведено сравнительное исследование энтеропротекторного действия этоксилола (производного 3-оксипиридина) и деанола ацеглумата (производного глутаминовой кислоты). Использованы две модели язвенного поражения желудочно-кишечного тракта: 1 модель – внутрижелудочное введение индометацина в течение 10 суток, корректирующие препараты вводились внутрижелудочно зондовым способом в этот же период; 2 модель – внутримышечное введение диклофенака в течение двух суток, корректирующие препараты вводили профилактически внутримышечно в течение 5 суток. Показано, что в условиях 1-й модели деанола ацеглумат и этоксилол при их внутрижелудочном введении оказывают сходное энтеропротекторное действие, снижая количество язв в тонкой кишке на 85 % и 80 %, площадь – на 66 % и 73 %. В толстой кишке изученные препараты в равной степени ограничивали площадь язвенного поражения – на 69 % и 66 %. Количество язв толстой кишки достоверно уменьшалось на фоне введения деанола ацеглумата на 54 %. В условиях 2-й модели язвообразования этоксилол проявил более выраженное энтеропротекторное действие, снижая площадь язв в тонкой кишке на 92 %. В группе сравнения показатель уменьшился на 83 %. В толстой кишке этоксилол в большей степени уменьшал площадь язвенного поражения (на 74 % по сравнению с 46 %). В серии с введением этоксилола в условиях второй модели не регистрировалось признаков кишечного кровотечения и предотвращалось развитие прободных язв.

**Ключевые слова:** энтеропатия, ассоциированная с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, энтеропротекторное действие, этоксилол, деанола ацеглумат

## COMPARATIVE RESEARCH OF ENTEROPROTECTIVE ACTION OF DEANOL ACEGLUMATE AND ETOXYDOL AGAINST THE BACKGROUND OF INTRODUCTION OF INDOMETACIN AND DICLOFENAC

**Zorkin M.V., Atkarskaja O.A., Zorkina A.V.**

*FSBGI HPE "Mordovian Ogarev state university", Mordovian Republic, Saransk, e-mail: dep-general@adm.mrsu.ru*

Search of methods of effective prophylaxis of the enteropathy associated with introduction of nonsteroid anti-inflammatory drugs, is an actual problem of pharmacology. Comparative research of enteroprotective action of etoxydol (3-oxypyridine derivative) and deanol aceglumate (glutamine acid derivative) is conducted. Two models of ulcer lesion are used: model №1 – intragastric introduction of indometacin during 10 days, corrective preparations were injected preventively intragastric in the probe method during the same period; model №2 – intramuscular introduction of diclofenac during two days, corrective preparations were injected preventively intramuscularly during 5 days. It is shown that in the conditions of the 1st model deanol aceglumate and etoxydol at their intragastric introduction have similar enteroprotective effect, reducing quantity of ulcers in a small bowel by 85 % and 80 %, the area – for 66 % and 73 %. Total number of perforated ulcers decreased by 95 % and 93 %, the area – for 94 % and 92 % respectively. In a colon deanol aceglumate reduced quantity of ulcers by 54 % and area for 69 %, and etoxydol – only area for 66 %. In the conditions of model №2 etoxydol showed more expressed enteroprotective action, reducing quantity and the area of ulcers in a small bowel by 60 % and 92 %. In group of comparison indicators decreased by 48 % and 83 % respectively. In a colon etoxydol more reduced the area of ulcers (for 74 % in comparison with 46 %). Preventive intramuscular introduction of etoxydol allowed to prevent completely development of intestinal bleeding and perforated ulcers.

**Keywords:** nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy, enteroprotective action, etoxydol, deanol aceglumate.

Энтеропатия, индуцированная введением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС-энтеропатия), встречается чаще, чем НПВС-гастропатия, хотя диагностика ее затруднительна [4,7]. Серьезные осложнения НПВС-индуцированной энтеропатии могут включать массивное кровотечение, перфорацию и стриктуры, иногда приводящие к смерти [4,5,8]. Кроме того, в настоящее время нет разработанных методов лечения НПВС – индуцированной энтеропатии с обоснованной эффективностью [9,10]. Доказано, что

ингибиторы протонной помпы уменьшают тяжесть повреждения и кровотечения в желудке и двенадцатиперстной кишке, где важна роль соляной кислоты в процессе язвообразования [11,12]. Однако отсутствуют доказательства о снижении тяжести НПВС-индуцированной энтеропатии под влиянием каких-либо антисекреторных препаратов [6]. В связи с вышеуказанными данными особенно актуальным является изучение энтеропротекторного эффекта у отечественных препаратов антиоксидантного действия [1,2].

**Целью работы** явилось сравнение энтеропротекторного эффекта отечественных лекарственных препаратов антиоксидантного действия – деанола ацеглумата и этоксида – в условиях моделирования язвенного поражения желудочно-кишечного тракта введением индометацина и диклофенака.

### Материалы и методы исследования

В работе исследовалось энтеропротекторное действие этоксида (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина гидроксидбутилат), созданного на базе Всероссийского научного центра по безопасности биологически активных веществ (ВНЦ БАВ) (Старая Купавна, Россия) (директор Н.М.Митрохин) под руководством заведующей отделом химии и технологии лекарственных средств, лауреата Государственной премии РФ, доктора химических наук, профессора С.Я. Скачиловой. В качестве препарата сравнения выбран деанола ацеглумата (N-ацетил-L-глутамат 2 (диметиламино) этанола) с доказанным ранее энтеропротекторным действием в условиях индукции эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта нестероидными противовоспалительными препаратами [2], также созданный на базе ВНЦ БАВ.

Экспериментальные исследования выполнены на 60 белых нелинейных крысах-самцах весом 220-280гр., содержащихся в стандартных условиях вивария Медицинского института ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П.Огарева», в соответствии со статьей 11 Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964г.), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985г.) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (приказ МЗ и СР РФ № 708н от 23.08.2010 г.).

В первом разделе экспериментов в качестве модели язвообразования использовали 5-дневное введение индометацина в дозе 10 мг/кг внутрижелудочно зондовым способом после двух часов без пищи и воды. Контрольную группу составили 10 животных. Летальность в контрольной группе составила 20%. Животным опытной группы (n=8) в течение 5 суток эксперимента вводили внутрижелудочно зондовым способом этоксидол в дозе 25 мг/кг один раз в день. Животным группы сравнения (n=8) вводили деанола ацеглумат в условно изотоксической дозе 250 мг/кг через 30 минут после введения индометацина. Оценку результатов проводили на 11 сутки эксперимента. В опытных группах летальность отсутствовала.

Во втором разделе экспериментов животным опытной группы вводили этоксидол в дозе 25 мг/кг внутримышечно в течение 5 суток (n=12), животным группы сравнения вводили внутримышечно деанола ацеглумат в дозе 250 мг/кг в течение 5 суток. Язвенное поражение желудочно-кишечного тракта воспроизводили путем внутримышечного введения диклофенака в дозе 50 мг/кг на 5 и 6 сутки эксперимента. Животные контрольной группы (n=12) не получали какой-либо профилактической фармакологической коррекции. Оценка результатов проводилась на 7 сутки эксперимента.

Все манипуляции с причинением боли проводились под общим обезболиванием в виде внутривентрального введения тиопентала натрия в дозе 50 мг/кг. Выведение животных из опыта осуществлялось после исчезновения роговичного рефлекса гильотин-

ным способом. Кишечник вскрывался на всем протяжении. Визуально оценивалось язвенное поражение слизистой оболочки тонкой и толстой кишки по методике Н.Е. Чернеховской с соавт., (2006) [3]. Проводили оценку количества язв, общей площади язвенного поражения, рассчитывали количество и площадь язв на 1 см длины тонкой кишки, оценивали количество и площадь язв с гемосидерином, количество и площадь прободных язв. Сравнивали долю животных с признаками кровотечения, долю животных с наличием прободных язв, летальность животных в группах.

Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики с использованием программ StatPlus 2009 Professional. Вычисляли среднее арифметическое (M) и среднюю квадратическую ошибку (m), представляя данные в виде  $M \pm m$ . Для оценки значимости различий двух выборок применяли параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрические ( $\chi^2$ , Фишера) критерии. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Введение индометацина привело к выраженному язвообразованию в слизистой оболочке тонкой и толстой кишки. У всех животных контрольной группы регистрировались прободные язвы, признаки кровотечения из язв тонкой и толстой кишки. На фоне введения индометацина наблюдалась гибель 20 % животных.

В серии сравнения введение деанола ацеглумата в изученной дозе привело к сокращению количества язв в тонкой кишке на 85 % (с  $1,55 \pm 0,142$  до  $0,234 \pm 0,150$  язв/см,  $p < 0,05$ ). При этом площадь язвенного поражения тонкой кишки сократилась на 66 % (с  $1,788 \pm 0,208$  мм<sup>2</sup>/см до  $0,599 \pm 0,056$  мм<sup>2</sup>/см,  $p < 0,05$ ).

В серии с применением деанола ацеглумата не регистрировалось язв с гемосидерином ( $\chi^2 = 3,961$ ,  $p = 0,047$ , по критерию Фишера  $p = 0,022$ ). Доля животных с прободными язвами уменьшилась со 100% до 57 % ( $p > 0,05$ ). Количество прободных язв сократилось на 95 % (с  $25,75 \pm 2,48$  до  $1,286 \pm 0,567$ ,  $p < 0,001$ ) на 1 животное, а площадь – на 94 % (с  $54,11 \pm 5,18$  до  $3,31 \pm 1,21$  мм<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ). В толстой кишке введение деанола ацеглумата уменьшило количество язв на 54 % (с  $22,5 \pm 1,35$  до  $10,38 \pm 1,59$ ,  $p < 0,05$ ), а их площадь – на 69,4 % (с  $157,89 \pm 18,91$  до  $48,28 \pm 4,88$  мм<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ).

Этоксидол при внутрижелудочном введении в дозе 25 мг/кг также оказал выраженное энтеропротекторное действие. Препарат уменьшал количество язв в тонкой кишке на 80 % (до  $0,315 \pm 0,065$  язв/см,  $p < 0,001$ ). Площадь язвенного поражения тонкой кишки сокращалась на 73 % (до  $0,479 \pm 0,116$  мм<sup>2</sup>/см,  $p < 0,001$ ). У всех животных опытной группы предотвращалось развитие кровотечения ( $\chi^2 = 3,961$ ,  $p = 0,047$ , по критерию Фишера  $p = 0,022$ ).

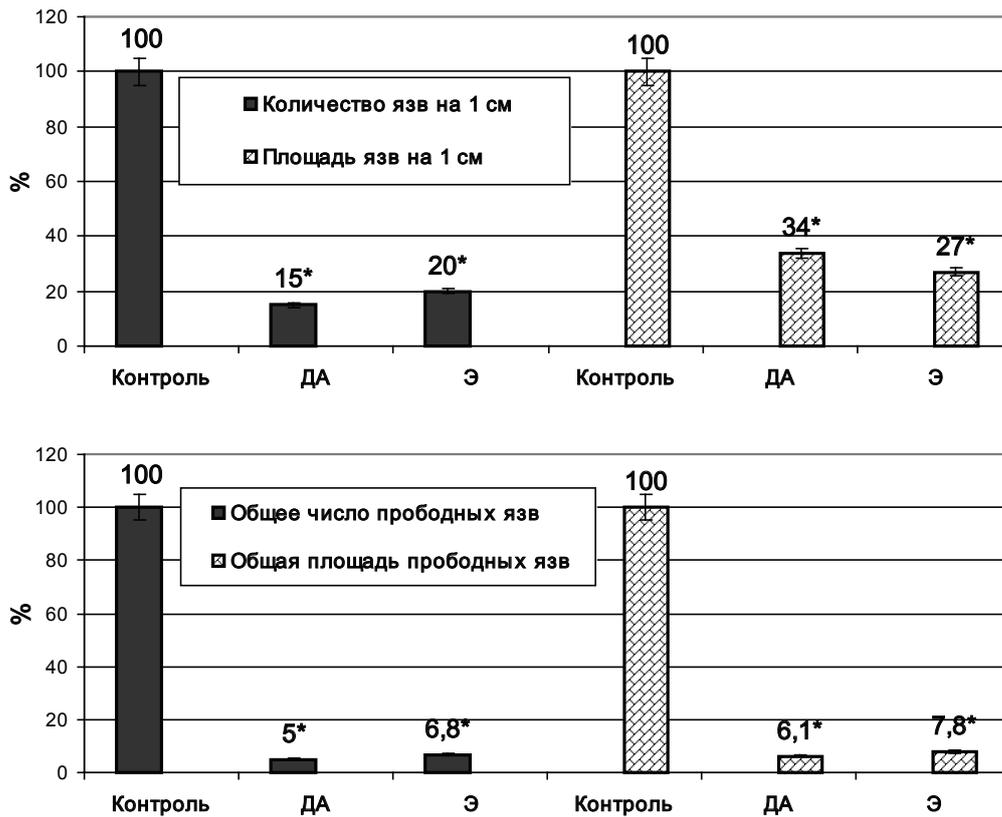


Рис. 1. Влияние деанола ацеглумата (250 мг/кг) и этоксида (25 мг/кг) при внутрижелудочном введении зондовым способом на процессы язвообразования в тонкой кишке, индуцированные введением индометацина 10 мг/кг (в % к данным контроля); \* – достоверность различия  $p < 0,05$  по отношению к данным контрольной группы

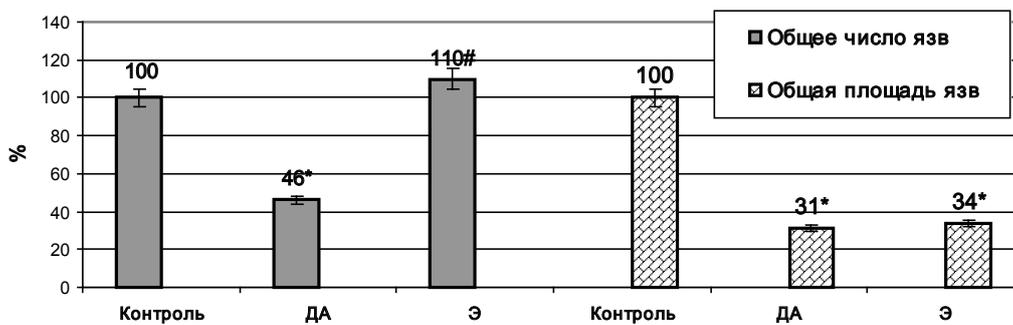


Рис. 2. Влияние деанола ацеглумата (250 мг/кг) и этоксида (25 мг/кг) при внутрижелудочном введении зондовым способом на процессы язвообразования в толстой кишке, индуцированные введением индометацина 10 мг/кг (в % к данным контроля); \* – достоверность различия  $p < 0,05$  по отношению к данным контрольной группы, # – к данным группы сравнения

Количество прободных язв уменьшилось на 93,2 % (до  $1,75 \pm 1,08$ ,  $p < 0,05$ ), площадь – на 92,2 % ( $p < 0,01$ ). Доля животных с прободными язвами уменьшилась до 50 % ( $\chi^2 = 0,246$ ,  $p = 0,620$ ). В толстой кишке введение этоксида не повлияло на количество

язв ( $24,75 \pm 5,93$ ,  $p > 0,05$ ), но площадь язвенного поражения уменьшилась на 66 % ( $54,04 \pm 11,38$  мм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ).

Во втором разделе экспериментов в контрольной группе на фоне введения диклофенака летальность животных составила 25 %.

Процессы язвообразования в кишечнике, признаки кровотечения и развитие прободных язв наблюдалось у всех животных контрольной серии. Количество язв составило на 1 см длины тонкой кишки –  $1,357 \pm 0,136$  язв/см. Площадь язвенного поражения достигла  $7,307 \pm 1,386$  мм<sup>2</sup>/см. Кол-во прободных язв составило  $8,25 \pm 0,881$  в среднем на 1 животное в группе, по площади –  $22,91 \pm 3,06$  мм<sup>2</sup>. Количество язв с гемосидерином составило  $40 \pm 6,84$ . Их площадь достигла 71 % от общей площади язвенного поражения ( $318,8 \pm 95,53$  мм<sup>2</sup>). В толстой кишке количество язв достигало  $29,25 \pm 2,23$  на 1 животное, площадь их составила  $320,19 \pm 26,69$  мм<sup>2</sup>. У 5 из 8 животных наблюдались признаки кровотечения из язв толстой кишки. В группе сравнения на фоне внутримышечного введения деанола ацеглумата количество язв в тонкой кишке уменьшалось на 48 %

(до  $0,704 \pm 0,086$  язв/см,  $p < 0,05$ ). Площадь язв в тонкой кишке также сокращалась на 83 % (до  $1,220 \pm 0,123$  мм<sup>2</sup>/см,  $p < 0,001$ ). У 3 животных из 12 наблюдалось образование прободных язв, однако их среднее количество уменьшилось на 97% ( $p < 0,001$ ), а площадь – на 96 % ( $p < 0,001$ ). У 10 из 12 животных в группе регистрировались признаки кровотечения. По сравнению с контрольной серией количество язв с гемосидерином в тонкой кишке уменьшилось на 73 % ( $p < 0,05$ ), а площадь – на 91 % ( $p < 0,001$ ). В толстой кишке количество язв на фоне предварительного введения деанола ацеглумата не снижалось, но площадь уменьшалась на 46 % (до  $171,56 \pm 8,59$  мм<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ). Количество язв с тромбом также сократилось на 32 % (с  $19,00 \pm 2,31$  до  $13,00 \pm 2,59$ ), а их площадь – на 68 % (с  $292,0 \pm 27,9$  мм<sup>2</sup> до  $93,63 \pm 19,96$  мм<sup>2</sup>).

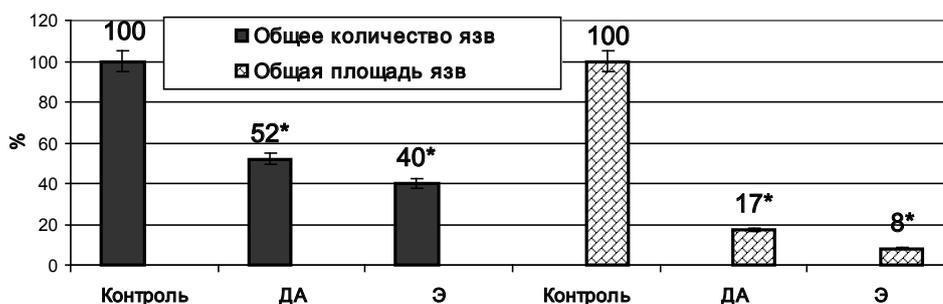


Рис. 3. Влияние деанола ацеглумата (250 мг/кг) и этоксида (25 мг/кг) при внутримышечном введении на процессы язвообразования в тонкой кишке, индуцированные введением диклофенака 50 мг/кг в/м (в % к данным контроля); ДА – деанола ацеглумат; Э – этоксидол;

\* – достоверность различия  $p < 0,05$  по отношению к данным контрольной группы

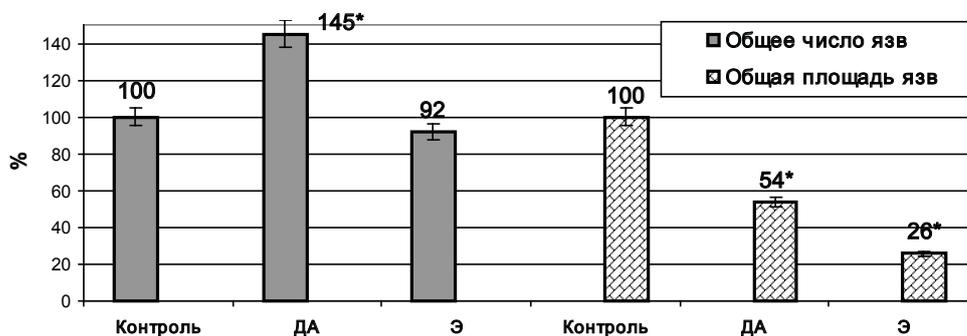


Рис. 4. Влияние деанола ацеглумата (250 мг/кг) и этоксида (25 мг/кг) при внутримышечном введении на процессы язвообразования в толстой кишке, индуцированные введением диклофенака 50 мг/кг в/м (в % к данным контроля); ДА – деанола ацеглумат; Э – этоксидол;

\* – достоверность различия  $p < 0,05$  по отношению к данным контрольной группы

В опытной группе на фоне предварительного внутримышечного введения этоксида в дозе 25мг/кг наблюдалось снижение общего количества язв в тонкой кишке на 60 % (до 0,537±0,125 язв/см,  $p < 0,05$ ) и площади язвенного поражения – на 92 % (до 0,577±0,142 мм<sup>2</sup>/см,  $p < 0,001$ ). В толстой кишке у животных опытной группы количество язв составило 92 % от показателя контроля, площадь язвенного поражения уменьшалась на 74 % ( $p < 0,001$ ). У всех животных полностью предотвращалось развитие кишечных кровотечений и прободных язв ( $r=6,129$ ,  $p=0,013$  по  $\chi^2$ , по критерию Фишера  $p=0,008$ ).

### Закключение

Таким образом, полученные результаты подтверждают достоверное энтеропротекторное действие деанола ацеглумата и этоксида в условиях введения нестероидных противовоспалительных препаратов. Причем, при внутрижелудочном введении на модели индометацинового повреждения желудочно-кишечного тракта у изученных препаратов наблюдается одинаковый противоязвенный эффект в тонкой кишке, но в толстой кишке деанола ацеглумат оказывает более выраженное противоязвенное действие. При профилактическом внутримышечном введении препаратов в изученных дозах во 2-й модели энтеропротекторный эффект этоксида более выражен, чем у деанола ацеглумата. Так, площадь язвенного поражения в тонкой кишке в группе животных, получавших этоксидол в/м, на 53% меньше. Кроме того, в отличие от серии с в/м введением деанола ацеглумата, полностью предотвращается развитие кровотечения и прободных язв.

### Список литературы

1. Зорькин М.В., Аткарская О.А. Перспективы профилактической энтеропротекции в условиях введения диклофенака в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. URL: <http://www.science-education.ru/117-13153> (дата обращения: 20.05.2014).
2. Патент РФ №2435575, 10.11.2011.
3. Чернеховская Н.Е. Эндоскопическая диагностика заболеваний пищевода, желудка и тонкой кишки. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 91с.
4. Adebayo D, Bjarnason I. Is non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) enteropathy clinically more important than NSAID gastropathy? // Postgrad Med J. – 2006. – №82. – P.186-191. [PMID: 16517800 DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586].
5. Davies N.M. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? // J Pharm Pharm Sci. – 1999. – №2. – P.5-14 [PMID: 10951657].
6. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? // Digestion. – 2006. – №73. – Suppl 1. – P. 136-150 [PMID: 16498262 DOI: 10.1159/000089789].

7. McCarthy D.M. GI bleeding: problems that persist. // Gastrointest Endosc. – 2009. – №70. – P.225-228 [PMID: 19631801 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.247].
8. Park S.C. Prevention and management of non-steroidal anti-inflammatory drugs-induced small intestinal injury // World J Gastroenterol. – 2011. – №17. – P.4647-4653 [PMID: 22180706 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4647].
9. Wallace J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy // World J Gastroenterol. – 2013. March 28. 19(12): 1861-1876. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v19/i12/1861.pdf>
10. Wallace J.L. NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies // Br J Pharmacol. – 2012. – №165. – P.67-74 [PMID: 21627632 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x].
11. Wallace J.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy: the second hundred years // Gastroenterology. – 1997. – №112. – P.1000-1016 [PMID: 9041264 DOI: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041264].
12. Wallace J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? // Physiol Rev. – 2008. – №88. – P.1547-1565 [PMID: 18923189 DOI: 10.1152/physrev.00004.2008].

### References

1. Zorkin M.V., Atkarskaja O.A. Journal of Computer-Sovremennueproblemunaookiobrazovaniya, 2014, no.3; available at: <http://www.science-education.ru/117-13153> (20.05.2014).
2. Patent RF №2435575, 10.11.2011.
3. Chernehovskaja N.E. Endoskopicheskayadiagnostikazabo-levaniypischevoda, zheludka i tonkoykishki [Endoscopic diagnostics of diseases of a gullet, stomach and small intestine]. Moscow, MEDpress-inform, 2006. 91p.
4. Adebayo D, Bjarnason I. Postgrad Med J. 2006. №82. P.186-191 [PMID: 16517800 DOI: 10.1136/pgmj.2005.039586]
5. Davies N.M. J Pharm Pharm Sci 1999. №2. P.5-14 [PMID: 10951657]
6. Lanas A, Scarpignato C. Microbial flora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? Digestion 2006. №73. Suppl 1. P. 136-150 [PMID: 16498262 DOI: 10.1159/000089789]
7. McCarthy D.M. Gastrointest Endosc 2009. №70. P.225-228 [PMID: 19631801 DOI: 10.1016/j.gie.2008.12.247]
8. Park S.C. World J Gastroenterol 2011. №17. P.4647-4653 [PMID: 22180706 DOI: 10.3748/wjg.v17.i42.4647]
9. Wallace J.L. World J Gastroenterol. 2013. March 28; 19(12): 1861-1876. <http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v19/i12/1861.pdf>
10. Wallace J.L. Br J Pharmacol 2012. №165. P.67-74 [PMID: 21627632 DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01509.x]
11. Wallace J.L. Gastroenterology 1997. №112. P.1000-1016 [PMID: 9041264 DOI: 10.1053/gast.1997.v112.pm9041264]
12. Wallace J.L. Physiol Rev 2008. №88. P.1547-1565 [PMID: 18923189 DOI: 10.1152/physrev.00004.2008]

### Рецензенты:

Инчина В.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск;

Лещанкина Н.Ю., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Медицинского института ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет имени Н.П.Огарева», г. Саранск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 616-004:612.014(048.8)

**СКЛЕРОЗ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА****Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С., Корсунова Е.Н., Скрипцова С.А.***ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России, Саратов, e-mail: astraveritas@yandex.ru*

Представлен подробный анализ интегрального подхода и изучения всех показателей клинко-биохимико-генетико-морфологического комплекса, что позволяет рассматривать склероз как результат деятельности комплекса функциональных систем организма, что способствует изменению подходов к диагностике (персонализированной, донозологической), выявлению наиболее тонких мест в патологических системах с возможностью целенаправленного лекарственного воздействия, нормализации соотношений синтеза и распада коллагена, что и определяет, в конечном счете, выраженность и степень проявлений склероза. В свете изучения данной проблемы выполнено исследование изменений обмена аргинина у больных ревматической болезнью сердца. Установлено отсутствие резких нарушений в связующем звене между функциональной коллагенообразующей системой и функциональной системой углеводного обмена у подобных пациентов.

**Ключевые слова:** Жесткость сосудистой стенки, клинко-биохимико-генетико-морфологический комплекс, склероз.

**SCLEROSIS AND FUNCTIONAL SYSTEMS OF ORGANISM.****Kac Ya.A., Parckhonuk E.V., Akimova N.S., Korsunova E.N., Scripcova S.A.***State budget educational institution of high professional education  
"Saratov State medical university named after V.I. Razumovsky" Ministry of health care of Russia,  
Saratov, e-mail: astraveritas@yandex.ru*

A detailed analysis of the integral approach and consideration of all the indicators of the clinical-biochemical-genetic and morphological complex was performed. This analysis allows considered to be regarded sclerosis as a result of activity of complex functional systems. It helps to change the approaches to diagnostics. Designed integral approach, which allows to understand the reason for the stages of the development and severity of changes vascular walls of the specific patient, in the form of a study of clinical-biochemical-genetically-morphological complex. It is shown that the integral approach and the analysis of clinical-biochemical-genetically-morphological complex allows to get a more complete as of the state of the collagenogenesis and the change of the collagen matrix, as well as the stiffness of vascular wall as a whole. In light of this problem, the investigation of changes in metabolism of arginin in patients with rheumatic heart diseases was performed. The relationships between functional collagenoplasty system and functional system of carbohydrates metabolism were not found.

**Keywords:** stiffness of the vascular wall, clinical-biochemical-genetically-morphological complex, sclerosis.

В последние годы все более утверждает- ся мнение, что между такими различными, на первый взгляд, заболеваниями, как ревматическая болезнь сердца (РБС), дисплазия соединительной ткани (ДСТ), артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз (АТ) и системные заболевания соединительной ткани имеется общность, выражающаяся в факте единообразной трансформации поврежденной тканей с формированием органосклерозов, фиброза или рубца [1,2,3,4]. Независимо от этиологии организм отвечает на повреждение органов и тканей участием, в том или ином виде, соединительной ткани, которая, с одной стороны, – «замещающая полочку», соединяет оставшиеся функциональные единицы органа, а, с другой, – в связи избыточным разрастанием зрелой соединительной ткани, замещением ей специализированных структур и склеротическим процессом, вызывает недостаточность функций органов. Последнее определяет стремление к наиболее ранней диагностике гипер или гипофункционирования систем, составляющих основу формирования склероза. Отсюда становится понятным, что для

осуществления ранней, по возможности, донозологической диагностики, необходимо акцентировать внимание на потенциальных возможностях, состоянии и готовности функциональных систем организма (ФСО), участвующих в формировании склероза. В связи с тем, что основным компонентом соединительной ткани, фиброза и склеротической ткани является коллаген, то естественно, что, прежде всего, необходимо исследование функциональных систем, ответственных за синтез и распад коллагена: структур и звеньев коллагенообразующей (ФСКО) и коллагенолизирующей (ФСКИ) систем. При этом не подлежит сомнению существование «блочной» системы, когда эти функциональные системы действуют не изолированно, а в определенных взаимосвязях и взаимозависимости от целого ряда других и, прежде всего, от функциональных систем кислородного (ФСКО), гемодинамического (ФСГО) и энергетического (ФСЭО) обеспечения. Причем следует иметь в виду возможную варибельность состава «блоков» в зависимости от тех или иных клинко-патогенетических ситуаций, с включением до-

полнительных систем регуляций. Именно поэтому для ранней диагностики необходим интегральный подход и целенаправленные исследования ФСО у конкретного пациента в период предболезни или в фазу преморбидного (инкубационного) периода, тем более, что такой подход полностью отвечает сегодняшним принципам развивающегося предиктивно-превентивно-персонализирующего направления медицины [5,6,7,8]. Значимость подобного подхода была нами показана при сравнительном изучении количества фенов неспецифической дисплазии соединительной ткани у больных разных нозологий (контрольная группа) и у больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани (ДЗСТ). Статистически значимое преобладание числа фенов у больных с ДЗСТ позволило сделать вывод, что наличие неспецифической дисплазии соединительной ткани (НДСТ) является фактором риска развития ДЗСТ, что должно учитываться при исследовании больного на этапе сбора информации из анамнеза жизни, периода предболезни [9]. Эффективность интегрального подхода может быть продемонстрирована на примерах изучения особенностей формирования органосклерозов при ревматической болезни сердца (РБС), развитии жесткости сосудистой стенки (ЖСС) при атеросклерозе (АТ), гипертонической болезни (ГБ), метаболическом синдроме (МС) и др. При этом за отправную точку в периодах предболезни или формирования склероза берется анализ состояния ФСКО. Причем следует признать, что фаза предболезни интересующих нас процессов формируется, как правило, в раннем детстве и связана либо с наследственно обусловленной несостоятельностью сосудистого русла или/и систем регуляции сосудистого тонуса, либо с генными мутациями, либо с нарушениями экспрессии или функционирования генов. Субстратную основу предболезни в этом случае составляют изменения структур сосудов, особенно капиллярно-соединительно-тканного звена или/и клеточно-биохимические комплексы соединительной ткани (СТ). Роль последних многообразна. Во-первых, их значимость состоит в том, что через них осуществляется контроль за состоянием активности коллагенообразующей системы и биосинтеза коллагенового белка – основного компонента СТ. Во-вторых, – внутриклеточные ферментные системы (киназы и фосфатазы) запускают транскрипционные факторы, гены, вызывая их экспрессию и активируя процессы ремоделирования (РМ) структур органов и, в частности, сосудистой стенки, обуславливая склеротические изменения с

формированием ЖСС. В ходе «переустройства существующей структуры», развивается тот или иной вид нарушений функций, со своими особенностями и закономерностями. При этом значимость нарушений структуры и функции компонентов СТ в процессах РМ трудно переоценить, если иметь в виду не только присутствие СТ в виде различных структурных элементов во всех тканях, поддержание регуляции иммунологических, трофических и механических свойств тканей, но и осуществление согласованных взаимодействий с другими тканями и функциональными системами, что во многом определяет особенности того или иного патологического процесса.

Нарастающий интерес к пониманию процессов, приводящих к ЖСС, отмечаемый в последнее десятилетие, позволил установить большое количество причинно-следственных связей, определяющих конечный результат. Изменение ЖСС сегодня рассматривается как важнейший фактор, участвующий в нарушениях функций органов при самых различных заболеваниях: гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), системной красной волчанки (СКВ), ревматоидном артрите (РА), системной склеродермии (ССД) и др. Доказано, что увеличение ЖСС является независимым предиктором нефатального инфаркта, фатального инсульта, смерти от любых причин у больных с АГ, сахарным диабетом II типа и др. [10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21].

Однако сегодня особое значение приобретает не столько факт наличия ЖСС, сколько причина и механизмы ее формирования [22]. Субстратной основой предболезни в этих случаях являются врожденные или приобретенные изменения различных структур соединительной ткани, типа коллагена, средних диаметров капилляров, разнообразия их форм, капиллярно-венозного шунтирования, утолщения тел эндотелиоцитов в ядерной зоне, в результате чего происходит сужение просвета сосуда и т.д. Оценка ЖСС, особенно путем определения скорости распространения пульсовой волны (СПВ) каротидно-фemorальным методом («золотой стандарт»), позволяет диагностировать поражение артерий на доклинической стадии, выявить группы людей с высоким сердечнососудистым риском. Методы определения локальной жесткости сосудов дают возможность прямого измерения ЖСС, но большинство из них ограничены в точности измерений, так как в них используется анализ видеоизображения. Недостатком определения любой СПВ являет-

ся то, что она зависит не только от ЖСС, обусловленной изменением ее структуры, но и от уровня среднего АД в артериальной системе во время определения СПВ (уровень растягивающего давления), так как упруго-эластические свойства артериальных стенок зависят от уровня АД в артериях. При низком уровне давления эластичность сосудистой стенки определяется только эластином, а при высоком АД и коллагеном [23,15,24]. Именно поэтому, наибольшее значение имеет не выявление ЖСС, а изучение причин и основных звеньев систем, участвующих в ее формировании. Предлагаемая нами методология [25,26,27] основана на применении интегрального подхода к изучению ЖСС и представлена в виде клинико-биохимико-генетически-морфологического комплекса – КБГМК, который дает возможность получить наиболее полный объем информации, позволяющий понять причину, этапы развития и степень выраженности изменения сосудистой стенки (СС) у конкретного больного [22,28]. Особое значение при этом отводится изучению состояния ФСКО, его биохимического и морфологического звеньев. Биохимическое звено ФСКО представлено субстратами, участвующими в биосинтезе орнитина и пролина (аргинин, аргиназа, орнитинкарбамойлтрансфераза и др. составляющие орнитинциструлинового цикла – ОЦЦ), а морфологическое – субклеточными структурами, непосредственно участвующими в биосинтезе коллагенового белка (полисомы, цитоплазматический ретикулум) [29]. Генетическое звено КБГМК содержит группу генов, ответственных, как за синтез пролина, так и за биосинтез коллагена [30]. В настоящее время известно более 20 генов, участвующих в формировании и кодировании различных цепей коллагена. Установлено, что эти гены содержат кодирующие последовательности (экзоны), разделенные большими некодирующими последовательностями (интронами). ДНК считывается с образованием мРНК-предшественницы, которая переводится в функциональную мРНК путем расщепления и сращивания, что сопровождается удалением части мРНК, закодированной интронами. Обработанная мРНК покидает ядро и транспортируется к полирибосомам в эндоплазматическом ретикулуме, где образуются полипептидные цепи [31]. Однако следует помнить, что по пути от ДНК к матричной РНК часть генных продуктов (РНК) может подвергаться альтернативному сплайсингу, в результате чего может синтезироваться белок с измененной структурой. Кроме того, в последние годы открыт новый класс

рибонуклеиновых кислот – микроРНК или малые РНК, которые могут связываться с матричной РНК и блокировать синтез с них белков, в том числе, видимо, и коллагеновых. Однако данных, подтверждающих наше предположение, в доступной литературе нам не встретилось. Морфологический компонент КБГМК представлен клеточным звеном, участвующим в биосинтезе коллагена и, прежде всего, – фибробластами, на плацдарме полисом которых осуществляется утилизация пролина и др. аминокислот, участвующих в синтезе молекулы коллагена. Нами была разработана методика оценки функциональной активности фибробластов с морфометрическим анализом удельных площадей ультраструктур, ответственных за биосинтез коллагена [29]. Представление о состоянии морфологической части клеточно-биохимического комплекса ФСКО может быть получено при изучении характера коллагенового белка и клеточных структур, с которыми связан биосинтез коллагена. Доказано, что «гидроксирование коллагена является важным фактором выведения его из клетки», так как при ингибировании процесса протоколлаген (или «атипичный коллаген») накапливается в цитоплазме, нарушается самосборка микрофибрилл и последующие этапы фибрилlogenеза. Отсюда ясно, что необходим анализ состояния ультраструктур клеток (фибробластов), ответственных за биосинтез (полисомальный аппарат фибробластов), и выведение коллагенового белка (аппарат Гольдджа и цитоплазматический ретикулум). После созревания проколлагена, которое происходит в межклеточном пространстве, сопровождается отщеплением N и C-концевых пропептидов проколлагена I типа (NC – КПП-I), после чего проколлаген поступает в кровяное русло. Считается, что количество молекул NC-КПП-I соответствует (равно) количеству синтезированного коллагена. Несмотря на определенную спорность этого положения, (учитывая стадии формирования белковой молекулы), количество NC-КПП-I признано маркером активности синтеза коллагена I типа, наиболее значимого при изучении состояния СТ. Доказано, что из 3-х основных типов коллагена (всего более 20) более 90 % составляет именно I тип, представленный в сосудах, сердце, коже, костях, связках и др. [32]. Проведенное нами изучение состояния коллагенообразующей системы [29] свидетельствует, что одним из важнейших методов морфологического исследования является электронная микроскопия клеток, ответственных за биосинтез коллагена и, прежде всего, фибробластов. Однако их изучение должно носить

не только описательный характер, а обязательно – морфометрический, с подсчетом удельных площадей полисом, цистерн цитоплазматического ретикулула, ядерно-цитоплазматического соотношения и т.д. Кроме того, необходимо получить представление о характере энергетического потенциала клеток по степени окраски митохондрий («светлые и темные») и определению соотношения удельной площади митохондрий к удельной площади крист. Данные о состоянии матрикса могут быть получены при гистохимических исследованиях, обращая внимание не только на соотношение типов коллагена, но и на общее содержание мукополисахаридов, особенно количество хондроитин-сульфата "В", который оказывает «ориентирующее и стабилизирующее влияние» при формировании соединительнотканного матрикса, и при «развитии рубцовой ткани». В морфологической части клеточно-биохимического комплекса следует предусмотреть изучение, кроме коллагеновых, и других волоконных структур: ретикулярных и эластиновых. Эластиновые волокна – это элементы соединительной ткани, основу которых составляет эластин, состоящий из мономеров тропоэластина, в состав которого входит более 850 аминокислот. Заслуживает особого внимания тот факт, что аминокислоты преимущественно представлены, как и в коллагеновом белке – пролином, кроме которого имеются в значительном количестве глицин, валин и аланин [32, 33]. Демпфирующий эффект сосудистой стенки во многом связан с состоянием эластинового каркаса, разрушение которого приводит к «повреждению сосудов с последующим формированием аневризм при васкулитах». Критерием деградации эластина служит нарастание концентрации в моче десмозина, участвующего вместе с изодесмозином в формировании эластиновых (тропоэластиновых) волокон. Предлагаемые в настоящее время доступные методики исследования эластиновых волокон позволяют получить лишь косвенные представления об их структуре. Эластин метаболически и функционально достаточно инертный субстрат, что, в частности, возможно, связано с наличием в эластиновых волокнах все того же коллагена, что лишний раз подтверждает значимость изучения состояния функциональной системы коллагенообразования. В то же время представляется, что в соответствии с нашей концепцией, наряду с ведущей значимостью функциональной системы коллагенообразования (ФСКО), в организации склеротических изменений органов и тканей принимают участие определенные функциональные ком-

плексы (блоки) с четкой регуляцией подключения в нужный момент необходимой функциональной системы или функциональных групп местного или/и центрального подчинения. Например, известно, что развитие эксцентрического ремоделирования сосудов при ГБ сопровождается определенной структурной перестройкой, характеризующейся дегенеративными изменениями медиа с повышением в ней уровня коллагена, фиброэластическим утолщением интимы, фрагментацией эластической мембраны с вторичным фиброзом и изменениями экстрацеллюлярного матрикса, составной частью которого также является коллаген. Структурные изменения при этом связаны с участием целого ряда ФСО, воздействием биологически активных веществ: катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина-1, сосудисто-эндотелиального фактора роста,  $\beta$ 1-трансформирующего фактора и некоторые других. Катехоламины, обладая трофической функцией, стимулируют гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов. Трофический эффект катехоламинов реализуется через увеличение секреции тромбоцитарного ростового и  $\beta$ 1-трансформирующего факторов, паракриновым регулятором которых является ангиотензин II. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина положительно влияют на эластичные свойства артерий за счет блокады негативных эффектов ангиотензина II. Блокаторы рецепторов ангиотензина (кандесартан) способны уменьшать уровень пропептида проколлагена III типа и повышать уровень стромелизина-1 в сыворотке крови, а, действуя на внеклеточный матрикс, могут «предупреждать развитие цереброваскулярных заболеваний у пациентов с выраженной АГ». В то же время антагонисты альдостерона предупреждают накопление коллагена при отсутствии АГ, а терапия блокаторами рецепторов ангиотензина улучшает артериальную растяжимость, уменьшает вазопрессорные реакции [34]. Эти данные лишний раз подчеркивают сложность взаимосвязей и взаимодействий различных ФСО с ФСКО. В настоящее время в клинике все чаще фиксируются коморбидные состояния, при которых в основе поражения сосудов лежит резистентность к инсулину, которая является основным патогенетическим звеном, приводя к гиперинсулинемии и гипергликемии. Гиперинсулинемия в свою очередь ведет к возбуждению симпатической нервной системы, повышению реабсорбции натрия, гипертрофии гладкомышечных волокон и накоплению коллагена в сосудистой стенке, что обуславливает ее

ригидность. Кроме того, гипергликемия и гиперинсулинемия в комплексе увеличивают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и экспрессии рецептора ангиотензина I в сосудистой ткани, что приводит к гипертрофии сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) и фиброзным изменениям. Длительно существующая гипергликемия вызывает изменения типа и структуры коллагена и/или эластина в сосудистой стенке. В результате действия глюкозы и ее метаболитов формируются поперечные «сшивки» между волокнами коллагена и эластина, необратимые связи в молекулах коллагена и накапливаются устойчивые к гидролизу молекулы [35, 36, 37]. Наряду с вышеизложенным, происходит повреждение клеток эндотелия, подавление генерации оксида азота и повышение продукции активного кислорода и его соединений, таких как пероксинитрит. При этом активируются процессы воспаления и перекисного окисления, определяется повышенное содержание факторов роста, цитокинов и молекул, повышающих адгезию в сосудах. Эти медиаторы в свою очередь могут увеличивать ригидность сосудов, тонус ГМК, ухудшать заживление сосудистых повреждений и ангиогенез, стимулировать развитие склеротических изменений. Интегральный подход и суммарный анализ всех показателей клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса (КБГМК) позволяет получить более полное представление как о состоянии коллагенообразования и изменения коллагенового матрикса при различных патологических состояниях (включая ЖСС), так и о процессах склерозирования в целом. Посредниками и связующими звеньями межсистемных взаимосвязей часто выступают сложные сигнальные системы, нейрогуморальные механизмы, а в некоторых случаях достаточно простые, но поливалентные (многофункциональные) органические соединения или даже отдельные химические элементы: магний, железо, аргинин и аргиназа, NO, NO-синтаза, гамма-семиальдегид глутамат, орнитин, пролин, и др. Относительно последнего следует заметить, что пролин является одним из важнейших субстратов, необходимых для биосинтеза коллагена, так как на его долю приходится 30 % аминокислот в коллагеновой молекуле. Кроме того, его окисленная форма – оксипролин отражает степень распада коллагена. В предыдущих работах нам уже приходилось останавливаться на методологии изучения ФКОС [38]. Однако с сегодняшних позиций целый ряд положений может быть уточнен и дополнен. В частности, это касается межсистемных взаимосвя-

зей и взаимодействий, участия многих ФСО: функциональной системы коллагенолизиса (ФСКЛ), функциональной системы углеводного (ФСУО), жирового (ФСЖО) и энергетического обменов [35,38,39,40,41, 42]. В этом отношении весьма показательными могут быть результаты изучения значимости аргинина как связующего звена между ФСКО и ФСУО. Следует учитывать, что продукты гликирования и гликотоксинов не только непосредственно влияют на обмен коллагена, волокнообразование и жесткость сосудистой стенки (ЖСС), но и на межклеточный матрикс с нарушением синтеза NO, единственным донатором которого является L-аргинин. Кроме того, L-аргинин участвует в реакциях орнитинцитруллинового цикла (ОЦЦ), в процессе которого через орнитин образуется пролин – основная аминокислота коллагена. Показатели состояния обмена аргинина и активности аргиназы, ключевого фермента орнитинцитруллинового цикла (ОЦЦ), важны, как с позиции возможного фибротического действия аргинина и уменьшения генерация NO, который считается ингибитором синтеза коллагена, так и их участия в обмене орнитина и особенно пролина, 80 % которой идет на синтез коллагенового белка. Изучение характера изменений обмена аргинина у больных РБС [29,38] позволяет сделать заключение об отсутствии резких нарушений в связующем звене между функциональной коллагенообразующей системой (ФСКО) и функциональной системой углеводного обмена. Такой вывод был нами сделан после получения результатов обследования 75 больных РБС (37 мужчин и 38 женщин) с разной степенью недостаточности кровообращения (Н<sub>I</sub> и Н<sub>II</sub>). По оригинальной методике [29] изучено состояние коллагенообразующей системы. Определялись субстраты орнитинцитруллинового цикла (ОЦЦ) в крови и уровень их экскреции с мочой. Акцент сделан на изучении концентрации пролина, орнитина и орнитинкарбмоилтрансферазы («вход в ОЦЦ»), аргинина, аргиназы и мочевины («выход» из ОЦЦ). Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей. Полученные данные были обработаны методами статистического анализа, входящими в пакет Statistica 7.0. Сравнение данных о концентрации аргинина в крови и моче у больных РБС вне зависимости от пола и недостаточности кровообращения (аргинин крови 6,2±0,81; мочи 0,79±0,18) позволяет сделать заключение об отсутствии резких нарушений в обмене аргинина. В то же время у женщин с Н<sub>II</sub> статистически достоверное снижение мочевого экскреции аргинина при одновременной

тенденции к снижению его уровня в крови может свидетельствовать об усиленной утилизации. Кроме того, более низкое содержание аргинина в моче у женщин ( $0,60 \pm 0,20$ ) по сравнению с мужчинами ( $1,10 \pm 0,40$ ) при практически одинаковой концентрации его в крови также дает возможность предполагать более выраженную у них утилизацию аргинина. Активность аргиназы у больных РБС ниже, чем у здоровых ( $649 \pm 49$ ;  $1153 \pm 203$ , соответственно) при  $p < 0,05$ , причем это снижение не зависит от пола. Являясь ключевым ферментом ОЦЦ, аргиназа свидетельствует об активности реакций на «выходе» из цикла, если при этом имеется увеличение количества содержания орнитина как в крови, так и в моче, то можно предполагать, что имеется несоответствие темпа его продукции с уровнем утилизации, что при наличии увеличения содержания в крови и моче пролина свидетельствует о его биосинтезе помимо ОЦЦ, через  $\gamma$ -семиальдегидглутамат. Увеличение количества пролина в крови и моче могут быть обусловлены отсутствием его утилизации на биосинтез коллагена в фибробластах, что сделало необходимым исследовать их коллагеносинтезирующую функцию, которая оказалась значительно выше, чем в контроле, что создает благоприятные предпосылки для активации биосинтеза коллагена и склерозирования [29]. Интегральный подход и суммарный анализ всех показателей клинико-биохимико-генетико-морфологического комплекса позволяет рассматривать склероз как результат деятельности комплекса функциональных систем организма, что способствует изменению подходов к диагностике (персонифицированной, донозологической), выявлению наиболее тонких мест в патологических системах с возможностью целенаправленного лекарственного воздействия, нормализации соотношений синтеза и распада коллагена, что и определяет, в конечном счете, выраженность и степень проявлений склероза.

#### Список литературы

1. Кац Я.А. Артериальная гипертония, дисплазия соединительной ткани, атеросклероз, системные заболевания соединительной ткани и единый биохимико-морфологический субстрат болезней: материалы 9-го Всероссийского научно-образовательного форума «Кардиология 2007». – Москва, 2007. – С. 124-125.
2. Кац Я.А. Дисплазия соединительной ткани – предболезнь некоторых ревматических заболеваний. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2007. – С. 365.
3. Кац Я.А., Скрипцова А.Я. Дисплазия соединительной ткани и коморбидные состояния: мат. VI конгресса терапевтов России. – Москва, 2011. – С. 103.
4. Кац Я.А., Скрипцова С.А. Новый подход к фармакотерапии хронических воспалительных заболеваний сосудов с позиции изменений соединительнотканного континуума. XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – Москва, 2013.
5. Кац Я.А. Интегрализм как методическая основа современной медицины и менеджмента: сб. стат. Всерос. научно-практ. конф. «Интегративные исследования в медицине». – Саратов, 2009. – С.112-114.
6. Auffray C., Charron D., Hood L. Predictiv, preventive, personalized and participatory medicine: back and the future // *Genom Med.* – 2010. 26; 2(8): 57.
7. Beaudet A. Making genomic medicine a reality // *Am. J. Hum. Genet.* – 1999. – V. 64. – P. 1-13.
8. Кац Я.А., Пархонюк Е.В. Периоды и фазы болезни в свете предиктивно-превентивной медицины. Значение и принципы интегративной диагностики // *Клин. мед.* – 2013; 6: 75-77.
9. Кац Я.А. Дисплазия соединительной ткани – предболезнь некоторых ревматических заболеваний. XIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – 2007. – С.365.
10. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзоров В.А. Оценка артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Пульмонология.* – 2008, 1: 45-50.
11. Дмитриев В.А., Ощепкова Е.В., Титов В.Н. и соав. Неспецифическое воспаление и структурные изменения артерий у мужчин с гипертонической болезнью среднего и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений // *Тер. арх.* – 2012. 9: 53-57.
12. Зеленева Н.В., Глазун Л.О., Оттева Э.Н., Попова Т.В. Эндотелиальная дисфункция у больных системной красной волчанкой и взаимосвязь с почечным кровотоком // *Дальневосточный мед. журнал.* – 2009, 3: 6-9.
13. Кароли Н.А., Ребров А.П. Жесткость артерий у больных системной склеродермией // *Тер. архив.* – 2011, 5: 38-41.
14. Кароли Н.А., Долишняя Г.Р., Ребров А.П. Артериальная ригидность у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Клин. мед.* – 2012, 9: 39-42.
15. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // *Сердце.* – 2006, 5(2): 65-69.
16. Ребров А.П., Никитина Н. М. и соавт. Жесткость сосудов в зависимости от факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // *Тер. арх.* – 2009, 3: 54 – 55.
17. Шилкина Н.П., Савина Ж.Е., Юнонин И.Е. и соав. Параметры жесткости сосудистой стенки у пациентов с системной красной волчанкой и гипертонической болезнью // *Клин. фармакол. и терапия.* – 2012; 21 (3): 54-57.
18. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. Et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur Heart J.* – 2006, 27: 2588 – 2605.
19. Yildiz M. et al. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders // *Cardiovascular Med. J.* – 2010, 4: 83-88.
20. Soltesz P., Der H., Kerekes G. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment // *Autoimmun Rev.* – 2011, 10 (7): 416-425.
21. Илюхин О.В., Атаманчук Н.М., Шульгина О.А. и др. Эластичность артерий у больных с артериальной гипертонией в сочетании с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом // *ЮжноРоссийский Медицинский журнал.* – 2004; 2: 29-33.
22. Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – №11. – С. 189-195.
23. Милягин В.А., Милягина И.В., Грекова М.В. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости

распространения пульсовой волны // Функциональная диагностика. – 2004; 1: 33-39

24. Shirai K., Utino J., Otsuka K., et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI) // *J Atheroscler Thromb* – 2006;13:101-107.

25. Кац Я.А. Интегрализм как методологическая основа изучения патологии внутренних органов. // Аллергия, иммунитет и патология внутренних органов: сб. науч. тр. – Рязань, 1995. – С. 58.

26. Кац Я.А. Интегрализм как методологическая основа современной медицины и менеджмента // Интегративные исследования в медицине: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Саратов, 2009. – С. 112-114.

27. Кац Я.А. Диагностика: основы теории и практики: Монография. – Саратов. 2012. – 358 С.

28. Кац Я.А. Концептуально-методологическая модель изучения системности дисплазии соединительной ткани. В кн.: Современные аспекты диагностики, лечения и профилактики в кардиологии: сб. научных трудов. – Саратов, 2005. – С. 65-67.

29. Кац Я.А. Состояние коллагенообразующей системы у больных ревматизмом до и после введения гидрокортизона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 1974. – С. 12.

30. Фомина С.А. Влияние уровня экспрессии генов пути биосинтеза L-пролина и генов центрального путей метаболизма на продукцию L-пролина клетками *Escherichia coli*. Автореф. ... канд. мед. наук. – Москва, 2005. – 102 с.

31. Стерин Дж. Вест Секреты ревматологии. – М.: Бинном, 1999. – С. 758.

32. Хахим А., Клуни Г., Хак И. Справочник по ревматологии. ГЭОТАР – Медиа. – 2010. – С. 560.

33. Adams E., and Frank L. Metabolism of proline and the hydroxyprolines. *Annu. Rev. Biochem.* – 1980; 49:1005-1061.

34. Ganne S., Winer N. Эластичность сосудов при кардиометаболическом синдроме State University of New York Health Science Center. *ale J Cardiometab. Syndr.* – 2008, 3: 35-39.

35. Титов В.Н., Хохлова Н.В., Ширяева Ю.К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования протеинов: роль в патогенезе // *Клин. мед.* – 2013; 3:15-24.

36. Wagenseil J.C., Mecham R.P. Elastin in large artery stiffness and hypertension // *J. Cardiovasc Transl Res.* – 2012; 5 (3): 264-273.

37. Hartog H.W., Voors A.A., bakker s.j. et al. Advancend glycation endproducts (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J. Heart Fail.* – 2007; 9 (12): 1146-1155.

38. Кац Я.А. Эволюция ревматизма. – Саратов: изд-во Саратовского медицинского университета, 2002. – 243 с.

39. Lin L., Lakatta E.G. RAGE signaling in inflammation and arterial aging. *Front. Biosci.* – 2009;14: 1403-1413.

40. Uribarri J., Cai W., Peppas M. et al. Circulating glyco-toxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to in flammatory response, oxidative stress? And aging. *J.Gerontol. A: Biol.Sci. Med. Sci.* - 2007; 62: 427-433.

41. Dulce R.A., Schulman I.H., Hare J.M. S-glutathionylation: a redox-sensitive switch participating in nitroso-redox balance. *Circ Res.* – 2011; 108 (5): 531-533.

42. Durante W. Role of arginase in vessel wall remodeling. *Fronires Immunol.* – 2013; 4: 111.

## References

1. Кац Я.А. Arterial hypertension, connective tissue dysplasia, atherosclerosis, six-dark diseases of connective tissue and the common biochimica-morphological sub-strata of diseases. *Materialy 9-go Vserossijskogo nauchno-obrazovatel'nogo foruma «Kardiologija 2007»*. Moskva. 2007. (Materials of the 9th all-Russia scientific-educational forum «Cardiology – 2007». Moscow. 2007. s. 124-125.

2. Кац Я.А. Connective tissue dysplasia – predpoleisie some rheumatic for-illnesses. XIV Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». Moskva. 2007. (XIV Russian national Congress «Man and medicine». Moscow. 2007) s. 365.

3. Кац Я.А., Skripцова А.Я. Connective tissue dysplasia and comorbid conditions. mat. VI kongressa terapevtov Rossii. Moskva.2011. (VI Congress of physicians of Russia. Moskva) S. 103.

4. Кац Я.А., Skripцова S.A. New approach to pharmacotherapy of chronic inflammatory diseases of vessels from the perspective changes of connective tissue continuum. XVI Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo». Moskva. 2013g. (XVI Russian national Congress «Man and medicine». Moscow. 2013).

5. Кац Я.А. Integralism as methodological basis of modern medicine and management. Sb.stat. Vseros. Nauchno-prakt. konf. «Integrativnye issledovaniya v medicine». Saratov. 2009. S.112-114.

6. Auffray C., Charron D., Hood L. Predictiv, preventive, personalized and participatory medi-cine: back and the future. *Genom Med.* 2010. 2; 2(8): 57.

7. Beaudet A. Making genomic medicine a reality // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. V. 64. P. 1–13.

8. Кац Я.А., Parhonjuk E.V. Periody i fazy bolezni v svete prediktivno-preventivnoj mediciny. Znachenie i principy integrativnoj diagnostiki. *Klin. med.* 2013; 6: 75-77.

9. Кац Я.А. Displazija soedinitel'noj tkani – predbolezny' nekotoryh revmaticeskikh zabo-levanij. XIV Rossijskij nacional'nyj kongress «Chelovek i lekarstvo» 2007. s. – 365.

10. Gel'cer B.I., Brodskaja T.A., Nevzorov V.A. Ocenka arterial'noj rigidnosti u bol'nyh hronicheskoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih. *Pul'monologija* 2008, 1: 45-50.

11. Dmitriev V.A., Oshhepkova E.V., Titov V.N. i soav. Nespecificeskoe vospalenie i struk-turnye izmeneniya arterij u muzhchin s gipertonicheskoj bolezni'ju srednego i vysokogo riska razvitiya serdechno-sosudistyh oslozhenij. *Ter. arh* 2012, 9: 53-57.

12. Zeleneva N.V., Glazun L.O., Otteva Je.N., Popova T.V. Jendotelial'naja disfunkcija u bol'nyh sistemnoj krasnoj volchankoj i vzaimosvjaz' s poचेchnym krovotokom. Dal'nevostochnyj med. zhurnal, 2009, 3: 6-9.

13. Karoli N.A., Rebrov A.P. Zhestkost' arterij u bol'nyh sistemnoj sklerodermiej. *Ter. arhiv* 2011, 5: 38-41.

14. Karoli N.A., Dolishnjaja G.R., Rebrov A.P. Arterial'naja rigidnost' u bol'nyh hroniche-skoj obstruktivnoj bolezni'ju legkih. *Klin. med.* 2012, 9: 39-42.

15. Orlova Ja.A., Ageev F.T. Zhestkost' arterij kak integral'nyj pokazatel' serdechno-sosudistogo riska fiziologija, metody ocenki i medikamentoznoj korrekcii. *Serdce* 2006, 5(2): 65-69.

16. Rebrov A.P., Nikitina N. M. i soav. Zhestkost' osudov v zavisimosti ot faktorov ris-ka razvitiya serdechnososudistyh zabolevanij. *Ter. arh.* 2009, 3: 54 – 55.

17. Shilkina N.P., Savina Zh.E., Junonin I.E. i soav. Parametry zhestkosti osudistoj stenki u pacientov s sistemnoj krasnoj volchankoj i gipertonicheskoj bolezni'ju. *Klin. farmakol. i terapija* 2012; 21 (3): 54-57.

18. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. Et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.*, 2006, 27: 2588 – 2605.

19. Yildiz M. et al. Arterial distensibility in chronic inflammatory rheumatic disorders. *Cardiovas-cular Med. J.*, 2010, 4: 83-88.

20. Soltesz P., Der H., Kerekes G. Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: considerations of prevention and treatment. *Autoimmun Rev.*, 2011, 10 (7): 416-425.

21. Iljuhin O. V., Atamanchuk H. M., Shul'gina O. A. i dr. Jelastichnost' arterij u bol'nyh s arterial'noj gipertoniej v sochetanii s ishemicheskoj bolezni'ju serdca i metabolicheskim sindromom. *JuzhnoRossijskij Medicinskij Zhurnal* 2004; 2: 29-33.

22. Kac Ja.A., Parhonjuk E.V., Akimova N.S. Zhestkost' sosudistoj stenki s pozicij povrezh-denija soedinitel'noj tkani pri serdechno-sosudistyh zabolevanijah./ Fundamental'nye issledovanija». – №11 – Penza, 2013. S. 189-195.
23. Miljagin V.A., Miljagina I.V., Grekova M.V. i dr. Novyj avtomatizirovannyj metod op-redelenija skorosti rasprostraneniya pul'sovoj volny. Funkcional'naja diagnostika. 2004; 1: 33-39
24. Shirai K., Utino J., Otsuka K., et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter: cardio-ankle vascular index (CAVI) J Atheroscler Thromb, 2006;13:101-107.
25. Kac Ja.A. Integratizm kak metodologicheskaja osnova izuchenija patologii vnutrennih or-ganov. //Allergija, immunitet i patologija vnutrennih organov: Sb. nauch. tr. – Rjazan', 1995. – S. 58.
26. Kac Ja.A. Integratizm kak metodologicheskaja osnova sovremennoj mediciny i mendzh-menta // Integrativnye issledovanija v medicine: Materialy Vseros. nauch.- prakt. konf. – Saratov, 2009. – S. 112-114.
27. Kac Ja.A. Diagnostika: osnovy teorii i praktiki: Monografija. – Saratov. 2012. 358 S.
28. Kac Ja.A. Konceptual'no-metodologicheskaja model' izuchenija sistemnosti displazii so-edinitel'noj tkani. V kn.: Sovremennye aspekty diagnostiki, lechenija i profilaktiki v kardiologii. Sb. nauchnyh trudov. Saratov, 2005, s. 65-67.
29. Kac Ja.A. Sostojanie kollagenoobrazujushhej sistemy u bol'nyh revmatizmom do i posle vvedeniya gidrokortizona: Avto-ref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 1974. – 12.
30. Fomina S.A. Vlijanie urovnja jekspressii genov puti biosinteza L-prolina i genov cen-tral'nyj putej metabolizma na produkciju L-prolina kletkami Escherichia coli. Avto-ref. ...kand. med. nauk. Moskva. 2005. – 102 s.
31. Sterin Dzh. Vest Sekrety revmatologii. Binom, M. 1999. S. 758.
32. Hakim A., Kluni G., Hak I. Spravochnik po revmatologii. GJeOTAR –Media. 2010. S. 560.
33. Adams, E., and L. Frank. Metabolism of proline and the hydroxyprolines. Annu. Rev. Biochem. 1980; 49:1005-1061.
34. Ganne S., Winer N. Jelastichnost' sosudov pri kardio-metabolicheskom sindrome State University of New York Health Science Center.ale J Cardiometab. Syndr. 2008, 3: 35-39.
35. V.N. Titov, N.V. Hohlova, Ju.K. Shirjaeva Gljukoza, glikotoksiny i produkty glikirova-nija proteinov: rol' v patogeneze.Klin. med. 2013; 3:15-24.
36. Wagenseil J.C., Mecham R.P. Elastin in large artery stiffness and hypertension. J. Cardiovasc Transl Res 2012; 5 (3): 264-273.
37. Hartog H.W., Voors A.A., bakker s.j. et al. Advancend glycation endproducts (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. Eur J. Neart Fail 2007; 9 (12): 1146-1155.
38. Kac Ja.A. Jevoljucija revmatizma. Saratov: izd-vo Saratovskogo medicinskogo universi-teta, 2002. – 243 s.
39. Lin L., Lakatta E.G. RAGE signaling in inflomation and arterial aging. Front. Biosci.2009;14: 1403-1413.
40. Uribarri J., Cai W., Peppia M. et al. Circulating glyco-toxins and dietary advanced glycation endproducts: two links to in flammatory response, oxidative stress? And aging. J.Gerontol. A: Biol.Sci. Med. Sci. 2007; 62: 427-433.
41. Dulce R.A., Schulman I.H., Hare J.M. S-glutathionylation: a redox-sensitive svitch participating in nitroso-redox balance. Circ Res 2011; 108 (5): 531-533.
42. Durante W. Role of arginase in vessel wall remodeling. Fronires Immunol 2013; 4: 111.

**Рецензенты:**

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Терапия» Медицинского факультета Пензенского Государственного университета, г. Пенза;

Клочков В.А., д.м.н., заведующий лабораторией Артериальной гипертонии ФГУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.

УДК 616.831-005.4

## ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН НА ЧАСТОТАХ ОКСИДА АЗОТА НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ В СОСУДАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

<sup>1</sup>Киричук В.Ф., <sup>2</sup>Иванов А.Н., <sup>1</sup>Сахань М.А.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»  
Минздрава России, Саратов, e-mail: Sakhan353594@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»  
Минздрава России, Саратов, e-mail: lex558452@rambler.ru

В статье приводятся экспериментальные данные о влиянии электромагнитных волн на частотах оксида азота (150,176...150,664ГГц) на активность эндотелия церебральных сосудов и перфузию тканей головного мозга крыс при ишемии, а также в постишемический период. С помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии оценивались активные и пассивные механизмы модуляции мозгового кровотока животных, а также показатель средней перфузии до ишемического воздействия, во время ишемии и на 120 минут реперфузии. Установлено, что предшествующее ишемии воздействие волн указанной частоты способствует нормализации перфузии микроциркуляторного русла коры головного мозга и механизмов ее модуляции у крыс-самцов в постишемическом периоде. Полученные данные экспериментально обосновывают возможность применения низкоинтенсивного электромагнитного излучения (ЭМИ) на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения (МСИП) оксида азота (150,176...150,664ГГц) для профилактики нарушений перфузии при острой ишемии.

**Ключевые слова:** эндотелий, микроциркуляция, оксид азота, электромагнитные волны, ишемия.

## INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC WAVES AT FREQUENCIES OF NITRIC OXIDE ON MICROCIRCULATION IN THE VESSELS OF THE BRAIN UNDER CONDITIONS OF ACUTE ISCHEMIA EXPERIMENTAL

<sup>1</sup>Kirichuk V.F., <sup>2</sup>Ivanov A.N., <sup>1</sup>Sakhan M.A.

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: Sakhan353594@yandex.ru;

<sup>2</sup>Saratov Scientific-Research Institute of traumatology and orthopedics, Saratov,  
e-mail: lex558452@rambler.ru

The article contains the experimental data about the influence of electromagnetic waves at frequencies of nitric oxide molecular spectrum (150.176 ... 150.664 GHz) on cerebral blood vessels endothelium activity and tissue perfusion in rat brain during ischemia and in the post-ischemic period. Assessment of the capillary blood flow in a rat brain was done using Laser Doppler Flowmetry. Mean perfusion and blood flow oscillations in regulatory intervals were measured before ischemia, in the ischemic period, and after 120 min of reperfusion. It was found that exposure of electromagnetic waves at nitric oxide frequencies before ischemia prevents microvascular perfusion disorders and stimulates mechanisms of perfusion's modulation in rat cerebral cortex during the post-ischemic period. The results of present study prove the possibility of using low-level electromagnetic radiation at frequencies of nitric oxide (150.176 ... 150.664 GHz) for prevention of acute ischemic perfusion disorders.

**Keywords:** endothelium, microcirculation, nitric oxide, electromagnetic waves, ischemia.

Важную роль в патогенезе ишемии головного мозга играет монооксид азота (NO) [13]. На ранних этапах ишемического повреждения оксид азота, вырабатываемый эндотелиальной NO-синтазой (eNOS), может оказывать защитное действие, способствуя вазодилатации церебральных сосудов, ингибированию агрегации тромбоцитов [12].

Перспективным представляется профилактика ишемического инсульта за счет активации eNOS и создания депо NO в эндотелиальном слое стенок сосудов, что будет препятствовать развитию патологического процесса. Такого эффекта можно достичь воздействуя на биосистему внешним низкоинтенсивным электромагнитным излучением (ЭМИ) на частотах МСИП оксида азота 150,176...150,664 ГГц [5, 8].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение влияния предшествующего ишемии низкоинтенсивного ЭМИ на частотах МСИП оксида азота 150,176...150,664 ГГц на активность эндотелия церебральных сосудов и перфузию тканей головного мозга крыс в период ишемии и постишемический период.

### Методика исследования

Эксперименты проводились на 20 беспородных крысах-самцах массой 180-220г, которых разделили на две группы. Первая группа состояла из животных, у которых была смоделирована 5 минутная ишемия головного мозга, с последующей реперфузией (группа А). Вторая группа включала крыс, подвергшихся облучению электромагнитными волнами на частотах МСИП оксида азота, с последующим воспроизведе-

нием 5 минутной ишемии и дальнейшим восстановлением кровотока (группа В).

Модель ишемии мозга воспроизводилась путем одновременного пережатия общих сонных артерий. Все эксперименты проводились в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным (2006 г.), поэтому всем животным с целью анестезии за 5 минут до проведения исследования внутримышечно вводилась комбинация золетила («Virbac Sante Animale», Франция) в дозе 0,1 мл/кг и ксилазина («Interchemie», Нидерланды) в дозе 10 мг/кг.

Электромагнитные волны генерировались аппаратом «Орбита» (ОАО «Центральный научно-исследовательский институт измерительной аппаратуры», г. Саратов, Россия). Облучалась поверхность кожи площадью 3 см<sup>2</sup> над областью мечевидного отростка грудины с расположением облучателя на расстоянии 1,5 см над поверхностью тела животного, при мощности излучения 0,7 мВт. Однократное облучение животных составляло 30 минут.

Для анализа перфузии тканей мозга и активности эндотелия использовался метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) при помощи лазерного анализатора кровотока «ЛАКК-02» во втором исполнении (производство НПП «Лазма», Россия). Датчик лазерного анализатора кровотока фиксировался на Fr1, Fr2 областях коры головного мозга (Zilles 1985, стереотаксический атлас коры). В ходе эксперимента регистрацию показателей микроциркуляции у каждого животного проводили три раза: исходно, во время воспроизведения ишемии и на 120 минуте реперфузии. На первом этапе анализа ЛДФ-грамм проводили оценку показателя постоянной составляющей средней перфузии микроциркуляторного русла (показатель М, перф. ед.). На втором этапе проводился анализ амплитудно-частотного спектра ЛДФ-граммы на основе использования математического аппарата Фурье-преобразования, реализованного в программном обеспечении LDF2.20.0.507WL. Анализировались следующие характеристики амплитудно-частотного спектра: максимальная амплитуда волн очень низкой частоты (эндотелиальные колебания, перф. ед.), максимальная амплитуда волн низкой частоты (вазомоторные колебания, перф. ед.), максимальная амплитуда дыхательных волн (дыхательные колебания, перф. ед.) и максимальная амплитуда пульсовых или кардиальных колебаний (перф. ед.). Интерпретацию результатов осуществляли в соответствии с общепринятым методом, изложенным в [11].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программы Statistica 6.0.

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований было обнаружено, что до воспроизведения ишемии у животных группы А и группы В нет достоверных различий между показателями перфузии (М). Также между этими группами не выявлено статистически значимых различий показателей амплитуд эндотелиальных, вазомоторных, дыхательных и пульсовых колебаний. Это свидетель-

ствует о том, что облучение на данных частотах не изменяет характеристик микроциркуляции и не влияет на активность эндотелия интактных крыс.

Во время ишемии как в группе А, так и в группе В происходит резкое статистически значимое снижение перфузионного показателя и уменьшение амплитуд эндотелиальных, вазомоторных, дыхательных и пульсовых колебаний по сравнению с доишемическим периодом. При этом не обнаружено статистически значимых различий показателей между группами (табл. 1, 2).

На 120 минуте реперфузии показатель (М) у животных группы А статистически значимо снижен по сравнению с доишемическим периодом. Также не происходят изменения амплитуд эндотелиальных, вазомоторных, дыхательных и пульсовых колебаний на амплитудно-частотном спектре ЛДФ-грамм по сравнению с периодом ишемии (табл. 1.).

Напротив, у животных, которые подверглись предварительному низкоинтенсивному ЭМИ на частотах МСИП оксида азота (150,176...150,664ГГц), отмечается статистически значимый рост показателей микроциркуляции на 120 минуте реперфузии (табл. 2). Показано, что облучение электромагнитными волнами на частотах МСИП NO стимулирует продукцию оксида азота [6, 7, 8, 14]. Вероятно, это связано с высвобождением NO из образовавшегося после облучения динитрозольных комплексов железа с тиоловыми лигандами и S-нитрозотиолов [1]. Этим объясняется восстановление амплитуды эндотелиальных колебаний у крыс-самцов группы В в постишемическом периоде. Кроме того, известно, что низкоинтенсивное ЭМИ указанных частот препятствует ПОЛ, стимулируя антиоксидантную защиту, что снижает выработку вазоконстрикторов [9, 10] и, вероятно, объясняет восстановление амплитуды вазомоторных колебаний у животных группы В на 120 минуте реперфузии. ЭМИ на частотах МСИП оксида азота (150,176...150,664ГГц) обладает способностью снижать агрегацию тромбоцитов, улучшать реологические свойства крови [2, 3, 4, 14], что, возможно, препятствует дальнейшему развитию патогенеза ишемии. А при ее прекращении способствует восстановлению нормального кровотока за счет своих вазодилатирующих, антиагрегантных, антиоксидантных свойств. Возможно, поэтому у животных группы В полностью восстанавливается приток артериальной крови в микроциркуляторное русло, что выражается в нормализации амплитуды пульсовых колебаний [11].

Таблица 1

Изменение микроциркуляции во фронтальных областях коры у крыс-самцов в условиях ишемии и реперфузии головного мозга

Показатели \ Группа	До ишемии	Ишемия	Реперфузия
М (перф.ед.)	40,845(36,02;43,88)	16,91(14,08;22,31) $Z_1=3.77$ ; $p_1=0.000157$ .	25,325(21,38;27,25) $Z_1=3.77$ ; $Z_2=2.26$ ; $p_1=0.000157$ ; $p_2=0.023343$
Эндотелиальные колебания (перф.ед.)	6,27(4,84;8,74)	2,415(1,37;3,55) $Z_1=3.32$ ; $p_1=0.000881$ .	2,885(2,28;5,03) $Z_1=3.02$ ; $Z_2=1.05$ ; $p_1=0.002497$ ; $p_2=0.289919$ .
Вазомоторные колебания (перф.ед.)	4,24(3,59;6,03)	1,825(1,29;2,38) $Z_1=3.55$ ; $p_1=0.000381$ .	1,99(1,39;3,05) $Z_1=3.32$ ; $Z_2=0.37$ ; $p_1=0.000881$ ; $p_2=0.705457$ .
Дыхательные колебания (перф.ед.)	1,265(0,81;1,72)	0,645(0,45;1,26) $Z_1=1.88$ ; $p_1=0.058783$ .	0,805(0,53;1,1) $Z_1=1.96$ ; $Z_2=0.64$ ; $p_1=0.049367$ ; $p_2=0.520523$ .
Пульсовые колебания (перф.ед.)	0,575(0,37;0,69)	0,23(0,21;0,32) $Z_1=3.59$ ; $p_1=0.000330$ .	0,345(0,23;0,46) $Z_1=2.45$ ; $Z_2=1.39$ ; $p_1=0.014020$ ; $p_2=0.161973$ .

Примечания: В каждом случае приведены медиана (Me), верхний и нижний квартили (25%;75%) из 10 измерений.

$Z_1, p_1$  – по сравнению с группой крыс-самцов до ишемии;

$Z_2, p_2$  – по сравнению с группой животных с ишемией головного мозга.

Таблица 2

Изменение микроциркуляции во фронтальных областях коры у крыс-самцов в условиях ишемии и реперфузии головного мозга под влиянием облучения электромагнитными волнами частотах МСИП оксида азота 150,176...150,664ГГц

Показатели \ Группа	До ишемии	Ишемия	Реперфузия
М (перф.ед.)	42,12(37,31;45,14)	20,27(16,21;25,32) $Z_1=3.77$ ; $p_1=0.000157$ .	40,35(39,54;46,16) $Z_1=0.30$ ; $Z_2=3.77$ ; $p_1=0.762369$ ; $p_2=0.000157$ .
Эндотелиальные колебания	7,99(6,35;10,1)	3,17(2,21;5,68) $Z_1=2.61$ ; $p_1=0.009109$ .	5,11(3,96;8,27) $Z_1=0.91$ ; $Z_2=2.11$ ; $p_1=0.364347$ ; $p_2=0.034294$ .
Вазомоторные колебания (перф.ед.)	5,24(4,83;7,33)	2,48(1,58;3,35) $Z_1=2.19$ ; $p_1=0.028366$ .	4,18(2,59;5,34) $Z_1=0.60$ ; $Z_2=2.04$ ; $p_1=0.545350$ ; $p_2=0.041251$ .
Дыхательные колебания (перф.ед.)	1,22(1,08;1,58)	0,95(0,48;1,42) $Z_1=0.98$ ; $p_1=0.325752$ .	1,75(0,95;1,93) $Z_1=1.13$ ; $Z_2=1.47$ ; $p_1=0.256840$ ; $p_2=0.140466$ .
Пульсовые колебания (перф.ед.)	0,665(0,55;0,74)	0,24(0,13;0,48) $Z_1=2.11$ ; $p_1=0.034294$ .	0,67(0,43;1,06) $Z_1=0.98$ ; $Z_2=2.79$ ; $p_1=0.325752$ ; $p_2=0.005159$ .

Примечания: В каждом случае приведены медиана (Me), верхний и нижний квартили (25%;75%) из 10 измерений.

$Z_1, p_1$  – по сравнению с группой крыс-самцов до ишемии;

$Z_2, p_2$  – по сравнению с группой животных с ишемией головного мозга

Нормализация активных и пассивных механизмов модуляции микрокровотока у крыс-самцов опытной группы под влиянием предшествующего ишемии воздействия электромагнитными волнами обуславливает полное восстановление перфузионного показателя (М) в постишемическом периоде. Следовательно, низкоинтенсивное ЭМИ на частотах МСИП оксида азота (150,176...150,664ГГц) препятствует развитию феномена «no-reflow» у животных при острой ишемии головного мозга.

**Список литературы**

1. Киричук В.Ф., Андронов Е.В., Иванов А.Н. и соавт. // Оксид азота и микроциркуляторное звено системы гемостаза (обзор литературы) // Успехи физиологических наук. – 2008. – Т. 39. № 4. – С. 83-91.
2. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Иванов А.Н. и соавт. // Антистрессорное действие электромагнитного излучения терагерцового диапазона частот молекулярного спектра оксида азота // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2004. – Т. 11. – С. 12-20.
3. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Иванов А.Н. и соавт. // Восстановление микроциркуляторных расстройств под влиянием ЭМИ КВЧ на частотах оксида азота in vivo // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2004. – Т. 2. – С. 57-69.
4. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Антипова О.Н. и соавт. // Половые различия в изменении нарушенной функциональной активности тромбоцитов у белых крыс под влиянием электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах оксида азота. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145. № 1. – С. 81-85.
5. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кириязи Т.С. // Восстановление микроциркуляторных нарушений электромагнитным излучением терагерцового диапазона на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151. № 3. – С. 259-262.
6. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Кулапина Е.Г. и соавт. // Влияние электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах оксида азота на концентрацию нитритов в плазме крови белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т.149. №2. – С. 132-134.
7. Киричук В.Ф., Иванов А.Н., Цымбал А.А., и соавт. // Механизм действия терагерцовых волн на частотах оксида азота с физиологической точки зрения. Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2009. – № 1-2. – С. 47 -55.
8. Киричук В.Ф., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. // Влияние электромагнитных волн терагерцового диапазона на частотах оксида азота на функциональное состояние эндотелия сосудов при остром иммобилизационном стрессе у белых крыс // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 2. – С. 78-82.
9. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. // Влияние терагерцового излучения на частотах оксида азота на интенсивность процессов липопероксидации и антиоксидантные свойства крови в условиях стресса. – Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147. – № 8. – С. 166–170.
10. Киричук В.Ф., Цымбал А.А. // Применение терагерцового излучения на частотах оксида азота для коррекции антиоксидантных свойств крови и перекисного окисления

липидов в условиях стресса // Российский физиолог. журнал им. И.М. Сеченова. – 2010. – №2. – С. 121-127.

11. Курпаткин А.И., Сидоров В.В. // Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: Руководство для врачей. – М., 2005. – С. 256.
12. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz // Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. MA Trends Neurosci. – 1999; 22(9): 391-7.
13. Faraci F.M., Brian J.E. // Nitric oxide and the cerebral circulation. Stroke. – 1994; 25: 692-703.
14. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Antipova O.N. et al. // Electromagnetic radiation of the terahertz range at the nitric oxide frequency in correction and prophylaxis of functional activity disorders in thrombocytes of white rats under long-term stress // Цитология. – 2007. – Т. 49. № 6. – С. 484-490.

**References**

1. Kirichuk V.F., Andronov E.V., Ivanov A.N. Mamontova N.V. Physics-Uspexhi. 2008. T. 39. №4. pp. 83-91.
2. Kirichuk V.F., Antipova O.N., Ivanov A.N. Biomedicinskaja radioelektronika. 2004. T. 11. pp.12-20.
3. Kirichuk V.F., Antipova O.N., Ivanov A.N., Krenitskiĭ A.P., Maĭborodin A.V., Tupikin V.D. Millimetrovye volny v biologii i medicine. 2004. T. 2. pp. 57-69.
4. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Antipova O.N. Krenitskiĭ A.P., Maĭborodin A.V., Tupikin V.D. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2008. T. 145. № 1. pp. 81-85.
5. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kirijazi T.S. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2011. T. 151. № 3. pp. 259-262.
6. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Kulapina E.G. Krenitskiĭ A.P., Maĭborodin A.V. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010. T.149 №2. pp. 132-134.
7. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Cymbal A.A. Andronov E.V. Millimetrovye volny v biologii i medicine. 2009. № 1-2. pp. 47 -55.
8. Kirichuk V.F., Kirijazi T.S., Ivanov A.N. Fundamental research. 2011. № 2. pp. 78-82.
9. Kirichuk V.F., Cymbal A.A. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2009. T. 147. №8. pp. 166–170.
10. Kirichuk V.F., Cymbal A.A. Russian journal of physiology (formely I.M. Sechenov Physiological Journal).2010. №2. pp. 121-127.
11. Kurpatkin A.I., Sidorov V.V. Rukovodstvo dlja vrachej. M. 2005. pp. 256.
12. Dirnagl U., Iadecola C., Moskowitz . 1999; 22(9): 391-7.
13. Faraci F.M., Brian J.E. Stroke. 1994; 25: 692-703.
14. Kirichuk V.F., Ivanov A.N., Antipova O.N. Krenitskiĭ A.P., Maĭborodin A.V., Tupikin V.D., Betskiĭ O.V. Tsitologiya. 2007. T. 49. № 6. pp. 484-490.

**Рецензенты:**

Антипова О.Н., д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии им. И.А. Чувского ГБОУ ВПО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, г. Саратов;

Семячкина-Глушкова О.В., д.б.н., зав. кафедрой физиологии человека и животных ФГБОУ ВПО Саратовского государственного университета им. Н.Г. Чернышевского Минобрнауки России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 618.36–618.5

## ВЗАИМОСВЯЗЬ АНОМАЛИЙ РАСПОЛОЖЕНИЯ ПЛАЦЕНТЫ С ФАКТОРАМИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

**Колчина В.В., Азарова Л.В.***<sup>1</sup>ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж,  
e-mail: koltschina@yandex.ru*

Аномальное расположение плаценты представляет серьезные риски перинатальной и материнской смертности. Факторы, влияющие на миграцию плаценты, исследованы в большом количестве научных работ, однако сведения, определяющие долю вклада каждого из патогенетических факторов: гормональных нарушений, инфекций половых путей, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, – практически отсутствуют. Объектом исследования послужили истории болезней, индивидуальные, обменные карты и результаты наблюдений за 117 пациентками, поставленными на учет по беременности и родам в период до 12 недель гестации с диагнозом аномальное расположение хориона. Установлено, что частота встречаемости экстрагенитальной и гинекологической патологии в группе исследования сопоставима с результатами, полученными в других работах. С использованием корреляционного анализа установлено, что аномально низкое расположение плаценты зависит в большей степени от наличия бактериальных и вирусных агентов, в меньшей степени от наличия гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Наибольшую взаимосвязь с уровнем расположения плаценты относительно зева имеют наличие лептотрихоза (коэффициент корреляции в первом триместре -0,395; в третьем триместре -0,985). Наличие бактериальной инфекции и вирусных агентов в цервикальном канале и влагалище, выявленные при первичном осмотре беременных, несмотря на проведенное лечение и устранение на более поздних сроках беременности, являются значимыми факторами, влияющими на скорость миграции аномально низко расположенной плаценты. Показатели акушерского и гинекологического анамнеза имеют менее выраженные взаимосвязи со скоростью миграции плаценты у беременных с аномальной плацентацией.

**Ключевые слова:** плацентация, миграция плаценты, инфекции.

## ABNORMAL PLACENTATION AND FACTORS OF THE INFECTIOUS GENESIS CORRELATION

**Kolchina V.V., Azarova L.V.***Voronezh State Medical Academy, Voronezh, e-mail: koltschina@yandex.ru*

The abnormal location of the placenta poses serious risk of perinatal and maternal mortality. While factors influencing placenta migration have been researched in numerous scientific studies, information on specific contribution of each of pathogenetic mechanisms – hormonal disorders, genital infections, aggravated obstetric and gynecological anamnesis – is virtually absent. The research is based on medical history files and observations of 117 patients, registered at prenatal clinics in the period up to 12 weeks gestation diagnosed with low-lying placenta. It was found that the frequency of occurrence of extragenital and gynecological pathology within study group is consistent with results of other studies. Correlation analysis showed that the abnormally low-lying placenta is more dependent on bacterial and viral agents, then it is on gynecological and extragynecological diseases. Leptotrichosis was found to have the highest correlation with placenta position relative to the internal orifice (correlation coefficient in the first trimester of -0.395, -0.985 in the third trimester). The presence of bacterial infection and viral agents in the cervical canal and vagina identified in the initial examination of pregnant women, despite the treatment and elimination at a later stage of pregnancy, are important factors affecting the rate of migration of abnormally low located placenta. Indicators of obstetric and gynecological history are less pronounced relationship with the speed of migration of the placenta in pregnant women with abnormal placentation.

**Keywords:** placentation, migration of placenta, infections.

Предлежание и низкое расположение плаценты сопряжено с существенным риском перинатальной и материнской смертности. По данным литературы, частота предлежания плаценты встречается от 0,3 % до 1,04 %, низкой плацентации – до 9,1 % беременностей.

Перинатальная смертность при аномально расположенной плаценте (АРП) составляет 22,2 % – 41,7 %, материнская смертность при предлежании плаценты составляет от 2,3 % до 10,1 % (Медяникова И.В., 2007).

Известно, что миграция плаценты в первом-втором триместрах беременности происходит у достаточно большого числа паци-

ентов. Так, полное предлежание плаценты в сроки беременности 12-13 недель имеет место не менее чем в 10 % случаев, тогда как к сроку родоразрешения полное предлежание плаценты сохраняется не более чем в 0,5 % случаев (Мяделец И.А., 2012).

Этиологические факторы АРП исследованы в большом количестве научных работ, однако определение доли вклада каждого из значимых патогенетических звеньев (гормональные нарушения, инфекции половых путей, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез) не установлена. На сегодняшний день нет четко прописанных рекомендаций по ведению беременных с предлежанием плаценты.

На основании вышеизложенного в исследовании поставлена **цель** – разработка индивидуальной тактики ведения беременных с низкой плацентацией в ранние сроки гестации.

**Материал и методы**

Материалом для исследования послужили результаты наблюдения 117 беременных женщин, у которых в сроки 11-14 недель было выявлено аномальное расположение хориона: низкое расположение хориона – расстояние между нижним краем хориона и внутренним зевом шейки матки менее 2 см, краевое и центральное предлежание хориона – нижний край хориона находится в области внутреннего зева или перекрывает его соответственно. Обязательным критерием включения в исследование была ранняя явка беременной в женскую консультацию для постановки на учет до 12 недель гестации. Критерий исключения – аномалии развития гениталий.

У женщин регистрировали данные соматического, гинекологического, акушерского анамнеза, проводили акушерский осмотр и общеклинические исследования. На протяжении беременности трижды проводили ультразвуковое скрининговые исследования, выполняли исследование биохимических показателей крови, показателей системы регуляции агрегатного состояния крови, бактериологическое исследование мазка из цервикального канала, влагалища. С использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР)

выполняли диагностику инфекций, передаваемых половым путем и TORCH-инфекций.

В обязательном порядке регистрировали данные ультразвукового исследования плода и околоплодных оболочек, отмечали особенности течения беременности, схему антибактериального и противовирусного лечения, особенности течения родов. Для оценки состояния новорожденных использовали следующие показатели: данные по Апгар на 1-й и 5-й минуте, наличие родовой травмы, признаков поражения ЦНС, синдрома гипервозбудимости, реализованной внутриутробной инфекции. Данные обработаны с использованием методов вариационной статистики и корреляционного анализа.

**Результаты и обсуждение**

Установлено, что частота встречаемости генитальной патологии среди исследованных женщин была сопоставима со средними значениями в популяции (табл. 1). Частота встречаемости экстрагенитальной патологии по данным наших исследований, составила: 65 % беременных с АРП в анамнезе вегетососудистая дистония, у 27,4 % заболевания дыхательной системы, более чем у 22 % эндокринные нарушения. Заболевания других органов и систем отмечены у 24,8 % обследованных женщин (рис. 1).



Рис. 1. Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у беременных с аномальным расположением хориона

**Таблица 1**

Частота встречаемости гинекологических заболеваний (n=117)

Вид патологии	Исследованная группа		По данным литературы
	абс.	%	
Хронические воспалительные заболевания гениталий	44	37,6	19-29 % (Зароченцева Н.В.; 2009)
Гормональные нарушения менструального цикла	18	15,4	9-47 % (Киракосян К.Э., 2013)
Заболевания шейки матки	26	22,2	до 69 % (Коломеец Е.В., 2012)
Миома матки, аденомиоз	18	15,4	25,4 – 60,4 % (Киракосян К.Э., 2013)
Гинекологические оперативные вмешательства	12	10,3	8-69 % (Мусяенко Е.В., 2011)

Выявленная у исследованного нами контингента частота встречаемости гинекологических заболеваний была сопоставима с результатами, полученными в других исследованиях (табл. 1).

Среди осложнений беременности у пациенток выявили угрозу прерывания беременности в первом триместре у 54,7 %, во втором триместре у 42,7 %, в третьем триместре 22,2 %. Фето-плацентарная недостаточность отмечена у 86,3 % (101 беременная) обследованных, причем IA степени у 63,2 % (74 беременных), IB степени у 23,1 % (27 беременных).

Урогенитальная инфекция встречалась у 61% пациенток, из них микоплазма гениталис высеяна у 3 пациенток, микоплазма хоминис у 9, уреоплазма уреалитикум у 32 беременных, хламидия трахоматис у 18, вирус папилломы человека (ВПЧ) штамм 16,18 у 6 пациенток, герпес симплекс 1,2 типа у 3 беременных. Распределение частоты встречаемости в процентах представлено на рис. 2.

ты встречаемости в процентах представлено на рис. 2.

Бактериологический посев из цервикального канала не дал роста только у 44 беременных (38 %), наиболее часто высеяли *E. Coli* – у 27 % (32 женщины) и *Enterococcus* – 20 % (23 беременных) (см. рис. 3).

Поскольку частота встречаемости того или иного признака в исследуемой популяции беременных может оказаться фактором, не имеющим выраженных взаимосвязей со скоростью миграции плаценты, мы провели исследование влияния различных анамнестических данных и показателей бактериальной обсемененности наружных половых органов с использованием корреляционного анализа.

Корреляционный анализ взаимосвязей высоты прикрепления хориона и величины последующей миграции плаценты позволил установить, что эти показатели связаны с возрастом беременной, менархе и началом половой жизни (табл. 2).

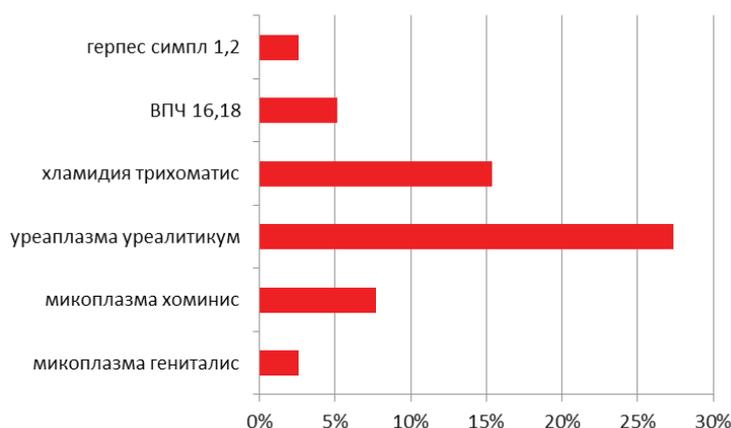


Рис. 2. Видоспецифичность урогенитальной инфекции у исследованного контингента беременных

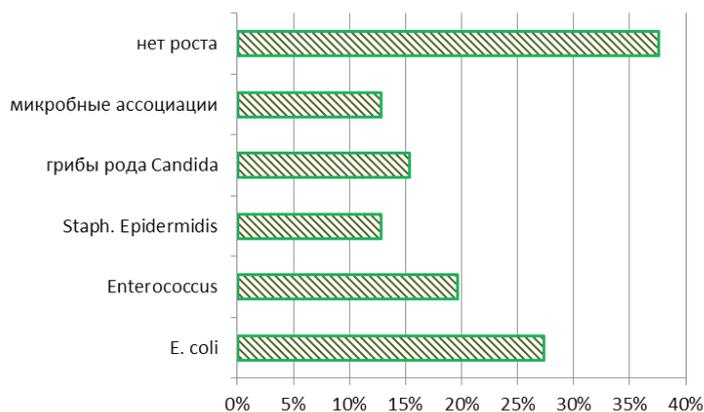


Рис. 3. Результаты бактериологического посева из цервикального канала у исследованного контингента беременных

В частности, значимые корреляционные связи выявлены для возраста беременной и уровня прикрепления хориона – вероятность аномально низкого прикрепления плаценты с возрастом увеличивается ( $r=-0,18871$ ), тенденция взаимосвязи этих показателей сохраняется во все периоды обследования.

Данные акушерского анамнеза образовали следующие значимые корреляционные связи: большее количество предшествующих родов ( $r=-0,2595$ ), аборт ( $r=-0,470$ ), выкидышей ( $r=-0,29$ ) взаимосвязано с наличием низкой плацентации.

Взаимосвязь уровня прикрепления хориона и скорости последующей миграции плаценты, выявленная с использованием корреляционного анализа, представлена в табл. 4.

Из таблицы следует, что наличие бактериальной флоры имеет выраженную корреляционную взаимосвязь с аномально низким уровнем прикрепления плаценты. Причем корреляционные связи, выявленные на

ранних сроках беременности, сохраняются и при исследовании в поздних сроках.

То есть наличие лептотрихоза, бактериального вагиноза, увеличение количества лейкоцитов в мазке из цервикального канала, выявленные при первичной постановке на учет беременной с АРП, имеет значимое влияние на скорость миграции плаценты. Следует отметить, что проведенное после постановки на учет лечение бактериальной инфекции беременных с АРП не может отменить её наличие в ранние сроки беременности, а следовательно, успешный курс лечения не вносит изменений в сложившиеся ранее взаимосвязи показателей. Таким образом, вопрос о предгравидарной подготовке женщин становится более актуальным. Выраженность корреляционных связей, отражающих связь АРП и бактериальных агентов, более сильная, чем взаимосвязь анамнестических данных и аномалий расположения плаценты.

**Таблица 2**

Взаимосвязи низкой плацентации и анамнестических данных (n=117)

Показатель	Низкая плацентация по данным УЗИ		
	1-й скрининг	2-й скрининг	3-й скрининг
Возраст	-0,18871*	-0,27191*	-0,170369*
Менархе	-0,1905*	0,00789	0,031549
Начало половой жизни	0,155206	0,27497*	0,11927

Примечание: знаком \* отмечен значимый коэффициент корреляции ( $p<0,05$ ).

**Таблица 3**

Взаимосвязи низкой плацентации и данных акушерского анамнеза (n=117)

Показатель	Низкая плацентация по данным УЗИ		
	1-й скрининг	2-й скрининг	3-й скрининг
Роды	-0,259*	-0,321*	-0,134
Аборт	-0,469*	-0,026	0,006
Выкидыш	-0,297*	-0,003	0,023

Примечание: знаком \* отмечен значимый коэффициент корреляции ( $p<0,05$ ).

**Таблица 4**

Взаимосвязи низкой плацентации и отклонениях в бактериоскопическом анализе на флору (n=117)

Показатель		Низкая плацентация по данным УЗИ		
		1-й скрининг	2-й скрининг	3-й скрининг
1-й триместр	лептотрихоз	-0,396*	-0,655*	-0,956*
	бактериальный вагиноз	-0,344*	-0,108	-0,332*
	увеличение количества лейкоцитов в мазке	-0,730*	0,038	-0,134
2-й триместр	лептотрихоз	-0,338*	-0,715*	-0,233*
3-й триместр	лептотрихоз	-0,985*	-0,945*	0,189*
	увеличение количества лейкоцитов в мазке	-0,183	0,494*	0,839*

Примечание: знаком \* отмечен значимый коэффициент корреляции ( $p<0,05$ ).

### Выводы

Аномально низкое расположение плаценты имеет более сильные взаимозависимости с наличием бактериальных и вирусных агентов, в меньшей степени – с показателями акушерского и гинекологического анамнеза.

### Список литературы

1. Зароченцева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактика ведения): автореф. ... дис. д.м.н. 14.00.01. – Москва, 2009. – 32 с.
2. Киракосян К.Э. Бесплодный брак в республике Армения (демографические, этнические и клинические особенности): автореф. ... дис. д.м.н. 14.01.01. – Москва, 2013. – 46 с.
3. Коломеец Е.В. Беременность и заболевания шейки матки: частота, осложнения гестации, материнские и перинатальные исходы: автореф. ... дис. к.м.н. 14.01.01. – Москва, 2012. – 25 с.
4. Мусиенко Е.В. Клинико-патогенетическое обоснование исследования ангиогенных факторов при привычном невынашивании беременности: автореф. ... дис. к.м.н. 14.01.01. – Москва, 2011. – 25 с.
5. Медяникова И.В. Акушерские и перинатальные аспекты аномальной плацентации: автореф. ... дис. к.м.н. 14.01.01. – Пермь, 2007. – 22 с.
6. Мяделец И.А. Роль генитальных, экстрагенитальных заболеваний и тромбогенных полиморфизмов в формировании предлежания плаценты: автореф. ... дис. к.м.н. 14.01.01.; 14.01.21. – Томск, 2012. – 24 с.
7. Clinical outcomes and efficacy of antenatal diagnosis of placenta accreta using ultrasonography and magnetic resonance imaging / E. Koai, A. Hadpawat, J. Gebb, D. Goffman, P. Dar, M. Rosner // *Obstet Gynecol.* – 2014 May; PMID: 24770235.

### References

1. Zarochentseva N.V. Diseases of the cervix uteri during pregnancy (modern aspects of diagnostics and tactics): Abstract of Dissertation. MD, 14.00.01, Moscow 2009. 32.

2. Kirakosyan K.E. Sterile marriage in the Republic of Armenia (demographic, ethnic and clinical features): Abstract of Dissertation. MD, 14.01.01, Moscow 2013. 46.

3. Kolomeets E.V. Pregnancy and diseases of the cervix: the frequency of complications of gestational age, maternal and perinatal outcomes: Abstract of Dissertation. MD, 14.01.01, Moscow 2012. 25.

4. Musienko E.V. Clinical and pathogenetic rationale research angiogenic factors in habitual miscarriage: Abstract of Dissertation. MD, 14.01.01, Moscow 2011. 25.

5. Medyannikova I.V. Obstetrical and perinatal aspects of abnormal placentation : Abstract of Dissertation. MD, 14.01.01, Perm, 2007. 22.

6. Medelec I.A. Role of genital, extragenital diseases and thrombogenic polymorphisms in the formation of placenta previa: Abstract of Dissertation. MD, 14.01.01; 14.01.21, Tomsk7, 2012. 24

7. Clinical outcomes and efficacy of antenatal diagnosis of placenta accreta using ultrasonography and magnetic resonance imaging / E. Koai, A. Hadpawat, J. Gebb, D. Goffman, P. Dar, M. Rosner // *Obstet Gynecol.* 2014 May; PMID: 24770235

### Рецензенты:

Енькова Е.В., д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко, Минздрава России, главный врач БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница № 3», г. Воронеж;

Коротких И.Н., д.м.н., профессор заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1, ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко», Минздрава России, г. Воронеж.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.

УДК 613.86

## СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВЛИЯНИЯ СТРЕССОГЕННЫХ ФАКТОРОВ НА РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ УЧЕБНЫХ СТРЕССОВ В МОЛОДЕЖНОЙ СРЕДЕ

**Котова Г.Н.**

*Санкт-Петербургский ГБОУ СПО акушерский колледж, С-Петербург,  
e-mail: galinakotova12@mail.ru*

Статья посвящена изучению взаимосвязи факторов учебы и частоты учебных стрессов. Одним из источников общей неудовлетворенности учебой была неудовлетворенность выбранной специальностью по обучению. Отмечено, что показатель удовлетворенности взаимоотношениями в учебном коллективе, т.е. показатель конфликтности по месту учебы, и показатель общей конфликтности, определенный на основе домашних конфликтов, оказались никак не взаимосвязанными между собой. Рассмотрен еще один фактор образа жизни, определенно взаимосвязанный с распространенностью учебных стрессов, это фактор взаимоотношений в коллективе по месту учебы. Нами изучались соответствия здоровья учащейся молодежи условиям и характеру учебы с учетом интенсивности учебных стрессов. Можно утверждать, что сложившиеся в последние десятилетия факторы «материального» обеспечения учебы и фактор психосоциального благополучия стали более существенными социально-гигиеническими факторами образа жизни молодых людей.

**Ключевые слова:** стрессогенные факторы, учащаяся молодежь, учебные стрессы, конфликтность, здоровье.

## SOCIALLY-HYGIENIC MONITORING OF INFLUENCE STRESS FACTORS ON PREVALENCE OF EDUCATIONAL STRESSES IN THE YOUTH ENVIRONMENT

**Kotova G.N.**

*The St.-Petersburg gynecologic college, St-Petersburg, e-mail: galinakotova12@mail.ru*

Clause is devoted to studying of interrelation of factors of study and frequency of educational stresses. One of sources of the general dissatisfaction with study was a dissatisfaction with the chosen speciality on training. It is noted, that a parameter of satisfaction by mutual relations in educational collective, i.e. a parameter of a conflictness in a place of study, and the parameter of the general conflictness certain on the basis of house conflicts, have appeared in any way not interconnected among themselves. One more factor of the way of life, definitely interconnected with prevalence of educational stresses is considered, it is the factor of mutual relations in collective in a place of study. We studied conformity of health of a studying youth to conditions and character of study in view of intensity of educational stresses. It is possible to approve, that the factors which have developed in last decades of «material» maintenance of study and the factor of psychosocial well-being became more essential socially-hygienic factors of a way of life of young men.

**Keywords:** stressful the factors, a studying youth, educational stresses, a conflictness, health

Известно, что учеба, как основная форма жизнедеятельности основной массы молодых людей в современной России, имеет свои социально-гигиенические особенности. Пребывание в учебном заведении, которое можно рассматривать как особую сферу производственной жизнедеятельности молодого человека, во многом определяет процесс его социализации, в том числе усвоение черт образа жизни друзей, товарищей по учебе. В этом процессе, к сожалению, часто присутствует «зеркальное» усвоение таких форм активности, которые мало совместимы с принципами здорового образа жизни. Важное значение имеет и то обстоятельство, что обучение в специальных учебных заведениях нередко сопряжено с длительным отрывом молодого человека от родительского дома, из-за чего перед молодым человеком возникает значительное число проблем, связанных с необходи-

мостью вести более самостоятельный образ жизни, в частности, хозяйственно-бытовую, рекреационную деятельность.

Яркой характеристикой стрессогенности учебной деятельности, на которую тратится значительная часть времени молодого человека, является удовлетворенность учебой. Этот фактор, в свою очередь, обуславливается многими составляющими: условиями обучения, рекреации, удачи при выборе профессии по обучению, взаимоотношениями в коллективе, и т.п. И каждая из этих составляющих может выступать в качестве самостоятельного «стрессогенного» фактора, вызываемого острым дисбалансом, конфликтом между личностными запросами учащегося и возможностями их реализации во время учебы.

**Цель работы:** изучение влияния стрессогенных факторов на распространенность учебных стрессов в динамике 10 лет.

### Материал и методы исследования

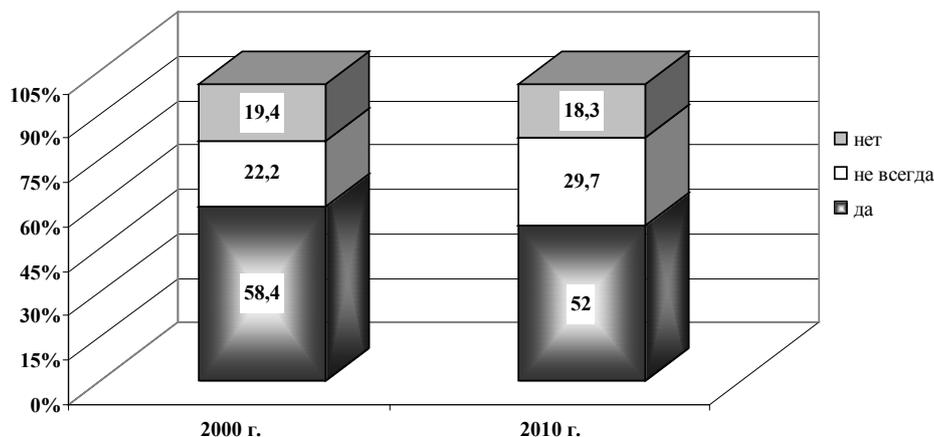
Медико-социальное исследование проводилось методом анонимного анкетирования среди молодых людей (1500 человек) в возрасте 16-29 лет, обучающихся в различных типах образовательных учреждений на территории Липецкой области в 2000 и 2010 гг.

### Результаты и их обсуждение

Как свидетельствовали результаты проведенного анализа, одним из источников общей неудовлетворенности учебной работой была неудовлетворенность выбранной специальностью по обучению. Доля учащихся, неудовлетворенных этим выбором, возросла с 7,8 % в 2000 г. до 17,8 % в 2010 г. ( $\chi^2=25,1$  при  $P \ll 0,001$ ). Соответственно, за период с 2000 по 2010 гг. взаимосвязь неудовлетворенности выбором специальности и частотой учебных стрессов стала значительно более плотной, более существенной. Если в 2000 г. статистическая сопряженность неудовлетворенности специальностью и распространенностью учебных стрессов была незначительной ( $C_{норм} = 0,18$  при  $P=0,04$ ), то в 2010 г. сила этой сопряженности возросла более чем в 2 раза ( $C_{норм} = 0,39$  при  $P \ll 0,001$ ). Соответственно коэффициент детерминации, т.е. «вклад» фактора неудовлетворенности выбранной специальностью в распространенность учебных стрессов, в первом случае был равен 0,031 или 3,1 %, во втором – 0,151 или 15,1 %. Неудовлетворенность специальностью, выбранной для обучения постоянно (в 2000 и 2010 гг.) играла существенную роль в формировании конфликтности молодых людей и характера этих конфликтов. Так, среди неудовлетворенных выбранной специальностью существенная конфликтность за последнее десятилетие значительно возросла: с 35,3 % случаев в 2000 г. до 43,9 % случаев в 2010 г. Характер конфликтов и удовлетворенность специальностью также были сопряжены между собой. Среди лиц, неудовлетворенных выбором специальности для обучения, злокачественная форма конфликтности встречалась в 20,9 % случаев, среди удовлетворенных выбором этот показатель был почти в 3 раз ниже: 7,1 % ( $\chi^2=36,2$  при  $P \ll 0,01$ ,  $C_{норм} = 0,23$ ).

Не секрет, что социально-экономические преобразования, происходящие в России, сопровождаются «монетизацией» многих социальных процессов. Считается, что существует большая степень влияния материального благосостояния на возможность выбора той или иной специальности для обучения. Однако, как свидетельствует проведенный анализ, взаимосвязь удовлетворенности выбором специальности для обучения и уровня материальной обеспеченности отмечалась только в 2000 г. ( $\chi^2=11,9$  при  $P=0,02$ ,  $C_{норм} = 0,18$ ). К 2010 г. плотность этой взаимосвязи уменьшилась и перестала быть статистически значимой ( $\chi^2=8,4$  при  $P=0,07$ ,  $C_{норм} = 0,14$ ). Влияние же материального фактора на распространенность учебных стрессов и в 2000 и 2010 гг. была незначительной (статистически незначимой) и практически неизменной.

Еще одним фактором образа жизни, определенно взаимосвязанным с распространенностью учебных стрессов, был фактор взаимоотношений в коллективе по месту учебы. В целом, в 2000 и 2010 гг. распределение оценок удовлетворенности взаимоотношениями в учебных коллективах не менялось (рисунок).



Распределение обследованных в 2000 и 2010 гг. молодых людей с учетом удовлетворенности взаимоотношениями в коллективе (в %)

Вместе с тем, существенно изменилась стрессовая результативность этого фактора. В 2000 г. среди лиц, полностью удовлетворенных психологическим климатом в коллективе, хронические учебные стрессы отметили 7,8 % обследованных, а среди неудовлетворенных – 20,2 % ( $\chi^2=15,5$  при  $P=0,02$ ,  $C_{норм}=0,18$ ). В 2010 г. статистическая сопряженность этой связи двукратно усилилась ( $\chi^2=71,8$  при  $P<<0,01$ ,  $C_{норм}=0,37$ ): у лиц первой группы хронические учебные стрессы указали 15,6 %, во второй группе – 48,0 % респондентов.

Резко возросла и взаимосвязь удовлетворенности психологическим климатом в коллективе с показателями здоровья. Если в 2000 г. эта взаимосвязь не прослеживалась, т.е. была статистически незначимой ( $\chi^2=3,0$  при  $P=0,80$ ,  $C_{норм}=0,07$ ), то в 2010 г. данная взаимосвязь была существенной ( $\chi^2=19,2$  при  $P=0,003$ ,  $C_{норм}=0,19$ ). Для подтверждения статистической устойчивости этой тенденции была проведена проверка стрессовой результативности психологического климата в учебных коллективах на основе учета субъективных оценок респондентами своего здоровья. Если в 2000 г. статистическая сопряженность этих факторов состав-

ляла  $C_{норм}=0,16$  при  $P=0,034$ , то через 10 лет (2010 г.), их сопряженность трехкратно увеличилась:  $C_{норм}=0,49$  при  $P<<0,001$  (табл.1).

Следует отметить, что показатель удовлетворенности взаимоотношениями в учебном коллективе, т.е. показатель конфликтности по месту учебы, и показатель общей конфликтности, определенный на основе домашних конфликтов, оказались никак не взаимосвязанными между собой. То есть распределение частот одного вида конфликтности и другого вида статистически не сопрягались. Более того, фактор учебной конфликтности не играл никакой определенной роли и в распределении других характеристик образа жизни молодых людей.

Как видно из представленных данных, такие факторы обучения, которые для учащейся молодежи могут быть стрессогенными: тип жилья (общежитие, «коммуналка», отдельная квартира или дом), длительность дороги к месту учебы, в 2000 и 2010 гг. также не имели существенного социально-гигиенического значения. То есть не отражались статистически существенной связью ни с частотой учебных стрессов (табл. 2), ни с распределением групп здоровья (табл. 3).

**Таблица 1**

Распределение субъективных оценок респондентами соответствия их здоровья условиям и характеру учебы с учетом интенсивности «учебных» стрессов по данным 2000 и 2010гг. (в % к итогу)

Оценки соответствия учебы здоровью	Учебные стрессы						Всего	
	Постоянно		Иногда		Нет			
	2000 г.	2010 г.	2000 г.	2010 г.	2000 г.	2010 г.	2000 г.	2010 г.
Да, соответствует	49,3	34,6	60,9	68,5	68,9	78,7	61,7	61,5
Частично	46,4	32,4	35,0	25,5	25,5	20,5	33,7	26,4
Не соответствует	4,3	33,0	4,1	6,0	5,6	0,8	4,6	12,1
Итого	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

**Таблица 2**

Сравнительные оценки взаимосвязи факторов учебы и частоты учебных стрессов по данным 2000 и 2010 гг. (в нормированных показателях сопряженности)

Факторы учебы	2000 год		2010 год	
	$C_{норм}$	$P$	$C_{норм}$	$P$
Тип жилья	0,11	0,63	0,11	0,50
Время, ежедневно затрачиваемое на дорогу к месту учебы	0,14	0,06	0,14	0,05
Материальное положение	0,19	0,01	0,14	0,07
Удовлетворенность социально-психологическим климатом в коллективе	0,20	0,04	0,37	<<0,01
Удовлетворенность выбранной специальностью по учебе	0,18	0,04	0,39	<<0,01

Таблица 3

Сравнительные оценки взаимосвязи интенсивности факторов учебы и распределением групп здоровья по данным 2000 и 2010 гг. (в нормированных показателях взаимной сопряженности)

Факторы учебы	2000 год		2010 год	
	$C_{норм}$	$P$	$C_{норм}$	$P$
Тип жилья	0,13	0,54	0,13	0,37
Время, ежедневно затрачиваемое на дорогу к месту учебы	0,11	0,50	0,11	0,41
Материальное положение	0,09	0,8	0,31	<<0,01
Удовлетворенность социально-психологическим климатом в коллективе	0,09	0,8	0,20	0,04
Удовлетворенность выбранной специальностью по учебе	0,12	0,5	0,13	0,20

### Выводы

Таким образом, результаты медико-социального исследования показали, что за последние 10 лет значительно возросла частота учебных стрессов от неудовлетворенности выбранной специальностью, увеличилось количество хронических стрессов и несоответствие здоровья молодых людей условиям и характеру учебного процесса. Некоторое влияние материального положения, отмеченное в 2000 году к 2010 году, стало играть более существенную роль в распределении групп здоровья. За этот же период заметно возросло влияние на здоровье молодых людей «психологического климата» по месту учебы. Можно утверждать, что сложившиеся в последние десятилетия факторы «материального» обеспечения учебы и фактор психосоциального благополучия стали более существенными социально-гигиеническими факторами образа жизни молодых людей.

### Список литературы

1. Психология и психопрофилактика деструктивного стресса в молодежной среде: Метод. пособие / научный ред. Н.П. Фетискин; Отв. за выпуск В.В. Чекмарев. – Кострома: КГУ им. Н. А. Некрасова, 2000. – 38 с.
2. Котова Г.Н., Зайцев В.М., Савельева Е.А., Семушина И.В., Заикина Н.В. Психосоциальный стресс и показатели состояния здоровья учащихся // Госсанэпидслужбе России 80 лет: реальность и перспективы: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 80-летию создания госсанэпидслужбы России / под ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко и А.И. Потапова. – Ч.2. – М., 2002. – С.227-231.
3. Психогигиена личности: Вопросы психологической устойчивости и психопрофилактики: учебное пособие. СПб.: СПбГУ, 2004.

4. Крупник Е.П. Психологическая устойчивость личности как методологическая категория / Крупник Е.П. // Научные труды МПГУ. – М., 2004.

5. Savelyev S.I., Kotova G.N., Zaitsev V.M. Hygienic anxiety as health loss risk estimation criterion // European journal of natural history. – № 3. – 2007. – P.85-87.

### References

1. Psychology and psychological preventive maintenance destructive stress in the youth environment: the Method. grand/ Under edition Item N.P. Fetiskin; responsible For release of Century of Century Tchekmaryov. – Kostroma: KSU it. N.A. Nekrasov, 2000 – 38 with.

2. Kotova G.N., Zaitsev V.M., Saveleva E.A., Semushina I.V., Zaikin N.V. psychosocial stress and parameters of a state of health of pupils // The state public health service Russia 80 years: a reality and prospects: Materials of the All-Russia scientifically-practical conference/under edition of the academician G.G. Onishchenko and A.I.Potapov's Russian Academy of Medical Science. – P.2.-, 2002. – С.227-231.

3. Psychological hygiene persons: Questions of psychological stability and психопрофилактики. The Manual. СПб.: СПбГУ, 2004.

4. Krupnik E.P. psychological stability of the person as a methodological category / Krupnik E.P. // Proceedings MPSU., 2004.

5. Savelyev S.I., Kotova G.N., Zaitsev V.M. Hygienic anxiety as health loss risk estimation criterion. // European journal of natural history. – 3. – 2007. – P.85-87.

### Рецензенты:

Летникова Л.И., д.м.н., начальник Управления здравоохранения Липецкой области, г. Липецк;

Кирюшин В.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой профильных гигиенических дисциплин с курсом гигиены, эпидемиологии и организации госсанэпидслужбы ФДПО ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет, г. Рязань.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616-053.4

**ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ  
У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ  
С ЗАГРЯЗНЕНИЕМ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА  
БЕНЗОЛОМ, ФЕНОЛОМ, БЕНЗ(А)ПИРЕНОМ**

**<sup>1,2</sup>Лужецкий К.П., <sup>1,2</sup>Устинова О.Ю., <sup>1</sup>Палагина Л.Н., <sup>1,2</sup>Маклакова О.А.**

<sup>1</sup>*ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru;*

<sup>2</sup>*Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь*

Проведено исследование 288 детей дошкольного возраста, проживающих в условиях комбинированного стромогенного воздействия (лёгкий йодный дефицит, аэрогенное загрязнения атмосферного воздуха бензолом, фенолом, бенз(а)пиреном). Установлены особенности формирования эндокринных нарушений у детей, доказана их связь с повышенным содержанием в крови бензола, фенола и бенз(а)пирена. В условиях аэрогенного воздействия исследованных химических веществ выявлены нарушения тиреоидного гомеостаза, углеводного и жирового обмена (эндемический зоб (E04.9), избыточное питание (E67.8) и ожирение (E66.0) диагностировались в 1,6-2,4 раза чаще, чем в группе сравнения). У детей, проживающих в районах химического загрязнения атмосферного воздуха веществами, оказывающими воздействие на гормоногенез и процессы развития, выявлен сниженный уровень йодного обеспечения, изменения структуры и объема щитовидной железы в 1,2-2,4 раза чаще, чем в группе сравнения.

**Ключевые слова:** дети, тиреоидный профиль, заболевания эндокринной системы, вещества оказывающие негативное воздействие на тиреоидный обмен, бензол, фенол, бенз(а)пирен.

**FEATURES ENDOCRINE DISEASES IN CHILDREN LIVING IN AREAS  
OF AIR POLLUTION BENZENE, PHENOL, BENZO (A) PYRENE**

**<sup>1,2</sup>Luzhetskiy K.P., <sup>1,2</sup>Ustinova O.Yu., <sup>1</sup>Palagina L.N., <sup>1,2</sup>Maklakova O.A.**

<sup>1</sup>*Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru;*

<sup>2</sup>*Perm State National Research University, Perm*

A study of 288 preschool children living in conditions of combined strumogennogo exposure (light iodine deficiency, aerogenic air pollution by benzene, phenol, benzo (a) pyrene). Specific features of the formation of endocrine disorders in children proved their relationship with higher blood benzene, phenol and benzo (a) pyrene. Under the conditions studied the impact aerogenic chemicals infringements thyroid homeostasis, carbohydrate and fat metabolism (goiter (E04.9), the excess food (E67.8) and obesity (E66.0) were diagnosed in 1.6-2.4 times more than in the comparison group). Children living in areas of chemical atmospheric pollution substances affecting water hormonogenez and development processes, revealed a reduced level of iodine software, changes in the structure and scope of the thyroid gland in the 1.2-2.4 times higher than in the comparison group.

**Keywords:** children, thyroid profile, endocrine disorders, substance having a negative impact on thyroid metabolism, benzene, phenol, benzo (a) pyrene.

Исследование негативного воздействия техногенных химических факторов окружающей среды на состояние здоровья и показатели заболеваемости детей заслуживают большого внимания в настоящее время. Актуальность проблемы подтверждают сохраняющиеся негативные тенденции в изменении показателей здоровья населения и в первую очередь у детей на промышленно развитых территориях Российской Федерации. Особую роль среди регуляторных систем, обеспечивающих адаптацию организма человека к условиям среды обитания, занимает эндокринная система, при этом она наиболее подвержена негативному воздействию техногенных химических факторов окружающей среды [1, 2, 3, 4].

Среди химических факторов, наиболее серьезную угрозу для формирования эндокринной патологии, нарушений гормоноге-

неза и процессов развития у детей при хроническом ингаляционном воздействии представляют ароматические (бензол), кислородсодержащие (фенол) и полициклические углеводороды (бенз(а)пирен), оказывающие негативное воздействие на фоне дефицита эссенциальных микроэлементов (йод, цинк) [5, 6].

Вместе с тем, ранее выполненные исследования не в полном объеме характеризуют клинические особенности формирования эндокринных нарушений у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха веществами, оказывающими негативное воздействие на гормоногенез.

**Цель исследования:** выявить клинические особенности формирования эндокринных нарушений у детей на территориях с загрязнением атмосферного воздуха веще-

ствами, оказывающими воздействие на гормоногенез, и изучить их связь с воздействием химических техногенных факторов (бензол, фенол, бенз(а)пирен).

### Материалы и методы

Проведено клиническое, химико-аналитическое и функциональное обследование детского населения, проживающего в крупном промышленном городе с превышением в атмосферном воздухе содержания бензола, фенола и бенз(а)пирена до 4,1/1,35 ПДК м.р./ПДК с.с. Группу наблюдения составили 288 детей в возрасте 3-7 лет ( $5,3 \pm 0,25$  лет), 45,8 % всех обследованных детей – мальчики (132 человека), 54,2 % – девочки (156 человек).

В зависимости от уровня и спектра загрязнения среды обитания, все обследованные дети были разделены на группы: 92 человека, проживавших в зоне влияния вагонного завода (бензол, фенол), – группа наблюдения № 1; 98 человек, проживавших в центре города (фенол), – группа наблюдения № 2; 98 человек, проживавших в районе технического поселка (фенол, бенз(а)пирен), – группа наблюдения № 3.

Группу сравнения составили 94 человека в возрасте 3-7 лет ( $5,5 \pm 0,09$  лет), проживающие в условно чистом районе города, 43,6 % всех обследованных детей – мальчики (41 человек) и 56,4 % – девочки (53 человека). Исследованные территории относятся к районам с лёгким уровнем йодного дефицита.

Для выявления клинических особенностей нарушений эндокринной системы, гормоногенеза и процессов развития у детей было проведено углубленное клиничко-лабораторное обследование, которое включало: 1) осмотр врачами-специалистами (педиатр, эндокринолог); 2) ультразвуковое сканирование щитовидной железы по стандартной методике на аппарате «Toshiba VIAMO» (Япония) с использованием линейного мультислотного датчика; 3) оценку тиреоидного статуса (ТТГ, Т4 свободный, антитела к ТПО в крови) методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментного анализатора «Infinite F50 Теса» (Австрия); 4) определение уровня экскреции йода с мочой осуществляли в разовой порции мочи церий-арсенитовым методом (Wawschinek O., 1985 г.) в модификации лаборатории клинической биохимии Эндокринологического научного центра РАМН.

Определение уровня цинка в крови проводилось методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре PERKIN-ELMER-3110 с атомизацией в пламени; бенз(а)пирена – методом высо-

коэффициентной жидкостной хроматографии, бензола и фенола – методом капиллярной газовой хроматографии и парафазного анализа с использованием аппаратно-программного комплекса «Хроматэк-Кристалл-5000».

Обработка результатов исследований осуществлялась с помощью параметрических методов вариационной статистики (критерии Фишера и Стьюдента). Для оценки различий в значении параметра между малыми выборками использован непараметрический метод Манна – Уитни (Mann – Whitney U-test). Для установления причинно-следственных связей между воздействием техногенных факторов среды обитания и развитием у детей нарушений функций эндокринной системы, характерных клинических синдромов и функциональных нарушений было выполнено математическое моделирование, включающее анализ вероятности регистрации анализируемых показателей при возрастании концентрации химических веществ в крови.

### Результаты и их обсуждение

Химико-аналитическое исследование установило, что среднее содержание бензола ( $0,0017 \pm 0,001$  мг/дм<sup>3</sup>) в крови исследуемых детей группы наблюдения № 3 в 1,2 раза превышало показатель группы сравнения ( $0,0014 \pm 0,0006$  мг/дм<sup>3</sup>) ( $p < 0,05$ ), концентрация фенола ( $0,056 \pm 0,02 - 0,07 \pm 0,01$  мг/дм<sup>3</sup>) в крови детей групп наблюдения № 1, 2 в 1,5-1,8 раза превышала показатель группы сравнения ( $0,038 \pm 0,008$  мг/дм<sup>3</sup>) ( $p < 0,05$ ), в 5,6-7,0 референтный норматив ( $0,01 \pm 0,037$  мг/дм<sup>3</sup>) ( $p < 0,05$ ), содержание бенз(а)пирена ( $0,000007 - 0,00001$  нг/дм<sup>3</sup>) в группах наблюдения № 1, 2, 3 достоверно превышало референтный уровень ( $0,0 \pm 0,000$  мг/дм<sup>3</sup>) ( $p < 0,05$ ), на фоне сниженной в 2,1-2,4 раза концентрации цинка в крови ( $2,87 \pm 0,12 - 3,32 \pm 0,122$  мг/дм<sup>3</sup>) в группах наблюдения относительно референтного уровня (табл. 1).

Патология эндокринной системы в общей структуре выявленных заболеваний в группах наблюдения занимала 5 ранговое место и диагностировалась в 1,6 раз чаще (28,7%), чем в группе сравнения (18,0%,  $p = 0,037$ ). Наиболее высокий уровень эндокринной патологии выявлен в группе наблюдения № 3 – 31,5 % ( $p = 0,02$ ).

Таблица 1

Среднегрупповое содержание химических соединений в крови детей исследуемых районов, мг/дм<sup>3</sup> (M±m)

Вещество	Референтный уровень	Группа наблюдения			Группа сравнения
		№1	№2	№3	
Бензол	0,0±0,0	0,0007±0,0006	0,003±0,001*,**	0,0017±0,001*	0,0014±0,0006
Фенол	0,01±0,0037	0,056±0,02*,**	0,07±0,01***	0,036±0,008*	0,038±0,008
Бенз(а)пирен	0,0±0,0	0,0000012	0,0000071	0,00001019*	0,0000061
Цинк	7,00±0,014	3,07±0,128*,**	3,32±0,122*	2,87±0,12***	3,19±0,11

\* достоверность различий с референсным уровнем,  $p \leq 0,05$

\*\* достоверность различий с группой сравнения,  $p \leq 0,05$

В качестве приоритетных нозологических форм в группах наблюдения выявлены: эндемический зоб (E04.9), избыточное питание (E67.8) и ожирение (E66.0) у 7,3-10,1 %, 6,4-10,9 % и 3,0-6,1 % обследованных детей, что в 1,3-2,0 раза чаще, чем в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ).

У детей групп наблюдения установлена достоверная причинно-следственная связь вероятности развития заболеваний эндокринной системы, избыточного питания при повышенном содержании в крови бензола ( $R^2=0,76$ ;  $p=0,00$ ) и бенз(а)пирена ( $R^2=0,31-0,64$ ;  $p=0,00$ ) (табл. 2).

Содержание гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, в частности, Т4 свободного ( $16,4 \pm 1,1-16,6 \pm 0,5$  пмоль/л), ТТГ ( $1,2 \pm 0,2-1,8 \pm 0,1$  мкМЕ/см<sup>3</sup>) и антител к ТПО ( $1,9 \pm 0,5-3,0 \pm 3,6$  МЕ/см<sup>3</sup>), находилось в пределах нормы, при этом уровень свободного тироксина в группах наблюдения в 1,13 раза был достоверно ниже группы

сравнения –  $18,6 \pm 0,5$  пмоль/л ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 3).

В группах наблюдения №1,3 выявлен недостаточный уровень йодного обеспечения ( $8,5-6,9$  мкг/100см<sup>3</sup>), экскреция йода с мочой снижена в 1,8-1,4 раза относительно группы сравнения ( $12,4$  мкг/100см<sup>3</sup>), в 1,2 раза физиологической нормы. При оценке уровня йодного дефицита пониженное содержание йода в моче выявлено у 75,0-90,0 % обследованных детей при 44,4 % в группе сравнения ( $p=0,016-0,027$ ).

В группах наблюдения установлены достоверные причинно-следственные связи вероятности понижения йода в моче при повышенном содержании фенола в крови ( $R^2=0,14-0,39$ ,  $F=12,01-45,53$ ;  $p=0,000-0,002$ ).

УЗИ щитовидной железы выявило в группах наблюдения изменения структуры и объема органа у 27,6-43,4 % обследованных детей, что в 1,6-2,0 раза больше, чем в группе сравнения ( $16,7-21,8$  %,  $p=0,01-0,05$ ) (табл. 4).

**Таблица 2**

Параметры моделей связи нозологий и классов заболеваний эндокринной системы у детей исследуемых районов с химическими факторами среды обитания

Параметры моделей	b0	b1	R <sup>2</sup>	F	p
Бензол – Болезни эндокринной системы	-2,759	342,4	0,766	344,87	0,00
Бенз(а)пирен – Болезни эндокринной системы	-1,877	655,7	0,312	132,91	0,00
Бенз(а)пирен – Избыточное питание (E67.8)	2,644	133,1	0,637	509,66	0,00

**Таблица 3**

Результаты исследования гормонального гомеостаза и антител к ТПО

Показатель	Норма		Группа наблюдения (M±m)			Группа сравнения
	Low	High	№1	№2	№3	
Т4 свободный, пмоль/л	10	25	16,6±0,5*	16,4±1,1*	16,5±0,5*	18,6±0,5
ТТГ, мкМЕ/см <sup>3</sup>	0,3	4	1,4±0,1	1,2±0,2*	1,8±0,1*	1,6±0,1
Антитела к ТПО, МЕ/см <sup>3</sup>	0	30	1,9±0,5	3,0±3,6	2,7±0,9	2,9±1,0
Йод в моче, мкг/100см <sup>3</sup>	10	50	8,47±2,2*	10,6±2,7	6,9±1,4*	12,4±3,5

\* – достоверность различий показателей с группой сравнения ( $p \leq 0,001-0,05$ )

**Таблица 4**

Данные ультразвукового исследования щитовидной железы у детей исследуемых районов, %

Нозология	Группа наблюдения			Группа сравн.	Достоверность отличия		
	№ 1	№ 2	№ 3		P1	P2	P3
Наличие изменений структуры и объема щитовидной железы	32,6	43,4	28,4	16,7	0,01	0,00	0,18
Увеличение тиреоидного объема	27,6	33,4	28,1	21,8	0,59	0,26	0,52
Диффузные изменения структуры щ.ж.	28,7	36,7	36,3	17,9	0,08	0,02	0,01
Нормальная структура щ.ж.	59,4	56,6	63,7	80,3	0,04	0,02	0,01

p1 – достоверность различий группы наблюдения № 1 с группой сравнения

p2 – достоверность различий группы наблюдения № 2 с группой сравнения

p3 – достоверность различий группы наблюдения № 3 с группой сравнения

### Заключение

По результатам проведенного исследования у детей, проживающих на территориях с загрязнением атмосферного воздуха веществами, оказывающими воздействие на гормоногенез (бензол, фенол, бенз(а)пирен) патология эндокринной системы диагностировалась в 1,7 раз чаще (28,7 %), чем в группе сравнения (18,0 %,  $p=0,037$ ). В качестве приоритетных нозологических форм в группах наблюдения диагностируются – эндемический зоб (E04.9), избыточное питание (E67.8), ожирение (E66.0) у 3,0-10,9 % обследованных детей, что в 1,3-2,0 раза чаще, чем в группе сравнения ( $p \leq 0,05$ ). Установлена достоверная причинно-следственная связь развития заболеваний эндокринной системы и избыточного питания при повышенном содержании в крови бензола ( $R^2=0,76$ ;  $p=0,00$ ) и бенз(а)пирена ( $R^2=0,31-0,64$ ;  $p=0,00$ ).

Диагностирован сниженный уровень йодного обеспечения (в 1,8-1,4 раза относительно группы сравнения снижена экскреция йода с мочой – 8,5-6,9 мкг/100 см<sup>3</sup>, уровень свободного тироксина в группах наблюдения в 1,1 раза достоверно ниже группы сравнения), связанный с воздействием химических стромогенов (снижения экскреции йода при увеличении содержания фенола в крови,  $R^2=0,14-0,39$ ,  $F=12,01-45,53$ ,  $p = 0,000-0,002$ ). Ультразвуковое исследование щитовидной железы выявило в группах наблюдения изменения структуры и объема органа у 27,6-43,4 % обследованных детей, что в 1,6-2,0 раза больше, чем в группе сравнения (16,7-21,8 %,  $p=0,01-0,05$ ).

### Список литературы

1. Возгомент О.В., Корюкина И.П., Аминова А.И., Лужецкий К.П., Фарносова С.В. Гигиеническая характеристика факторов, формирующих тиреоидную патологию у детей // *Фундаментальные исследования*. – №2. – 2010. – С. 28–30.
2. Баранов А.А., Ильин А.Г. Основные тенденции динамики состояния здоровья детей в российской федерации. Пути решения проблем // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – № 6. – 2011. – С. 12-18.
3. Дедов И.И. Дефицит йода – угроза здоровью и развитию детей в России. (Национальный доклад) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Е.А. Трошина. – М., 2006. – 123 с.
4. Зайцева Н.В., Май И.В., Балашов С.Ю. Медико-биологические показатели состояния здоровья населения в ус-

ловиях комплексного природно-техногенного загрязнения среды обитания // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2009. – № 1-6. Т. 11. – С. 1144-1148.

5. Лужецкий К.П., Устинова О.Ю., Палагина Л.Н. Структурно-динамический анализ эндокринной патологии у детей, проживающих в условиях воздействия химических техногенных факторов среды обитания (на примере Пермского края) // *Здоровье населения и среда обитания*. – № 11 (248). – 2013. – С. 32-35.

6. Лужецкий К.П., Корюкина И.П., Устинова О.Ю., Бурдина Л.В., Штина И.Е. Особенности клинико-лабораторного статуса у детей с йоддефицитными заболеваниями, проживающих в условиях комбинированного воздействия природно-техногенных факторов // *Фундаментальные исследования*. – № 2. – 2010. – С. 65-67.

### References

1. Vozgoment OV Koryukina IP, Aminov AI Luzhetsky KP Farnosova SV Hygienic characteristics of the factors shaping thyroid disease in children. *Fundamental research*. – № 2. – 2010. – P. 28-30.
2. Baranov AA, Ilyin AG Major trends in the health of children in the Russian Federation. Solutions to problems. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. – № 6. – 2011. – P. 12-18.
3. Grandfathers II Iodine deficiency – a threat to the health and development of children in Russia. (NATIONAL REPORT) // *Grandfathers*, GA Melnichenko, EA Troshina // – М., – 2006. – 123 p.
4. Zaitseva NV, May IV, Balashov SY Medical and biological health indicators in integrated natural and man-made environmental pollution. *Proceedings of the Samara Scientific Center, Russian Academy of Sciences*. – № 1-6. – 2009. Т. 11. – С. 1144-1148.
5. Luzhetsky KP, O. Ustinov, Palagina LN Structural and dynamic analysis of endocrine diseases in children living in conditions of anthropogenic chemical environmental factors (for example, Perm Krai). *Public health and the environment*. – № 11 (248). – 2013. – P. 32-35.
6. Luzhetsky KP Koryukina IP, Ustinova OY, Burdin LV, IE Shtina Features of clinical and laboratory status in children with iodine deficiency diseases, living in the combined effects of natural and anthropogenic factors. *Fundamental research*. – № 2. – 2010. – P. 65-67.

### Рецензенты:

Землянова М.А., д.м.н., профессор, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Репецкая М.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 616.72-002.77:615.83

## ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ СУБЪЕКТИВНОГО КОНТРОЛЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДА БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Лященко М.А., Грехов Р.А., Харченко С.А., Сулейманова Г.П.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии»  
Российской академии медицинских наук, Волгоград, e-mail: izmail\_88@mail.ru

Было проведено исследование влияния курса терапии с использованием биологической обратной связи (БОС) на изменение уровня субъективного контроля у 20 пациентов с ревматоидным артритом (РА). Контрольная группа больных РА, сопоставимая по половому составу, возрасту и длительности заболевания, получала аналогичное медикаментозное и физиотерапевтическое лечение. Было выявлено повышение баллов опросника по шкале экстернатности у больных РА в общей сфере ( $3,03 \pm 0,3$ ), а также в сфере отношения к заболеванию ( $3,86 \pm 0,23$ ) и сфере производственных отношений ( $3,43 \pm 0,25$ ). В результате проведенных сеансов БОС тренинга у пациентов с РА отмечалось повышение интернатности по шкале общей сферы ( $p < 0,05$ ) и шкале отношения к заболеванию ( $p < 0,01$ ), что может являться свидетельством повышения ответственности пациента за свое здоровье, улучшения комплаенса.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, БОС терапия, уровень субъективного контроля.

## THE CHANGES OF THE LEVEL OF SUBJECTIVE CONTROL AFTER THE COURSE OF BIOFEEDBACK TRAINING IN PATIENTS SUFFERING FROM RHEUMATOID ARTHRITIS

Lyashchenko M.A., Grekhov R.A., Kharchenko S.A., Suleymanova G.P.

Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology»  
of the Russian Academy of Medical Sciences, Volgograd, e-mail: izmail\_88@mail.ru

The effect of therapy using biofeedback (BFB) to the level of subjective control in 20 patients with rheumatoid arthritis (RA) was evaluated. The control group of patients with RA, comparable by gender, age and duration of the disease, received a similar medication and physiotherapeutic treatment. It was found increased scores of the questionnaire on externality factor scale in patients with RA of the general area ( $3,03 \pm 0,3$ ), in the sphere of attitude to the disease ( $3,86 \pm 0,23$ ) and labour relations ( $3,43 \pm 0,25$ ). As a result of biofeedback training sessions, there was an increase of internality on the scale of the general area ( $p < 0,05$ ) and the scale of attitude to the disease ( $p < 0,01$ ), which may be evidence of increasing the RA patient's responsibility for their health, and improvement of compliance.

**Keywords:** rheumatoid arthritis, biofeedback, locus of control.

Поиск новых методов лечения РА не перестает оставаться актуальным и по сей день [5]. Хотя основным методом лечения РА является фармакотерапия, не ослабевает интерес к поиску дополнительных методов нелекарственной терапии, направленных на снижение хронической боли и улучшение качества жизни. Известно, что активное участие пациента в лечении может существенно повлиять на эффективность терапии. Одним из видов лечебного воздействия, который предполагает активное участие пациента в лечении, является метод, основанный на саморегуляции психофизиологических функций посредством биологической обратной связи (БОС) [1].

Метод БОС – это вид тренинга, который помогает человеку произвольно контролировать свои физиологические показатели. Основная цель данного метода заключается в осознании ранее неосознаваемых процессов (частота сердечных сокращений, глубина и частота дыхания, температура кожи и т.д.), сначала путем контролирования внеш-

них сигналов, а затем путем сознательного регулирования физиологических механизмов и усвоения такого вида поведения при котором человек сможет снижать или предотвращать симптомы болезни.

Особое значение в этой связи имеет изучение уровня субъективного контроля (УСК) – качество, характеризующее склонность человека приписывать ответственность за результаты своей деятельности либо внешним силам, либо собственным усилиям. УСК оказывает регулирующее влияние на многие аспекты поведения человека, играя важную роль в формировании межличностных взаимоотношений, в способе разрешения стрессовых ситуаций, в отношении к болезни и терапевтическим мероприятиям [3].

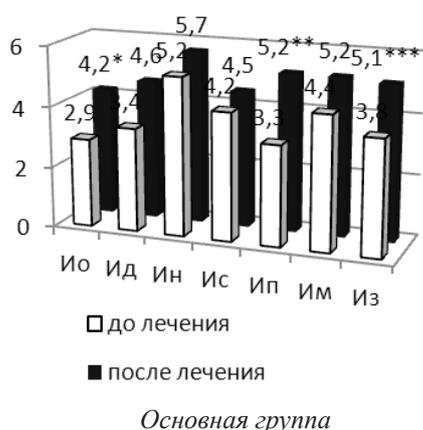
**Цель:** изучить влияние биологической обратной связи на уровень субъективного контроля у пациентов, страдающих ревматоидным артритом, и обосновать использование данного метода в комплексном лечении заболевания.

### Материалы и методы

Были обследованы 40 пациентов с диагнозом РА, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении клинической больницы №25 г. Волгограда.

Средний возраст обследованных больных = 48,6 лет  $\pm$  7,73 года (от 30 до 70 лет), женщины составляли большинство = 26 (86 %), средняя продолжительность заболевания = 12 лет  $\pm$  3,44 года. При проведении исследования использовалась методика УСК (Головей Л.А., Рыбалко Е.Ф., 2005).

Больные РА были разделены на две группы: основную (20 человек) и контрольную (20 человек), получающие стандартное лечение (рисунок).



Примечание:

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Io – шкала общей интернальности; Id – шкала интернальности в области достижений; In – шкала интернальности в области неудач; Is – шкала интернальности в семейных отношениях; Ip – шкала интернальности в производственных отношениях; Im – шкала интернальности в области межличностных отношений; Iz – шкала интернальности в отношении здоровья и болезни.

*Показатели УСК у больных РА  
основной и контрольной групп  
до и после лечения*

Пациенты основной группы получали комплексную терапию с включением 14 сеансов БОС-тренинга,

преимущественно на основе параметров электрической активности мозга – релаксация по ЭЭГ с помощью психофизиологического реабилитационного комплекса «Реакор» производства фирмы «Медиком МТД» (г. Таганрог).

### Результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования мы выявили повышение баллов по шкале экстернальности у больных РА в общей сфере ( $3,03 \pm 0,3$ ), а также в сфере отношения к заболеванию ( $3,86 \pm 0,23$ ) и сфере производственных отношений ( $3,43 \pm 0,25$ ).

После проведения курса БОС-терапии наблюдалось повышение уровня интернальности по шкалам общей сферы ( $p < 0,05$ ) и отношения к заболеванию ( $p < 0,01$ ) у пациентов основной группы. В контрольной группе пациентов, получающих конвенциональное лечение, динамика результатов была недостоверной.

УСК оказывает регулирующее влияние на многие аспекты поведения человека, играя важную роль в формировании межличностных взаимоотношений, в способе разрешения стрессовых ситуаций, в отношении к болезни и терапевтическим мероприятиям. Экстернальность проявляется в том, что пациенты предпочитают перекладывать ответственность за важные события своей жизни на внешние обстоятельства. В сфере отношения к заболеванию экстернальность проявляется в том, что пациент ведет себя пассивно, так как полагает, что никак не может повлиять на течение болезни, перекладывая всю ответственность за результаты лечения на медицинских работников, что может привести к возникновению тревожно-депрессивных реакций, снижению самооценки, несоблюдению лечебного режима. Возникновение болезни и связанные с ней социальные последствия (нарушение трудоспособности, утрата социальных ролей и т. д.) могут вызвать развитие «наученной беспомощности». Наученная беспомощность определяется как состояние, возникающее в результате неконтролируемых негативных событий, которое проявляется в виде характерных эмоциональных, мотивационных и когнитивных нарушений. Больной, испытывающий данное состояние, ожидает неудачи в лечении и теряет контроль за соблюдением режима лечения.

На основании полученных результатов мы предлагаем использование БОС-тренингов для профилактики и коррекции состояния наученной беспомощности путем повышения уровня интернальности пациентов.

Предполагается, что повышение интернальности в процессе БОС-терапии связано

с научением пациента навыкам саморегуляции физиологических процессов. По-видимому, механизмы терапевтического эффекта БОС-терапии у больных РА заключаются не только в изменениях физиологических параметров, но и в смещении уровня субъективного контроля с экстернатального на интернатальный, что может способствовать уменьшению невротических жалоб, улучшению самооценки пациента, мобилизации его волевого потенциала и повышению комплаенса.

### Выводы

В результате проведенного комплексного курса лечения с использованием метода БОС у больных было отмечено повышение интернатальности по шкалам общей сферы и сферы отношения к заболеванию, что приводит к осознанию пациентами своей ответственности за свое здоровье и результаты лечения, повышению уровня комплаенса, что будет способствовать повышению эффективности лечения РА.

Таким образом, в результате проведенных исследований была показана целесообразность применения метода БОС-терапии в лечении больных РА.

### Список литературы

1. Астахова А.И. БОС тренинг как инструмент терапевтического контакта / А.И. Астахова, Т.А. Кицина // Известия южного федерального университета: технические науки. – 2008. – № 6. – С. 49-53.
2. Грехов Р.А. Коррекция психоэмоционального состояния больных системной склеродермией с использованием метода биологической обратной связи / Р.А. Грехов, А.В. Александров, С.А. Харченко, Г.П. Сулейманова, Е.Г. Черкесова, Е.А. Бондаренко, Е.В. Тарасова, И.А. Зборовская //

Фундаментальные исследования. – 2012. – №10 (часть 2). – С. 300-304.

3. Практикум по возрастной психологии / под ред. Л.А. Головей, Е.Ф. Рыбалко. – СПб.: Речь, 2005. – 688 с.

4. Суркова Е.В. Значение некоторых психологических факторов в контроле и лечении сахарного диабета / Е.В.Суркова // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т. 50, №1. – С.44-46.

5. Шостак Н.А. Ревматоидный артрит – современный взгляд на проблему / Н.А. Шостак // Медицинский совет. – 2012. – №4. – С. 89-91.

### References

1. Astahova A.I. BOS trening kak instrument terapevticheskogo kontakta / A.I. Astahova, T.A. Kicina // Izvestija juzhnogo federal'nogo universiteta: tehnicheckie nauki – 2008. – № 6. – S. 49-53.

2. Grekhov R.A. Korrekcija psihohemocional'nogo sostojanija bol'nyh sistemnoj sklerodermiej s ispol'zovaniem metoda biologicheskoy obratnoj svjazi / R.A. Grekhov, A.V. Aleksandrov, S.A. Kharchenko, G.P. Sulejmanova, E.G. Cherkesova, E.A. Bondarenko, E.V. Tarasova, I.A. Zborovskaja // Fundamental'nye issledovanija – 2012. – №10 (chast' 2). – S. 300-304.

3. Praktikum po vozrastnoj psihologii / Pod red. L.A. Golovej, E.F. Rybalko. –SPb: Rech', 2005.- 688 s.

4. Surkova E.V. Znachenie nekotoryh psihologicheskikh faktorov v kontrole i lechenii sahar'nogo diabeta / E.V.Surkova // Problemy jendokrinologii. 2004. – t.50, №1. – S.44-46.

5. Shostak N.A. Revmatoidnyj artrit – sovremennyj vzgljad na problemu / N.A. Shostak // Medicinskij sovet – 2012. – №4. – S. 89-91.

### Рецензенты:

Зборовский А.Б., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград;

Шилова Л.Н., д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 616.248-053.4

## ОСОБЕННОСТИ НЕКОНТРОЛИРУЕМЫХ ФОРМ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ АЭРОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ МЕТАЛЛОВ (МАРГАНЕЦ, ВАНАДИЙ)

<sup>1,2</sup>Маклакова О.А., <sup>1,2</sup>Устинова О.Ю., <sup>1</sup>Валина С.Л.<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru;<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь

Проведено клиническое обследование детей с неконтролируемой бронхиальной астмой, проживающих в условиях аэрогенного загрязнения среды обитания соединениями металлов (марганец, ванадий). Установлено, что заболевание у них в 2,1-2,8 раза чаще имело более тяжелое течение с частыми обострениями, торпидность к лечению, сопровождалось выраженным нарушением носового дыхания и вегетативной дисфункцией с активацией парасимпатического отдела, напряжением адаптационно-компенсаторных механизмов и снижением противоинойфекционной защиты. В результате исследования выявлено, что у детей с повышенным содержанием в крови марганца и ванадия неконтролируемая бронхиальная астма протекала с высоким уровнем сенсибилизации, снижением функции всех звеньев иммунной системы, истощением ресурсов антиоксидантной системы и интенсификацией перекисного окисления липидов клеточных мембран, свидетельствующие о нарушении деятельности регуляторных систем.

**Ключевые слова:** неконтролируемая бронхиальная астма, вегетативная дисфункция, оксидантная и антиоксидантные системы, марганец, ванадий.

## ESPECIALLY UNCONTROLLED BRONCHIAL ASTMA IN CHILDREN LIVING IN AIRBORNE EXPOSURE TO COMPOUNDS OF METALS (MANGANESE, VANADIUM)

<sup>1,2</sup>Maklakova O.A., <sup>1,2</sup>Ustinova O.Y., <sup>1</sup>Valina S.L.<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru;<sup>2</sup>Perm State National Research University, Perm.

A clinical examination of children with uncontrolled asthma living in aerogenic environmental pollution metal compounds (manganese, vanadium). Found that disease in their 2.1-2.8 times more likely to have a more severe course with frequent exacerbations, torpid to treatment, accompanied by marked disturbance of nasal breathing and autonomic dysfunction with activation of the parasympathetic division and voltage adaptation and compensatory mechanisms. The study revealed that children with elevated blood levels of manganese and vanadium uncontrolled asthma proceeded with a high level of sensitization, decreased function of all parts of the immune system, resource depletion of antioxidant systems and intensification of lipid peroxidation of cell membranes, indicating disruption of the regulatory systems.

**Keywords:** uncontrolled asthma, autonomic dysfunction, oxidant and antioxidant system, manganese, vanadium.

Эпидемиологические исследования последнего десятилетия в России свидетельствуют, что бронхиальной астмой (БА) болеют 5-10 % детского населения и частота ее встречаемости имеет тенденцию к ежегодному увеличению. Формируясь в детском возрасте 2/3 случаев БА сохраняется во взрослом состоянии, сокращая среднюю продолжительность жизни мужчин на 6,6 года, а женщин – на 13,5 лет [1, 2, 5, 6]. Результаты рандомизированных клинических исследований по оценке эффективности противоастматических препаратов установили, что уровень контроля над БА составляет 25-68 %, а частота неконтролируемой БА достигает 50 % [1, 5, 6]. В настоящее время показано, что на достижение контроля над течением БА влияют внешнесредовые факторы, которые потен-

цируют раннюю манифестацию генетической предрасположенности к аллергической патологии [1, 4].

В условиях хронической экспозиции марганца и ванадия в генетически детерминированном организме детей формируются дополнительные звенья поддержания иммуно-аллергического воспаления, обусловленные особенностями их метаболизма и механизмом действия данных металлов на местном (слизистые оболочки органов дыхания) и системном (иммунная, вегетативная нервная системы, механизмы антиоксидантной защиты) уровнях. Поступая в организм в виде гаптенов, марганец и ванадий после соединения с белками крови приобретают свойства аллергенов, вызывают дополнительную специфическую сенсибилизацию, повышают иммунологическую

агрессивность причинно-значимых аллергенов (бытовых, пыльцевых, пищевых) и приводят к нарушениями гомеостаза окислительно-антиоксидантных процессов [1, 3, 7, 8, 9]. Кроме того, хроническое ингаляционное воздействие марганца вызывает развитие вегетативной нарушений с активацией парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [1, 4, 8]. Потенцированное аллергическое воспаление, опосредованное воздействием марганца и ванадия, развитие общетоксических и прооксидантных эффектов на фоне вегетативных нарушений может явиться причинами формирования резистентности к базисной терапии БА и вести к нарушению контроля над ее течением [1, 3, 6]. Таким образом, изучение особенностей неконтролируемой бронхиальной астмы в условиях аэрогенного воздействия марганца и ванадия являются основой для разработки в дальнейшем специализированных медико-профилактических мероприятий.

**Цель исследования:** выявление особенностей течения неконтролируемых форм бронхиальной астмы у детей, проживающих на территориях загрязнения атмосферного воздуха соединениями металлов (марганец, ванадий).

#### Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 167 детей в возрасте 5-7 лет (группа наблюдения), проживающих на территориях загрязнения атмосферного воздуха аэрозолями соединений металлов (марганец, ванадий) выше 1 ПДКс.с. и риском развития заболеваний органов дыхания выше приемлемого уровня (НИ=1,34-17,22). Группу сравнения составили 50 человек с БА, проживающих на территориях относительно санитарно-гигиенического благополучия и риском развития патологии органов дыхания (НИ) менее 1,0. Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Оценка состояния здоровья детей включала клиническое (консультация педиатра, врача аллерголога-иммунолога и невролога), инструментальное (передняя активная риноманометрия с автоматическим анализом объёмно-скоростных показателей носового дыхания; спирографический тест с форсированным выдохом, расчетом должных величин показателей кривой “поток-объем”; кардиоинтервалография на компьютерном кардиокомплексе с программой “Поли-Спектр”, основанной на математическом анализе сердечного ритма) и лабораторное обследование.

Лабораторная диагностика включала определение биохимических (антиоксидантная активность крови, малоновый диальдегид плазмы, гидропероксида липидов, глутатионпероксидаза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, глутатион-S-трансфераза с использованием спектрофотометра ПЭ-5300в (Россия, г.С-Петербург) и анализатора иммуноферментного микропланшетного автоматического «Infinite F50», (Тесап, Австрия)), иммунологических показателей (показатели фагоцитоза определялись методом микроскопии, иммуноглобулины А, М, G – методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, IgE общий

и специфические IgG к марганцу и ванадию – с помощью анализатора лабораторный иммунологический «ELx808IU», (США) (Biotek), субпопуляции лимфоцитов – на проточном цитометре FACSCalibur фирмы «Becton Dickinson» с использованием универсальной программы CellQuestPro). В качестве критериев оценки отклонений лабораторных показателей использовались возрастные физиологические уровни.

Содержание в крови марганца определялось на атомно-абсорбционном спектрометре компании Perkin Elmer «Analyst – 400», ванадия – на масс-спектрометре с индуктивно-связанной аргонной плазмой фирмы «Agilent 0077сх».

Все биомедицинские исследования выполнялись с обязательным соблюдением этических принципов медико-биологических исследований, изложенных в Хельсинкской Декларации 1975 года с дополнениями 1983 года, с Национальным стандартом РФ ГОСТ-Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» (ICH E6 GCP).

Оценку достоверности полученных результатов проводили с использованием критериев Стьюдента и Фишера. Причинно-следственные связей содержания в крови ванадия и марганца с частотой встречаемости клинических симптомов, отклонениями инструментальных и лабораторных показателей описывали с использованием модели логической регрессии.

#### Результаты исследования

В ходе исследования особенностей клинической манифестации неконтролируемой БА было установлено, что 74 % детей группы наблюдения отмечали появление одышки и кашля днем более 2 раз в неделю; 78 % – ограничение физической активности из-за симптомов БА; 68 % – ночные пробуждения, связанные с кашлем и/или одышкой более 2 раз в месяц; 63 % – повышенную потребность в бета<sub>2</sub>-агонистах короткого действия (более 4 доз в неделю), в группе сравнения таких пациентов было в 2,1-2,8 раза меньше (p=0,01-0,047). Обострения БА в среднетяжелой и тяжелой форме встречались в 2,5 раза чаще у детей, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания (p=0,042). Кроме того, дети с БА, проживающие на территориях загрязнения атмосферного воздуха металлами, болели в 2,3 раза чаще простудными заболеваниями в отличие от группы сравнения (p=0,016).

У детей группы наблюдения регистрировались достоверно в 2,5-3 раза чаще жалобы вегетативного характера в виде головных болей, головокружения, потливости, быстрой утомляемости, раздражительности, рассеянность, непереносимости транспорта, субфебрилитета при ОРВИ (p=0,02-0,04). При объективном осмотре у 2/3 детей группы наблюдения была выявлена патология нервной системы (синдром дефицита внимания с гиперактивностью, астено-невротический синдром), что в 2 раза чаще, чем у детей группы сравнения (p=0,04).

В ходе химико-аналитического исследования у детей группы наблюдения установлено более чем в 1,5 раза превышение рефе-

ренсных концентраций в крови марганца и ванадия и в 1,4 раза показателя группы сравнения ( $p=0,001-0,003$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Содержание химических веществ в крови обследованных детей ( $M\pm m$ ), мкг/см<sup>3</sup>

Показатель	Референсный уровень	Группа наблюдения	Группа сравнения	p*
Ванадий	0,007±0,001	0,012±0,001	0,009±0,001	0,001
Марганец	0,012±0,001	0,022±0,002	0,015±0,001	0,003

p\* – достоверность различий между группой наблюдения и группой сравнения

Результаты клинико-лабораторного исследования показали наличие у детей группы наблюдения более выраженной неспецифической сенсibilизации в виде увеличения абсолютного числа эозинофилов (до  $450,0\pm 23,0 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,007$ ) и значения эозинофильно-лимфоцитарного индекса ( $0,087\pm 0,01$  у.е.,  $p=0,001$ ), связанных с повышенным уровне в крови марганца ( $R^2=0,37-0,39$  при  $p<0,05$ ). Нарушение клеточного звена иммунной системы у пациентов, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами, проявлялось в уменьшении в 1,5 раза количества CD3+-лимфоцитов ( $p<0,01$ ), CD4+-лимфоцитов ( $p=0,01$ ) и в 1,3 раза снижении фагоцитарной активности лейкоцитов ( $p=0,027$ ), обусловленных увеличением концентрации ванадия в крови ( $R^2=0,12-0,31$ ,  $p<0,05$ ). Об изменении гуморального ответа у детей группы наблюдения относительно показателей группы сравнения свидетельствовало снижение уровня Ig A в 1,3 раза и Ig G в 1,2 раза ( $p=0,01$ ) при возрастании в крови концентраций марганца и ванадия ( $R^2=-0,11-0,41$ ,  $p<0,05$ ). У 76,44 % детей, проживающих на территориях загрязнения атмосферного воздуха металлами, регистрировалось повышение содержания общего Ig E ( $p=0,003$ ), связанное с увеличением уровня марганца в крови ( $R^2=0,22$ ,  $p<0,05$ ). Кроме того, у каждого третьего ребенка группы наблюдения выявлено наличие специфической сенсibilизации к ванадию (Ig G – 0,354 у.е.) и марганцу (Ig E –  $0,295\pm 0,08$  МЕ/мл).

При биохимическом исследовании крови у детей, проживающих в условиях загрязнения атмосферного воздуха металлами, выявлен дисбаланс антиоксидантной и оксидантной систем организма, проявляющийся снижением на 15-20 % показателей антиоксидантной активности плазмы, глутатионпероксидазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатион-S-трансферазы и повышением в 1,2-1,4 раза уровня малоно-

вого диальдегида плазмы ( $p=0,0001-0,005$ ), гидроперекиси липидов в плазме крови ( $p=0,03$ ). Установлены обратные корреляционные отношения между этими показателями и содержанием в крови марганца ( $R^2=0,27-0,51$ ,  $p<0,05$ ).

У детей, проживающих в условиях хронического аэрогенного воздействия марганца и ванадия, установлены выраженные нарушения проходимости дыхательных путей: снижение в 1,7 раза величины суммарного обструктивного показателя носового дыхания, связанное с увеличением содержания ванадия в крови ( $R^2=-0,52$ ,  $p=0,04$ ), и в 1,3 раза повышение суммарного сопротивления ( $p=0,04$ ) при возрастании концентрации в крови марганца ( $R^2=0,47$ ,  $p=0,01$ ). Рестриктивные и обструктивные нарушения ФВД при спирографическом исследовании выявлялись до 1,6 раза чаще и в 27 % случаев имели выраженный характер.

При проведении кардиоинтервалографии установлено, что у больных с БА и повышенным содержанием в крови ванадия и марганца в 1,3 раза достоверно чаще регистрировалась исходная ваготония ( $p<0,05$ ), в то время как в группе сравнения преобладала симпатикотония. Величина вариационного размаха (Дх), отражающая активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, у детей группы наблюдения ( $0,39\pm 0,02$  у.е.) была достоверно в 1,7 раза выше физиологической нормы ( $p=0,00$ ) и в 1,3 раза – показателя группы сравнения ( $0,31\pm 0,03$  у.е.,  $p=0,001$ ) и имела прямую корреляционную зависимость от повышенного содержания марганца в крови ( $R^2=-0,44$ ,  $p=0,04$ ). Оценка вегетативной реактивности при проведении ортостатической пробы показала, что у пациентов этой группы в 1,5 раза преобладал асимпатикотонический тип ( $p<0,05$ ), свидетельствующий о напряжении и срыве адаптационно-компенсаторных механизмов. Отмечено, что у детей, проживающих в условиях негативного влияния фак-

торов химического производства, вероятность асимпатикотонической вегетативной реактивности достоверно возрастает при повышенном уровне в крови марганца ( $R^2=0,53$ ;  $F=27,31$ ;  $p=0,001$ ).

### Заключение

Проведенное клинико-функциональное обследование детей, проживающих в условиях аэрогенного воздействия соединений марганца и ванадия, показало, что неконтролируемая бронхиальная астма у них проявлялась более тяжелым течением с частыми обострениями, торпидностью к базисной терапии, нарушением носового дыхания, снижением противоинфекционной защиты, симптомами вегетативных дисфункций, сопровождающимися супрессией клеточного, гуморального иммунитета и неспецифической резистентности; дисбалансом окислительных и антиоксидантных процессов на клеточном уровне и высоким уровнем сенсibilизации.

### Список литературы

1. Акатова А.А., Лужецкий К.П., Коровка Е.А., Устинова О.Ю. Усовершенствование методов лечения и профилактики экообусловленных форм рецидивирующего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 6. – С. 72-73.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.). Доклад рабочей группы GINA (Global Initiative for Asthma) / под ред. А.С. Белевского. – М.: Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
3. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Акатова А.А. Клинические особенности формирования бронхиальной астмы у детей в условиях воздействия геотехногенных химических факторов. – Пермь, 2007. – 145 с.
4. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 570 с.
5. Лебедеко А.А. Клинико-фармакоэпидемиологический мониторинг и прогнозирование течения бронхиальной астмы у детей: автореф. ... дис. д-ра мед. наук / А.А. Лебедеко. – Ростов-на Дону, 2011. – 45 с.
6. Овсянников Н.В. Бронхиальная астма в промышленном регионе: комплексный подход к профилактике, диагностике и лечению: автореф. ... дис. д-ра мед. наук. – Омск, 2012. – 29 с.
7. Устинова О.Ю., Лужецкий К.П. Клинические особенности течения бронхиальной астмы у детей, проживающих в условиях аэротехногенной нагрузки // Экология человека. – 2006. – № 4. – С. 28-31.

8. Girish V. Vitalpur. Allergic Rhinitis and Asthma Severity / Cleveland M. Moore, Raghbir K. Mangat et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 15-19.
9. Passalacqua G. Asthma Rhinitis Comorbidity / G. Passalacqua, L. Guerra, M. Licenziato, G. Canonica // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 15, № 3. – P.105-109.

### References

1. Akatova A.A., Luzheckij K.P., Korovka E.A., Ustinova O.Ju. Usovershenstvovanie metodov lechenija i profilaktiki je-koobuslovlennyh form recidivirujushhego obstruktivnogo bronhita i bronhial'noj astmy //Uspehi sovremennogo estestvoznani-ja. – 2010. – № 6. – S. 72-73.
2. Global'naja strategija lechenija i profilaktiki bronhial'noj astmy (peresmotr 2011 g.). Doklad rabochej grupy GINA (Global Initiative for Asthma) / Pod red. A.S. Belevskogo. – M.: Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, 2012. – 108 s.
3. Zajceva N.V., Zemljanova M.A., Akatova A.A. Klinicheskie osobennosti formirovanija bronhial'noj astmy u detej v uslovijah vozdejstvija geotehnogennyh himicheskikh faktorov. – Perm', 2007. – 145 s.
4. Kucenko S.A. Osnovy toksikologii. – SPb.: Foliant, 2002. – 570 s.
5. Lebedenko A.A. Kliniko-farmakojepidemiologicheskij monitoring i prognozirovanie techenija bronhial'noj astmy u detej; avtoref. dis. dok. med. nauk / A.A. Lebedenko. Rostov-na Donu, 2011. – 45 s.
6. Ovsjannikov N.V. Bronhial'naja astma v promyshlennom regione: kompleksnyj podhod k profilaktike, diagnostike i lecheniju: Avtoref. dis. dok. med. Nauk. – Omsk, 2012. – 29 s.
7. Ustinova O.Ju., Luzheckij K.P. Klinicheskie osobennosti techenija bronhial'noj astmy u detej, prozhivajushih v uslovijah ajerotehnogennoj nagruzki.// Jekologija cheloveka. – 2006. – № 4. – S. 28-31.
8. Girish V. Vitalpur. Allergic Rhinitis and Asthma Severity / Cleveland M. Moore, Raghbir K. Mangat et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 16, № 1. – P. 15-19.
9. Passalacqua G. Asthma Rhinitis Comorbidity/ G. Passalacqua, L.Guerra, M.Licenziato, G.Canonica // J. Allergy Clin. Immunol. – 2003. – Vol. 15, № 3. – P.105-109.

### 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;

Репецкая М.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 617.711 – 002 : 615.2

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ****Малышев А.В., Трубилин В.Н., Маккаева С.М., Янченко С.В., Аль-Рашид З.Ж., Гусев Ю.А., Рамазанова Л.Ш.***ГБУЗ Краснодарская «Краевая клиническая больница №1» им. проф. С.В. Очаповского  
Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, e-mail: jak-7@mail.ru*

Статья посвящена изучению качества жизни пациентов при проведении офтальмохирургических вмешательств. Акцентируется внимание на том, что, несмотря на относительно небольшой период активного использования в медицинской практике, определение качества жизни (КЖ) приобретает все более широкое распространение и врачебное признание. Проведение оценки КЖ у пациентов с глазной патологией позволяет узнать бесценную информацию о психофизическом состоянии больного и проследить его изменения в процессе лечения. Поэтому сведения, полученные при исследовании КЖ пациентов, в совокупности с данными традиционного офтальмологического обследования в настоящее время расцениваются как важный критерий эффективности лечебно-профилактических мероприятий у больных с нарушением зрительных функций. Главной перспективной задачей при исследовании КЖ, связанной с различными глазными заболеваниями, остается разработка универсального офтальмологического опросника на русском языке.

**Ключевые слова:** качество жизни, глазная патология.**MODERN METHODS OF QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN THE SURGICAL TREATMENT OF EYE DISEASES****Malyshev A.V., Trubilin V.N., Makkaeva S.M., Janchenko S.V., AlRashid Z.Z., Gusev Y.A., Ramazanova L.S.***GBUZ Krasnodar «Regional Clinical Hospital №1» prof. Ochapovsky Ministry of Health  
of the Krasnodar Territory, Krasnodar, e-mail: jak-7@mail.ru*

Article is devoted to the study of the quality of life of patients during ophthalmic surgery. Draws attention to the fact that despite the relatively short period of active use in clinical practice to determine the quality of life is becoming more widespread. Assess the quality of life in patients with ocular pathology allows you to learn invaluable information about the psycho-physical condition of the patient and track its changes during treatment. Information obtained in the study of quality of life are regarded as an important criterion of efficiency of medical preventive measures in patients with impaired visual functions. Main perspective is to create a universal ophthalmic questionnaire in Russian.

**Keywords:** quality of life, ocular pathology.

Качество жизни (КЖ) – это собирательное понятие, применяемое в различных областях человеческих знаний и обозначающее оценку некоторого набора условий и характеристик жизни человека, обычно основанную на его собственной степени удовлетворённости этими условиями и характеристиками [3].

В медицине под качеством жизни (англ. health related quality of life, HRQL; качество жизни, связанное со здоровьем) понимают совокупную характеристику физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемую исходя из его субъективного восприятия [4].

Термин КЖ первоначально применялся в социологии и политологии, официально в медицинскую практику он вошел только в 1977 г., после включения в рубрику Simulated Index Medicus [4].

На сегодняшний день не существует унифицированных критериев и стандартных норм изучения КЖ в медицине. Стандартизированные методики исследования

КЖ предполагают использование специального опросника, который заполняется непосредственно пациентом. Каждый опросник включает определенные критерии и шкалу оценки, при этом при расчете значений нормы следует учитывать национальные, региональные и нозологические особенности опрашиваемого [11].

Основные требования к современным опросникам были сформулированы в работе Р. Kosmidis [11]: универсальность, надежность, чувствительность к изменениям состояния здоровья каждого пациента, воспроизводимость, простота в использовании. Кроме того, опросники должны быть стандартизированными – т.е. иметь единый вариант стандартных вопросов и ответов для всех респондентов; и обладать возможностью количественной оценки показателей психофизического благополучия.

К наиболее распространенным общим опросникам в Европе относится EuroQol (EQ-5D), в США признание получил американский опросник SF-36 и его модифика-

ции (SF–22, SF–20, SF–12). Опросник SF–36 (Short Form Medical Outcomes Study, Короткая форма исследования медицинских результатов) был создан J.E. Ware (The Health Institute, New England Medical Center, Boston, США – Институт здоровья, Медицинский центр Новой Англии, Бостон) [21]. Он включает 36 вопросов по 8 сферам жизни пациента [22].

Первые исследования КЖ больных при катаракте были проведены группой ученых из Дании под руководством P. Bernth-Peterson в начале 80-х годов прошлого века. Однако настоящий переворот в понимании значения КЖ для офтальмологических пациентов произошел после обнародования результатов крупномасштабного исследования P.P. Lee с соавт. [12] в 1997 г. Результаты исследования КЖ при различных видах глазной патологии установили их значительное воздействие на степень психического комфорта и адаптации человека, превосходящее влияние сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний, которые могут представлять непосредственную угрозу для жизни человека. В последующие годы было проведено большое количество исследований КЖ в офтальмологии, в основном у больных с катарактой, глаукомой и возрастной макулярной дегенерацией сетчатки [8, 23].

Большинство опросников, предназначенных для пациентов с глазными болезнями, используются одновременно с одной из общих методик оценки КЖ, поскольку до сих пор не создано универсального офтальмологического опросника [2]. Широкое распространение в офтальмологии получили опросники ADVS, NEI–VFQ и VF–14 [3].

Самым обширным офтальмологическим опросником на сегодняшний день является NEI–VFQ (NEI–VFQ – National Eye Institute Visual Function Questionnaire, Анкета зрительных функций), разработанный в середине 90-х годов прошлого века учеными Национального Института Глаза (National Eye Institute), США [23]. NEI–VFQ состоит из 51 вопроса, которые оценивают состояние по 13 различным показателям: общее здоровье, общий показатель состояния зрительных функций, глазная боль, зрение вдаль и зрение вблизи, периферическое зрение, цветовое зрение, вождение автомобиля, участие в общественной жизни, психическое здоровье в связи с изменением зрения, ожидаемые изменения в состоянии зрительных функций, ограничения в привычной деятельности и степень зависимости от окружающих в связи с состоянием зрительных функций. Поскольку ответы на большое количество вопросов требуют от

больных значительных усилий, в последующем были предложены сокращенные варианты опросника, включающие 25 и 39 пунктов. В настоящее время накоплен большой опыт применения данного опросника при исследовании пациентов с возрастной макулярной дегенерацией, пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР), ретинитами различной этиологии, глаукомой, катарактой и т.д. [22].

В настоящее время создано более десяти специальных опросников, предназначенных для пациентов с катарактой, среди них Cataract Symptom Scale (Шкала симптомов катаракты), Cataract Type Specification (Спецификация типа катаракты), Catquest-9SF (Опросник при катаракте), Cataract Outcomes Questionnaire (Анкета результатов катаракты) и др. [13, 14]. По результатам ряда работ установлено преимущество опросника Catquest-9SF, состоящего из 9 пунктов, перед другими тестами ввиду простоты и удобства последнего для практического использования [14]. В ходе многочисленных исследований выявлено значительное влияние развития катаракты на уровень КЖ пациентов и достоверное улучшение КЖ после оперативного удаления помутневшего хрусталика, вне зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей глазной патологии [5, 9, 18]. В настоящее время исследование КЖ проводится для определения преимуществ оптической коррекции различными видами ИОЛ (традиционными, торическими, мультифокальными и т.д.) или той или иной хирургической техники – факкоэмульсификации или лазерной экстракции катаракты [7]. Одним из актуальных вопросов современной хирургии катаракты является влияние оперативного лечения второго глаза на показатели КЖ – большинство авторов указывают на значимое улучшение уровня психофизического комфорта после удаления помутневшего хрусталика на парном глазу, особенно при низком исходном зрении [19]. Существует и противоположное мнение о том, что хирургическое удаление катаракты на контралатеральном глазу не оказывает достоверного влияния на показатели КЖ [18]. В ряде работ установлена достоверная взаимосвязь между послеоперационным уровнем КЖ при экстракции катаракты и показателями контрастной чувствительности, аналогичная зависимость в отношении остроты зрения не выявлена [5].

В зарубежной офтальмологической практике при проведении изучения КЖ наиболее часто используется сокращенный вариант опросника NEI–VFQ – VFQ-25. Большое количество исследований КЖ было

проведено в Японии с использованием адаптированной версии опросника VFQ-25, учитывающей особенности культуры и стиль жизни местного населения [16].

Считается, что операции на стекловидном теле и сетчатке относятся к одним из самых сложных в офтальмологии, следовательно, они в наибольшей степени влияют на КЖ больных. Так, при сравнительном исследовании КЖ у пациентов после экстракции катаракты и различных витреоретинальных операций достоверное преимущество по уровню психофизического комфорта пациентов в послеоперационном периоде обнаружено в первом случае [15]. При опросе пациентов с различной витреоретинальной патологией было установлено, что максимальные предоперационные значения КЖ определялись у больных с эпиретинальной мембраной и макулярным отверстием, в то время как показатели при ПДР, диабетическом макулярном отеке (ДМО) и тромбозе ЦВС были существенно ниже. Авторы объясняют данное явление преимущественно билатеральным характером поражения зрения при ПДР и ДМО, а также выраженной системной патологией, обычно сопутствующей окклюзии ЦАС или ЦВС. После проведения витрэктомии отмечалось достоверное улучшение значений КЖ и снижение уровня метаморфопсий, которые коррелировали с до- и послеоперационным уровнем КЖ [16]. Данные наблюдения совпадали с результатами исследований группы ученых из Великобритании, применявших опросники VFQ-25 и SF-36 у пациентов с эпиретинальной мембраной до операции и спустя 4 месяца [6]. В ходе исследования было установлено, что, несмотря на отсутствие достоверного улучшения остроты зрения в результате проведения оперативного лечения, витрэктомия приводит к повышению КЖ и снижению частоты метаморфопсий у пациентов. Группа авторов из Германии [10] провела исследование при помощи опросника VFQ-25 о взаимосвязи КЖ и различных зрительных функций (остроты зрения, толщины центральной зоны сетчатки) при оперативном лечении макулярного отверстия. Достоверного взаимного влияния различных показателей выявлено не было, по мнению авторов, максимально высокого уровня КЖ после операции достигают те пациенты, которые исходно имели низкие зрительные функции и страдали от психоэмоционального дискомфорта. Также сходное исследование с применением опросника VFQ-25 у пациентов с макулярным отверстием было проведено канадскими офтальмологами [17]. Было установлено достоверное улучшение значе-

ний КЖ (общая оценка зрения, острота зрения вблизи, психическое здоровье, ролевые трудности, зависимость от посторонней помощи), а также остроты зрения больных при проведении витрэктомии.

Некоторые отечественные авторы предпринимали попытки разработки собственных офтальмологических опросников для оценки КЖ. Большинство из них представляют собой различные русифицированные адаптированные варианты наиболее известных зарубежных опросников и предназначены для тестирования больных с глаукомой. В 2008 г. в отделении травматологии, реконструктивной хирургии и протезирования Московского НИИ глазных болезней им. Гельмгольца под руководством профессора Р.А. Гундоровой был создан специальный опросник для применения при сочетанной травме глаза, который включает 19 вопросов. Принцип данного опросника основан на сочетании двух факторов: зависимость того, как отражается травма глаза, в сочетании с поражением других органов или систем на определении КЖ больными. Проведенные исследования показали снижение показателей КЖ пациентов с сочетанной травмой глаза как при оценке общего самочувствия, так и в связи с заболеванием, при этом в наибольшей степени ухудшались значения эмоциональной сферы (общее состояние здоровья и зрения, психическое здоровье, ролевые ограничения и т.д.). М.Н. Денкевиц с соавт. [1] предложила «Опросник для оценки качества жизни больных катарактой», который включает 17 вопросов, составляющих 4 блока: субъективные ощущения, связанные с наличием глазного заболевания; оценка зрительных функций на различном расстоянии; уровень социальной адаптации и степень общего психологического комфорта. Предложенный опросник, благодаря простоте использования и четкой структуре, получил достаточно широкое распространение в оценке КЖ у больных при проведении фактоэмульсификации [1].

Несмотря на относительно небольшой период активного использования в медицинской практике, определение КЖ приобретает все более широкое распространение и врачебное признание. Проведение оценки КЖ у пациентов с глазной патологией позволяет узнать бесценную информацию о психофизическом состоянии больного и проследить его изменения в процессе лечения. Поэтому сведения, полученные при исследовании КЖ пациентов, в совокупности с данными традиционного офтальмологического обследования в настоящее время расцениваются как важный критерий эф-

фективности лечебно-профилактических мероприятий у больных с нарушением зрительных функций. Главной перспективной задачей при исследовании КЖ, связанной с различными глазными заболеваниями, остается разработка универсального офтальмологического опросника.

### Список литературы

1. Девяткин А.А. Возрастная катаракта в аспекте качества жизни пациента // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2003. – № 2. – С. 161-162.
2. Кочергин С.А. Исследование статистически значимых отличий показателей качества жизни пациентов после механической травмы глаза и практически здоровых людей // Практическая медицина. – 2012. – №4. – С. 199-203.
3. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2002. – 314 с.
4. Новик А.А., Ионова Т.И. Концепция исследования качества жизни в медицине. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 1999. – С.139.
5. Fraser M.L., Meuleners L.B., Lee A.H., Ng J.Q., Morlet N. Vision, quality of life and depressive symptoms after first eye cataract surgery // Psychogeriatrics. – 2013. Oct 9.
6. Ghazi-Nouri S.M., Tranos P.G., Rubin G.S., Adams Z.C., Charteris D.G. Visual function and quality of life following vitrectomy and epiretinal membrane peel surgery // Br J Ophthalmol. – 2006. May; 90(5): 559-62.
7. Gomez M.L. Measuring the quality of vision after cataract surgery // Curr Opin Ophthalmol. – 2013. Nov 12: 392-9.
8. Hart P.M., Chakravarthy U., Stevenson M.R. Questionnaire-based survey on the importance of quality of life measures in ophthalmic practice // Eye. – 1998. – 12(Pt 1). – P.124–126.
9. Helbostad J.L., Oedegaard M., Lamb S.E., Delbaere K., Lord S.R., Sletvold O. Change in vision, visual disability, and health after cataract surgery // Optom Vis Sci. – 2013. Apr; 90(4): 392-9.
10. Hirneiss C., Neubauer A.S., Gass C.A., Reiniger I.W., Priglinger S.G., Kampik A., Haritoglou C. Visual quality of life after macular hole surgery: outcome and predictive factors // Br J Ophthalmol. – 2007. Apr; 91(4): 481-4.
11. Kosmidis P. Quality of life as a new end point // Chest. – 1996. – Vol. 109 (Suppl. 5). – P. 110-121.
12. Lee P.P., Spitzer K.A., Hays R.D. The impact of blurred vision on functioning and well-being // Ophthalmology. – 1997. – Vol. 104. – №3. – P.390–396.
13. Lundström M., Pesudovs K. Questionnaires for measuring cataract surgery outcomes // J Cataract Refract Surg. – 2011. May; 37(5): 945-59.
14. McAlinden C., Gothwal V.K., Khadka J., Wright T.A., Lamoureux E.L., Pesudovs K. A head-to-head comparison of 16 cataract surgery outcome questionnaires // Ophthalmology. – 2011. Dec; 118(12): 2374-81.
15. Mozaffarieh M., Krepler K., Heinzl H., Sacu S., Wedrich A. Visual function, quality of life and patient satisfaction after ophthalmic surgery: a comparative study // Ophthalmologica. – 2004. Jan-Feb; 218(1): 26-30.
16. Okamoto F., Okamoto Y., Fukuda S., Hiraoka T., Oshika T. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2010. Feb; 51(2): 744-51.
17. Rayat J., Almeida D.R., Belliveau M., Wong J., Gale J. Visual function and vision-related quality of life after macular hole surgery with short-duration, 3-day face-down positioning // Can J Ophthalmol. – 2011. Oct; 46(5): 399-402.
18. Skiadaresi E., McAlinden C., Pesudovs K., Polizzi S., Khadka J., Ravalico G. Subjective quality of vision before and

after cataract surgery // Arch Ophthalmol. – 2012. Nov; 130(11): 1377-82.

19. Tan A.C., Tay W.T., Zheng Y.F., Tan A.G., Wang J.J., Mitchell P., Wong T.Y., Lamoureux E.L. The impact of bilateral or unilateral cataract surgery on visual functioning: when does second eye cataract surgery benefit patients? // Br J Ophthalmol. – 2012. Jun; 96(6): 846-51.
20. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual – The Health Institute, New England Medical Center. – Boston: Mass, 1994.
21. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36 item short form health survey (SF – 36): conceptual framework and item selection // Medical Care. – 1992. – Vol. 30. – P. 473 – 483.
22. Whitehouse R. Measure of outcome in current clinical trials of eyecare // NIH. – 2001. – P. 98-201.
23. Yelin E. Measuring Functional Capacity of Persons with Disabilities in Light of Emerging Demands in the Workplace // NAP. – 1999. – P.100-161.

### References

1. Devjatkin A.A. Vozrastnaja katarakta v aspekte kachestva zhizni pacienta [Senil cataract in the aspect of the patient's quality of life]. Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Herald of the Russian State Medical University], 2003, no. 2, pp. 161-162.
2. Kochergin S.A. Issledovanie statisticheski znachimyh otlichij pokazatelej kachestva zhizni pacientov posle mehanicheskoj travmy glaza i prakticheski zdorovyh ljudej [Study statistically significant differences in quality of life of patients after mechanical trauma to the eye and healthy people]. Prakticheskaja medicina [The practice of medicine], 2012, no. 4, pp. 199-203.
3. Novik A.A., Ionova T.I. Rukovodstvo po issledovaniju kachestva zhizni v medicine [Guidance on the quality of life research in medicine]. Moscow, OLMA-Press, 2002, 314 p.
4. Novik A.A., Ionova T.I. Konceptija issledovanija kachestva zhizni v medicine [The concept of quality of life assessment in medicine]. Sankt-Peterburg, JELBI, 1999, 139 p.
5. Fraser M.L., Meuleners L.B., Lee A.H., Ng J.Q., Morlet N. Vision, quality of life and depressive symptoms after first eye cataract surgery. Psychogeriatrics. 2013 Oct 9.
6. Ghazi-Nouri S.M., Tranos P.G., Rubin G.S., Adams Z.C., Charteris D.G. Visual function and quality of life following vitrectomy and epiretinal membrane peel surgery. Br J Ophthalmol. 2006 May;90(5):559-62.
7. Gomez M.L. Measuring the quality of vision after cataract surgery. Curr Opin Ophthalmol. 2013 Nov 12 :392-9.
8. Hart P.M., Chakravarthy U., Stevenson M.R. Questionnaire-based survey on the importance of quality of life measures in ophthalmic practice// Eye. –1998, 12(Pt 1).– P.124–126.
9. Helbostad J.L., Oedegaard M., Lamb S.E., Delbaere K., Lord S.R., Sletvold O. Change in vision, visual disability, and health after cataract surgery. Optom Vis Sci. 2013 Apr;90(4):392-9.
10. Hirneiss C., Neubauer A.S., Gass C.A., Reiniger I.W., Priglinger S.G., Kampik A., Haritoglou C. Visual quality of life after macular hole surgery: outcome and predictive factors. Br J Ophthalmol. 2007 Apr;91(4):481-4.
11. Kosmidis P. Quality of life as a new end point // Chest. – 1996. – Vol. 109 (Suppl. 5). – P. 110-121.
12. Lee P.P., Spitzer K.A., Hays R.D. The impact of blurred vision on functioning and well-being // Ophthalmology. – 1997. – Vol.104. –#3.– 1997.– P.390–396.
13. Lundström M., Pesudovs K. Questionnaires for measuring cataract surgery outcomes. J Cataract Refract Surg. 2011 May;37(5):945-59.
14. McAlinden C., Gothwal V.K., Khadka J., Wright T.A., Lamoureux E.L., Pesudovs K. A head-to-head comparison of 16 cataract surgery outcome questionnaires. Ophthalmology. 2011 Dec;118(12):2374-81.

15. Mozaffarieh M, Krepler K, Heinzl H, Sacu S, Wedrich A. Visual function, quality of life and patient satisfaction after ophthalmic surgery: a comparative study. *Ophthalmologica*. 2004 Jan-Feb;218(1):26-30.
16. Okamoto F, Okamoto Y, Fukuda S, Hiraoka T, Oshika T. Vision-related quality of life and visual function after vitrectomy for various vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Feb;51(2):744-51.
17. Rayat J, Almeida DR, Belliveau M, Wong J, Gale J. Visual function and vision-related quality of life after macular hole surgery with short-duration, 3-day face-down positioning. *Can J Ophthalmol*. 2011 Oct;46(5):399-402.
18. Skiadaresi E, McAlinden C, Pesudovs K, Polizzi S, Khadka J, Ravalico G. Subjective quality of vision before and after cataract surgery. *Arch Ophthalmol*. 2012 Nov;130(11):1377-82.
19. Tan AC, Tay WT, Zheng YF, Tan AG, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY, Lamoureux EL. The impact of bilateral or unilateral cataract surgery on visual functioning: when does second eye cataract surgery benefit patients? *Br J Ophthalmol*. 2012 Jun;96(6):846-51.
20. Ware JE, Kosinski M, Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual – The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass, 1994.
21. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36 item short form health survey (SF – 36): conceptual framework and item selection // *Medical Care*. – 1992. – Vol. 30. – P. 473 – 483.
22. Whitehouse R. Measure of outcome in current clinical trials of eyecare // NIH. 2001. – P. 98-201.
23. Yelin E. Measuring Functional Capacity of Persons with Disabilities in Light of Emerging Demands in the Workplace // NAP. – 1999. – P.100-161.

---

**Рецензенты:**

Быков И.М., д.м.н., профессор, декан стоматологического факультета ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар;

Туманова А.Л., д.м.н., профессор, профессор кафедры «Физиология», Сочинский институт (филиал) Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», г. Сочи.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 612.1.616-006-085

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ КАРУБИЦИНА ПРИ РАЗДЕЛЬНОМ И СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ С ПРОБУКОЛОМ, МЕКСИДОЛОМ,  $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛОМ НА РОСТ ПЕРВИЧНОГО ОПУХОЛЕВОГО УЗЛА И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКИХ ЛЬЮИС**

<sup>1</sup>Микуляк Н.И., <sup>1</sup>Миннигалева С.Д., <sup>1</sup>Магдеев Р.Р., <sup>1</sup>Кинзирский А.С.,  
<sup>2</sup>Микуляк А.И., <sup>1</sup>Соломанина О.О.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», Пенза, e-mail: normphys@mail.ru;

<sup>2</sup>Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии, Пенза, e-mail: normphys@mail.ru

Проведен анализ противоопухолевой и антиметастатической эффективности противоопухолевых антибиотиков в монорежиме и совместно с мексидолом, пробуколом и препаратом сравнения  $\alpha$ -токоферолом. Оценивались показатели роста первичного опухолевого узла карциномы легких Льюис (LLC) при сочетанном применении карубицина и антиоксидантов: индекс торможения роста опухоли (ТРО), массу опухоли на 22-е сутки. Также оценивались показатели антиметастатической эффективности сочетанного применения карубицина и исследуемых антиоксидантов у мышей с LLC: среднее число метастазов, количество животных с 0-5 степенью поражения легких, %, индекс ингибирования метастазирования (ИИМ), %. У экспериментальных животных показатели темпа роста первичного опухолевого узла при введении карубицина совместно с мексидолом, пробуколом и  $\alpha$ -токоферолом были снижены. ИИМ карциномы LLC в легкие мышей при лечении карубицином совместно с пробуколом, мексидолом и  $\alpha$ -токоферолом статистически значимо увеличивался.

**Ключевые слова:** карубицин, мексидол, пробукол,  $\alpha$ -токоферол, противоопухолевая и антиметастатическая эффективность.

**VALUATION OF THE IMPACT OF SEPARATE AND COMBINED USE OF CARUBICINUM WITH PROBUCOL, MEXIDOL AND  $\alpha$ -TOCOPHEROL ON THE GROWTH OF PRIMARY TUMOR AND METASTASIS OF LEWIS LUNG CARCINOMA**

<sup>1</sup>Mikulyak N.I., <sup>1</sup>Minnigaleeva S.D., <sup>1</sup>Magdeyev R.R., <sup>1</sup>Kinzirsky A.S.,  
<sup>2</sup>Mikulyak A.I., <sup>1</sup>Solomanina O.O.

<sup>1</sup>Department of Physiology, Medical Institute of Penza State University,  
Penza, e-mail: normphys@mail.ru;

<sup>2</sup>Federal Center of Cardiovascular Surgery, Russian Ministry of Health,  
Penza, e-mail: normphys@mail.ru

The anti-tumor and anti-metastatic efficiency of anthracycline antibiotics is investigated in mono mode, and together with mexidolum, probucolum and  $\alpha$ -tocopherolum, as comparator drug. Indicators of primary tumor growing of Lewis lung carcinoma (LLC) are evaluated with combined use of carubicin and antioxidants. The following parameters are evaluated: the index of tumor growth inhibition (TGI), a tumor mass on day 22. The anti-metastatic efficiency of combined use of carubicin and antioxidant are studied in mice with LLC. Indicators of antimetastatic effectiveness of combined use of carubicin and studied antioxidants in mice with LLC are also investigated. The following parameters are evaluated: average number of metastases, the number of animals with 0-5 degree of lung injury, % inhibition of metastasis index (IMI), %. The growth rates of primary tumor were reduced after simultaneous use of carubicin and mекsидолум, probucolum,  $\alpha$ -tocopherolum. The inhibition index of LLC metastasis in mice significantly increased after co-treatment with carubicin, probucolum, mexidolum and  $\alpha$ -tocopherolum.

**Key words:** antitumor effectiveness, anthracycline antibiotics, antioxidants.

Несмотря на открытия в области молекулярной биологии опухолевой прогрессии, многообразии схем фармакологического воздействия на различные этапы и звенья опухолевого роста, проблема создания эффективных методов лечения до сих пор в основном не решена. Повышение эффективности химиотерапии злокачественных новообразований продолжается по разным направлениям. Одним из перспективных направлений является разработка подходов к реализации максимально возможной специфической активности широко приме-

няемых в клинике цитостатических методов терапии путем снижения их токсичности при использовании антитоксических модификаторов [2,10,5,7]. Поэтому, наряду с традиционными методами противоопухолевого лечения, в клинической онкологии все более прочные позиции занимает поддерживающая терапия, позволяющая не только предупредить или уменьшить проявления нежелательных побочных эффектов лекарственной и лучевой терапии, но и в значительной степени уменьшить степень проявления тяжелых осложнений, обуслов-

ленных распространенным опухолевым процессом и, тем самым, повысить качество жизни больных [9,8].

Многочисленными исследованиями последних лет показано, что чрезмерная активация перекисного окисления липидов играет важную роль в развитии многих патологических процессов, в том числе и злокачественных новообразований [1,6].

ПОЛ в определенном смысле является физиологическим процессом, и лишь резкое повышение его интенсивности приводит к срыву антиоксидантной системы защиты и к усилению биосинтеза многочисленных медиаторов, обладающих цитолитическими, вазоактивными и другими свойствами [4].

При патологических состояниях, в том числе при злокачественном опухолевом росте, повышенная активность ПОЛ приводит к дезадаптации и прямому разрушению клеток [3]. В многочисленных исследованиях также показана активация свободнорадикальных процессов в крови онкологических больных, сопровождающаяся снижением содержания и активности антиокислительных факторов [11,12].

При истощении антиоксидантных ресурсов в нормальных тканях организма возникает состояние окислительного стресса, создающее условия для бластотрансформации и/или метастазирования.

Следует отметить, что данные литературы об активности и содержании антиоксидантных ферментов, низкомолекулярных антиоксидантов, а также состоянии антиоксидантной активности в целом при онкологической патологии противоречивы [13].

Учитывая, что в литературе имеются неполные сведения о применении антиоксидантов как средств вспомогательной терапии опухолей, настоящая работа посвящена изучению эффективности отдельных антиоксидантов в снижении кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии, а также терапевтической эффективности сочетанного применения средств с антиоксидантным действием с известными и широко используемыми в лечении злокачественных новообразований цитостатиками.

### Материалы и методы исследования

Для изучения возможности повышения эффективности противоопухолевой терапии и «снятия» побочных токсических эффектов карубидина (КБ) нами отобраны три антиоксиданта (фармгруппа 8.2): пробукол (ПРБ) – представитель группы пространственно-затрудненных фенолов; мексидол (МЕК) – производное гидроксипиридин сукцината. Препаратом сравнения служил  $\alpha$ -токоферол ( $\alpha$ -ТОК) – природный антиоксидант.

Эксперименты проводились на мышах линий C<sub>57</sub>B1/6 разводки питомника ГУ НЦБМТ РАМН «Столбовая» на кафедре физиологии человека с разрешения этического комитета ПГУ.

Все экспериментальные животные содержались в стандартных условиях вивария Пензенского государственного университета при естественном световом режиме на стандартной диете, свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с животными проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страстбург, 1986).

Использовали готовые лекарственные формы:

- Карубидин – 8S-цис)-8-Ацетил-10-(3-амино-2,3,6-тридезоксид-альфа-L-лихсо-гексопиранозил) окси-/7,8,9,10-тетрагидро-1,6,8,11-тетрагидрокси-5,12-нафтацендион – порошок по (0,005 г во флаконе); производитель Вектор ГНЦ вирусологии и биотехнологии (Россия);

- Мексидол (МЕК) – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат; готовая лекарственная форма: 5%-ный раствор по 2 мл в ампулах; производитель МЦ «Элара» (Россия);

- Пробукол (ПРБ) – 4, 4'-(Изопропилидендиито)-бис(2, 6-ди-трет-бутилфенол – таблетки 0,25г; производитель Волгоградская фармацевтическая фабрика (Россия);

-  $\alpha$ -токоферол ( $\alpha$ -ТОК) – 6-Ацетокси-2-метил-2-(4, 8, 12-триметил-тридецил)-хроман – 10 % раствор (во флаконах оранжевого стекла по 10 мл); производитель (ОАО Уралбиофарм – Россия).

Противоопухолевое действие препаратов и их антиметастатические свойства оценивали в соответствии с существующими «Методическими рекомендациями по изучению специфической активности противоопухолевых препаратов, предлагаемых для испытания в клинике» (М., 2005).

Моделью опухолевого роста служила сингенная опухолевая система из банка опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН – карцинома легкого Льюис (LLC). Опухолевую ткань LLC трансплантировали животным внутримышечно в бедро задней лапки слева в количестве  $1 \times 10^6$  клеток в растворе Хенкса (ООО «Биолот», Россия). Противоопухолевый эффект оценивали по показателю индекса торможения роста массы первичной опухоли (ИТР).

О выраженности метастатического процесса судили по ряду показателей.

1. Частота метастазирования опухоли – процент животных с метастазами по отношению к общему количеству животных в группе.

2. Степень поражения легких метастазами LLC:

0 ст. – метастазы отсутствуют,

1 ст. – меньше 10 с диаметром, не превышающим 1 мм,

2 ст. – от 10 до 30 метастатических узлов,

3 ст. – более 30 метастазов различных размеров,

4 ст. – менее 100 штук, без сливного роста,

5 ст. – более 100 штук, наличие сплошных опухолевых узлов.

3. Среднее число метастазов на одно животное в каждой группе.

4. Средняя масса легких, пораженных метастазами LLC.

Индекс ингибирования процесса метастазирования (ИИМ) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИИМ} = (A_k \times B_k) - (A \times B) / A_k \times B_k \times 100 \%,$$

где  $A_k$  и  $A$  – частота метастазирования в легкие у мышей контрольной группы и опытной;

$B_k$  и  $B$  – среднее число метастазов в легких на одно животное в контрольной и опытной группах.

Количество метастазов в легких подсчитывали после фиксации их в растворе Боуэна (время экспозиции не менее 24 часов) с помощью бинокулярной лупы МБС-9 (увеличение 8x2).

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере Pentium IV с помощью пакета прикладных программ «Microsoft Excel». Статистическая обработка включала расчет средних арифметических значений ( $M$ ), ошибок средних арифметических ( $\pm m$ ), определение достоверности различий средних арифметических ( $p$ ) с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и  $\chi^2$ . Различия считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Изучение противоопухолевой и антиметастатической эффективности, взятого нами в исследования, антибиотика – карубицина, при совместном и раздельном при-

менении с антиоксидантами, проводилось на мышцах с перевивной сингенной опухолью LLC. В каждую группу включалось по 7-10 голов мышей. Карубицин вводили внутривентриально, в дозе 2,0 мг/кг, начиная с 7-х суток, 3-хкратно, 1 раз в 5 дней. Антиоксиданты вводили по приведенной схеме. Схема эксперимента представлена в табл. 1. Продолжительность эксперимента составляла 22 дня.

При определении темпа роста первичной опухоли (табл. 2) нами установлено, что средняя масса опухоли во всех опытных группах животных, получавших карубицин, статистически достоверно снижена ( $p < 0,001$ ) по сравнению с I-ой контрольной группой. При применении карубицина масса опухоли уменьшилась на 67%. При сочетании карубицина совместно с антиоксидантами масса опухоли уменьшилась на 72%. Статистически значимых различий в темпах роста и конечной массе опухоли на 22 сутки эксперимента в опытных группах с использованием антиоксидантов не наблюдалось.

Таблица 1

Схема эксперимента по изучению влияния антиоксидантов на противоопухолевую и антиметастатическую эффективность карубицина

Экспериментальные группы	Условное обозначение	Схема введения препаратов
Интактный контроль	(ИК)	Интактные мыши-самки $C_{57}B1/6$
I – опухолевый штамм LLC	(LLC)	$1 \times 10^6$ опухолевых клеток LLC внутримышечно
II – LLC, карубицин	(LLC+КБ)	$1 \times 10^6$ опухолевых клеток LLC внутримышечно, карубицин внутривентриально, в дозе 2,0 мг/кг, начиная с 7-х суток, 3-хкратно, 1 раз в 5 дней
III – LLC, карубицин, мексидол	(LLC+КБ+МЕК)	карубицин так же, как и во II гр., мексидол внутримышечно, в дозе 50 мг/кг, начиная с 7-х суток, в течение 14 дней
IV – LLC, карубицин, пробукол	(LLC+КБ+ПРБ)	карубицин так же, как и во II гр., пробукол внутривентриально, в дозе 50 мг/кг, начиная с 7-х суток, в течение 14 дней
V – LLC, карубицин, $\alpha$ -токоферол	(LLC+КБ+ $\alpha$ -ТОК)	карубицин так же, как и во II гр., $\alpha$ -токоферол внутримышечно, в дозе 50 мг/кг, начиная с 7-х суток, в течение 14 дней

Таблица 2

Показатели роста первичного опухолевого узла LLC при сочетанном применении карубицина и антиоксидантов

Группы животных	Индекс торможения роста опухоли (ТРО), % (дни)						Масса опухоли на 22-е сутки, г
	12	14	16	18	20	22	
I-LLC	-	-	-	-	-	-	9,18±0,21
II-LLC+КБ	23,9	34,8	42,3	52,4	61,2	67,3	3,01±0,22 $p_1 < 0,001$
III-LLC+КБ+МЕК	26,1	36,4	40,1	53,9	64,3	71,3	2,64±0,43 $p_1 < 0,001$
IV-LLC+КБ+ПРБ	25,7	32,4	43,6	57,9	66,5	72,9	2,49±0,32 $p_1 < 0,001$
V-LLC+КБ+ $\alpha$ -ТОК	24,9	39,5	45,9	50,9	61,5	71,0	2,75 ±0,37 $p_1 < 0,001$

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий рассчитана по отношению к I группе (LLC)

Проведенные исследования показали, что применение мексидола, пробуккола и  $\alpha$ -токоферола безопасно в терминах его возможного стимулирующего воздействия на рост опухоли. Ни в одном из поставленных экспериментов масса первичной опухоли карциномы LLC при совместном применении противоопухолевых антибиотиков и антиоксидантов не превышала контрольных значений. Более того, мексидол и пробуккол при совместном использовании с карубицином достоверно увеличивал значения ИТР,

по сравнению с группой животных, получавших антибиотик в монорежиме.

Применение карубицина (II гр.) позволило снизить количество легочных метастазов на 57,5%, частота метастазирования наблюдалась у 60% животных, а степень метастатического поражения легких характеризовалась отсутствием поражения легочной ткани 3 и 4 степени, для которой характерно формирование слившихся метастатических колоний в один опухолевый узел с поражением целой доли легкого (табл. 3).

Таблица 3

Показатели антиметастатической эффективности сочетанного применения карубицина и исследуемых антиоксидантов у мышей с LLC, (M $\pm$ m)

Группа	% животных с метастазами	Среднее число метастазов	Количество животных с 0-5 степенью поражения легких, %					ИИМ, %
			0	1	2	3	4	
I-LLC	100	65,7 $\pm$ 5,2	-	20,0	10,0	30,0	40,0	-
II-LLC+КБ	60	28,2 $\pm$ 8,1 $p_1 < 0,05$	-	50,0	10,0			57,5 $p_1 < 0,05$
III-LLC+КБ+МЕК	60	19,8 $\pm$ 9,5 $p_1 < 0,05$	-	40,0	60,0	-	-	71,2 $p_1 < 0,05$
IV-LLC+КБ+ПРБ	70	22,0 $\pm$ 7,5 $p_1 < 0,05$	-	40,0	60,0	-	-	66,6 $p_1 < 0,05$
V-LLC+КБ+ $\alpha$ -ТОК	70	20,8 $\pm$ 6,2 $p_1 < 0,05$	-	50,0	50,0			68,4 $p_1 < 0,05$

Примечание:  $p_1$  – достоверность различий рассчитана по отношению к I группе (LLC)

Индекс ингибирования процесса метастазирования в группах при совместном применении карубицина с мексидолом и пробуколом установлен на уровне 71,2 и 66,6 % соответственно. ИИМ карциномы LLC в легкие мышей при лечении карубицином совместно с пробуколом и мексидолом увеличивался на 9,1-13,7 %. Мексидол и пробуккол повышали антиметастатическую эффективность антибиотика. Степень метастатического поражения легких характеризовалась отсутствием поражения легочной ткани 3 и 4 степени, уменьшилось количество животных с 1-ой степенью поражения легких. В группе с  $\alpha$ -токоферолом среднее число метастазов снизилось на 68,8 %, степень метастатического поражения легких и ИИМ практически не отличались от аналогичных показателей III и IV групп. У экспериментальных животных показатели темпа роста первичного опухолевого узла при введении карубицина совместно с мексидолом, пробуколом и  $\alpha$ -токоферолом были снижены, количество животных с метастазами уменьшалось в 1,5 раза.

### Заключение

По совокупности полученных результатов можно предполагать, что изученные антиоксиданты являются достаточно эффективными биологическими модификаторами, использование которых в онкологической клинике позволит повысить эффективность химиотерапевтического метода лечения злокачественных опухолей. По степени убывания противоопухолевой и антиметастатической активности изученные антиоксиданты следует расположить в следующей последовательности: мексидол > пробуккол >  $\alpha$ -токоферол.

### Список литературы

1. Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Арсланова Д.Р. Функциональное состояние нейтрофилов и антиоксидантный статус у крыс с асцитной опухолью яичников // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. 15, №1. – С. 32-33.
2. Давыдов М.И., Барышникова А.Ю. Экспериментальная онкология на рубеже веков: учебно-методическое пособие. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. – 552 с.
3. Ефремов А.В., Овсянко Е.В., Цырендоржиев Д.Д. Состояние про- и антиоксидантной активности сыворотки крови у крыс с карциносаркомой Walker-256 // Сибирский онкологический журнал. – 2009. – №4. – С. 57-60.

4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободно-радикальные процессы в норме и при патологических состояниях: учебно-методическое пособие. – М.: Науч. мир, 2001. – 78 с.

5. Микуляк Н.И., Соломанина О.О., Ионичева Л.В. Изучение противоопухолевого и антиметастатического эффектов противоопухолевых антибиотиков при раздельном и совместном применении с мексидолом // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2007. – №3. – С. 10-17.

6. Микуляк Н.И., Микуляк А.И., Гольдхаур С.А. Цитостатическая болезнь и перекисное окисление липидов // Вестник РУДН. – 2009. – №6. – С. 762-765.

7. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А. Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при воздействии доксорубина и мексидола // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – №1. – С.101 – 103.

8. Моисеева И.Я., Котляров А.А. Влияние мексикора и пикамилон на острую и подострую токсичность кватернидына в условиях адреналин – окситоцинового повреждения миокарда // Успехи современного естествознания. – 2007. – №2. – С. 87 – 97.

9. Соломанина О.О., Микуляк Н.И., Кинзирский А.С. Изучение влияния пробукола на некоторые показатели перекисного окисления липидов крыс с W-256 на фоне экспериментальной миокардиодистрофии, получавших рубомицин // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – №6. – С. 41-42.

10. Харитоновна Е.А., Микуляк Н.И., Моисеева И.Я. Противоопухолевая и антиметастатическая активность рубомицина при раздельном и сочетанном применении с пробуколом // Современные наукоемкие технологии. – 2005. – №4. – С. 61-62.

11. Чеснокова Н.П., Барсуков Ю.В. О роли активности процессов липопероксидации и недостаточности антиоксидантной системы в механизмах развития структурно-функциональной дезорганизации ткани молочной железы в зоне неоплазии // Российский онкологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 31-33.

12. Carbonneau M.A., Peuchant E., Sess D. Free and bound malondialdehyde measured as thiobarbituric acid adduct by HPLD in serum and plasma // Clin. Chem. – 1991. – Vol. 37. – P. 1423-1429.

13. Mates J.M., Sanches-Jimenes F.M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 157-170.

### References

1. Gening T.P., Abakumova T.V., Arslanova D.R. Funktsionalnoye sostoyaniye neytrofilov i antioksidantnyy status u kryс s astsitnoy opukholoyu yaichnikov // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. – 2008. – T. 15, №1. – S. 32-33.

2. Davydov M.I., Baryshnikova A.Yu. Eksperimentalnaya onkologiya na rubezhe vekov: uchebno-metodicheskoye posobiye. – М.: GEOTAR-MED, 2003. – 552 s.

3. Efremov A.V., Ovsyanko Ye.V., Tsyrendorzhiev D.D. Sostoyaniye pro- i antioksidantnoy aktivnosti syvorotki krovi u

kryс s kartsinosarkomoy Walker-256 // Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. – 2009. – №4. – S. 57-60.

4. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Svobodno-radikalnyye protsessy v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh: uchebno-metodicheskoye posobiye. – М.: Nauch. mir, 2001. – 78 s.

5. Mikulyak N.I., Solomanina O.O., Ionicheva L.V. Izucheniye protivopukholevogo i an-timetastaticheskogo effektov protivopukholevykh antibiotikov pri razdelnom i so-vmestnom primenenii s meksidolom // Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeni-y. Povolzh-skiy region. Meditsinskiye nauki. – 2007. – №3. – S. 10-17.

6. Mikulyak N.I., Mikulyak A.I., Goldkhaur S.A. Tsitostaticheskaya bolezn i perekisnoye okisleniye lipidov // Vestnik RUDN. – 2009. – №6. – S. 762-765.

7. Mikulyak N.I., Kinzirskaya Yu.A. Eksperimentalnoye izucheniye pokazateley perekisnogo okisleniya lipidov pri vozdeystvii doksorubitsina i meksidola // Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. – 2011. – №1. – S.101 – 103.

8. Moiseyeva I.Ya., Kotlyarov A.A. Vliyaniye meksikora i pikamilona na ostruyu i podostruyu toksichnost kvaternidina v usloviyakh adrenalin – oksitotsinovogo povrezhdeniya miokarda // Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya. – 2007. – №2. – S. 87 – 97.

9. Solomanina O.O., Mikulyak N.I., Kinzirskiy A.S. Izucheniye vliyaniya probukola na nekotoryye pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov kryс s W-256 na fone eksperimentalnoy miokardiodistrofii, poluchavshikh rubomitsin // Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii. – 2005. – №6. – S. 41- 42.

10. Kharitonova Ye.A., Mikulyak N.I., Moiseyeva I.Ya. Protivopukholevaya i antimetastaticheskaya aktivnost rubomitsina pri razdelnom i sochetannom primenenii s probukolom // Sovremennyye naukoemykiye tekhnologii. – 2005. – №4. – S. 61- 62.

11. Chesnokova N.P., Barsukov Yu.V. O roli aktivnosti protsessov lipoperoksidatsii i ne-dostatocchnosti antioksidantnoy sistemy v mekhanizmax razvitiya strukturno-funktsionalnoy dezorganizatsii tkani molochnoy zhelezy v zone neoplazii // Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. – 2008. - № 3. - S. 31-33.

12. Carbonneau M.A., Peuchant E., Sess D. Free and bound malondialdehyde measured as thiobarbituric acid adduct by HPLD in serum and plasma // Clin. Chem. – 1991. – Vol. 37. – P. 1423-1429.

13. Mates J. M., Sanches-Jimenes F. M. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 157-170.

### Рецензенты:

Рахматуллов Ф.К., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Внутренние болезни» ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза;

Моисеева И.Я., д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Ощущая и клиническая фармакология» ФГБОУ ВПО «Пензенский государственный университет», г. Пенза.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 616.8-001.83-005.4-001-079.4-053.31/.36-02:618.5-06

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ И ТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Михаленко И.В., <sup>2</sup>Кривоногова Т.С., <sup>2</sup>Михалев Е.В., <sup>2</sup>Столицин В.А.,  
<sup>3</sup>Гергет О.М., <sup>1</sup>Хаитова З.К.

<sup>1</sup>ОГБУЗ Детская поликлиника №3, Томск, e-mail: mihalenko.irina@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск;

<sup>3</sup>ГОУ ВПО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск

Представлены результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования 120 доношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением нервной системы и 120 доношенных детей с травматическим поражением нервной системы. В неонатальном периоде проведен статистический анализ анамнеза, клиники, неврологического статуса и показателей лабораторного обследования. Проведена оценка адаптационно-компенсаторных возможностей новорожденных детей с гипоксически-ишемическим и травматическим поражением нервной системы в возрасте одного месяца. На основании статистически значимых морфоструктурных показателей лимфоцитов периферической крови и стандартных ультразвуковых параметров головного мозга в возрасте одного месяца представлена математическая модель дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы у доношенных детей, обладающая высокой специфичностью и чувствительностью. Полученные сравнительные характеристики и диагностическая модель могут быть рекомендованы к использованию практическими врачами амбулаторно-поликлинического звена.

**Ключевые слова:** новорожденный, гипоксия, травматическое поражение ЦНС.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS HYPOXIC-ISCHEMIC AND TRAUMATIC BRAIN INJURY IN NEONATES

<sup>1</sup>Mihalenko I.V., <sup>2</sup>Krivonogova T.S., <sup>2</sup>Mikhalev E.V., <sup>2</sup>Stolitsin V.A.,  
<sup>3</sup>Gergert O.M., <sup>1</sup>Haitova Z.K.

<sup>1</sup>Children's Clinic №3, Tomsk, e-mail: mihalenko.irina@yandex.ru;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk;

<sup>3</sup>National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk

The presented results of clinical, laboratory and instrumental examination of 120 full-term neonates with hypoxic-ischemic brain injury and 120 full-term neonates with traumatic brain injury. In the neonatal period, was conducted the statistical analysis of history, clinical, neurological status and indicators of laboratory examination. The evaluated adaptive-compensatory abilities of neonates with hypoxic-ischemic and traumatic brain injury at the age of one month. On the basis of statistically significant morphologic indicators in peripheral blood lymphocytes and standard parameters of ultrasonic image of the brain at the age of one month was presented the mathematical model of the differential diagnosis of hypoxic-ischemic and traumatic brain injury in full-term neonates having. The mathematical model have high specificity and sensitivity. The resulting comparative characteristics and diagnostic mathematical model can be recommended for use by outpatient care.

**Keywords:** neonates, hypoxia, traumatic brain injury.

Диагностика поражений нервной системы у доношенных новорожденных в первые дни жизни обусловлена трудностью дифференцирования физиологических адаптационных процессов от патологических, как при клиническом осмотре, так и при использовании современных лабораторно-диагностических методов, которые не всегда могут предоставить объективную информацию о степени тяжести заболевания и последующем прогнозе [1,2,3,4].

Основываясь на учении Г. Селье и Г.Х. Гаркави о реализации неспецифического адаптационного стресс-синдрома, доказавших существование последовательно возникающих неспецифических адаптационных реакций организма и установивших, что для каждого адаптационного

типа характерен комплекс изменений в нейро-эндокринной системе, проявляющийся количественным и качественным изменением структуры лимфоцитов [2,3,4,5,6,7,8,9].

Нами проведено комплексное исследование структуры лимфоцитов периферической крови (кариометрия) и ультразвуковое исследование головного мозга у доношенных новорожденных для оценки компенсаторно-адаптационных реакций при поражениях нервной системы.

**Целью** настоящей работы явилось изучение адаптационно-компенсаторных реакций в неонатальном периоде у доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемическим и травматическим поражением нервной системы.

## Материалы и методы

Обследовано 310 доношенных детей в 2011-2013 гг. на базе МАБУ ДГБ №1 г. Томска (главный врач А.П. Балановский) и ЛОЦ «Здоровая мама – крепкий малыш» г. Томска (руководитель центра д-р мед. наук, профессор Т.С. Кривоногова).

Катамнестическое наблюдение исследуемых детей проводилось в несколько этапов. На I этапе (родильный дом или отделение патологии новорожденных) оценивалась динамика симптомов и синдромов заболевания, проводилось комплексное инструментальное обследование, включающее нейросонографию головного мозга, рентгенологическое обследование головы и шейного отдела позвоночника в двух проекциях, ультразвуковое обследование органов грудной и брюшной полости. Клинический диагноз был установлен на основании данных анамнеза, оценки неврологического и соматического статуса, инструментальных и лабораторных методов исследования. В возрасте одного месяца, на II этапе (амбулаторно-поликлиническом) оценивали динамику течения заболевания, общее состояние ребенка, оценка физического развития и проводилось дополнительное инструментальное обследование, включающее определение нейроспецифической енолазы (NSE), методом твердофазного ИФА наборами фирмы «CanAg» (Канада), нейровизуализация структуры головного мозга ультразвуковым аппаратом «Aloca» SSD 650» (Япония), а также морфологическое исследование лимфоцитов периферической крови. Исследование морфологии лимфоцитов капиллярной крови производилось на мазках, до лечения, приготовленных по традиционной гематологической методике. Мазки фиксировали в метаноле и окрашивали по Нохту-Максимову. Изображение лимфоцитов получали со светового микроскопа Axiostarplus (Carl Zeiss, Германия), оснащенного цифровой фотокамерой. Анализ полученных изображений лимфоцитов, измерение площади, периметра клетки и ядра проводили с использованием программы Image J, разработанной by Wayne Rasband, National Institute soft Health (USA) и свободно доступной на публичном домене в сети Internet [10]. Для измерения размеров лимфоцитов предварительно производили съёмку объект-микрометра при тех же условиях, что и съёмка лимфоцитов, и калибровали шкалу измерения в мкм. Для каждого лимфоцита измеряли площадь, периметр клетки и ядра. На каждом мазке до лечения было обмерено 50 лимфоцитов.

В результате исследования новорожденные были разделены на две группы. В первую группу сравнения вошли 120 доношенных новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (рубрика P91.0 по МКБ-10), гестационным возрастом 38-40 недель, средней массой тела 3530(3419-3746) г.

Во вторую группу сравнения вошли 120 доношенных новорожденных с травматическим поражением ЦНС (рубрика P10.0 по МКБ-10), гестационным возрастом 38-40 недель, средней массой тела 3780(3479-3872) г.

Группу контроля составили 50 здоровых доношенных новорожденных, родившихся при сроке гестации 39(38-40) недель.

Диагноз ставился в соответствии с «Классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорожденных» (2000) и «Классификацией последствий перинатальных поражений нервной системы у детей раннего возраста» (РАСПИМ, 2005).

Критериями для включения детей в первую и вторую группы являлись: гестационный возраст новорожденных 38-40 недель; отсутствие во время беременности клинических и лабораторных данных, свидетельствующих о течении инфекционного процесса; отсутствие генетической патологии, врожденных пороков развития по данным клинического осмотра и инструментальных методов обследования; отсутствие клинических и лабораторных признаков TORCH-синдрома у новорожденных; отрицательные показатели неспецифических признаков воспаления в общем анализе крови и биохимических показателях; отсутствие клинических признаков местной гнойно-воспалительной патологии; наличие информированного согласия родителей.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета R-system. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Проводился описательный и сравнительный анализ. Данные представлены в виде среднего (Me), а также квартильного отклонения (Q1-Q3) для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по U-критерию Манна-Уитни для не нормально распределенных параметров. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Анализ зависимости признаков проводился с помощью расчета и оценки значимости непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

## Результаты исследования

Общее состояние новорожденных детей групп сравнения в раннем неонатальном периоде расценивалось как легкое либо средней степени тяжести, что было обусловлено неврологической симптоматикой. Статистически значимых отличий по сроку гестации и средней массе тела у новорожденных исследуемых групп не было выявлено.

Среди 120 новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС через естественные родовые пути родилось 84 (70 %) ребенка, в результате кесарева сечения 36 (30 %) детей. Показаниями для экстренного абдоминального родоразрешения были слабость родовой деятельности 19 (15,8 %), не поддающаяся корригирующей терапии; клинически узкий таз 11(9,2 %); неправильное положение плода 6(5 %). У 20 (16,7 %) детей отмечалась задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу I степени, 23 (19,2 %) ребенка родилось в удовлетворительном состоянии; в состоянии кардиореспираторной депрессии – 17 (14,2 %) и в асфиксии – 15 (12,5 %) новорожденных.

В группе новорожденных с травматическим поражением ЦНС через естественные родовые пути родилось 62 (51,6 %) ребенка, проведения операции кесарева сечения понадобилось 58 (48,3 %) женщинам. У 23

(19,2 %) женщин наблюдалась слабость родовой деятельности; клинически узкий таз 17 (14,2 %); неправильное положение плода 16 (13,3 %), короткая пуповина плаценты 2 (1,6 %). У 16 (13,3 %) детей отмечалась задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу I степени, 15 (12,5 %) детей родились в удовлетворительном состоянии, в состоянии кардиореспираторной депрессии 14 (11,7 %) новорожденных и в асфиксии 8 (6,7 %) новорожденных.

Клиническая картина неврологических синдромов в неонатальном периоде у новорожденных первой и второй групп статистически не отличалась. Неврологическая симптоматика у детей первой группы характеризовалась синдромами возбуждения – 64 (53,3 %) пациента, внутричерепной гипертензии – 77 (64,2 %) детей, вегето – висце-

ральных нарушений – 98 (81,6 %) наблюдений. В группе детей с травматическим поражением ЦНС выявлялись синдромы возбуждения – 73 (60,8 %) случая, внутричерепной гипертензии – 86 (71,6 %) пациентов, вегето – висцеральных нарушений – 91 (75,8 %) ребенок.

К первому месяцу жизни сывороточная концентрация нейроспецифической енолазы (NSE) в первой группе новорожденных составляла 0,081(0,064-0,103) (мкг/л), во второй группе – 0,093(0,072-0,150) (мкг/л), в группе контроля – 0,067(0,055-0,082) (мкг/л), статистически значимых отличий между группами не выявлено.

К концу неонатального периода при статистическом анализе показателей кариограммы лимфоцитов были выявлены статистически значимые отличия между группами (табл. 1).

Таблица 1

Показатели кариометрии лимфоцитов  
в зависимости от этиопатогенеза поражения нервной системы  
у доношенных новорожденных в возрасте 1-го месяца, Ме (Q1-Q3).

Показатели	Группа контроля (n=50)	Первая группа (n=120)	Вторая группа (n=120)
Среднее значение диаметра ядра (мкм)	64,72 (64,27-64,97)	58,28 (55,03-60,57) p=0,001 p <sub>1-2</sub> =0,001	70,44 (66,99-73,96) p=0,001
Среднее значение диаметра клетки (мкм)	94,78 (91,78-97,21)	80,71 (74,53-86,78) p=0,001 p <sub>1-2</sub> =0,001	105,46 (97,21-114,61) p=0,001
Среднее значение периметра ядра (мкм)	29,61 (29,40-29,86)	28,38 (27,02-29,93) p=0,001 p <sub>1-2</sub> =0,001	30,87 (30,18-31,65) p=0,001
Среднее значение периметра клетки (мкм)	35,21 (34,42-36,26)	32,58 (31,19-33,97) p=0,001 p <sub>1-2</sub> =0,001	37,32 (35,40-39,07) p=0,001

Примечание: p – статистические отличия с группой контроля  
p<sub>1-2</sub> – статистические отличия между группами сравнения

В месячном возрасте при сравнительном анализе показателей морфоструктуры лимфоцитов у детей первой группы лимфоциты имели ядра с мелкодисперсным хроматином, характеризующий усиленный апоптоз, что подтверждало наличие ишемического процесса. У детей второй группы при оценке показателей кариограммы регистрировались лимфоциты со сниженным содержанием хроматина в ядрах и также

наблюдалось увеличение числа лимфоцитов с полиплоидными ядрами, что выявляло не только тяжесть ишемического процесса, но и наличие стрессора (дисциркуляторные процессы в нервной ткани) [5,6,7,8,9,11].

В месяц жизни при статистическом анализе показателей нейросонограммы были выявлены статистически значимые отличия между группами сравнения и группой контроля (табл. 2).

Таблица 2

Показатели нейросонограммы у доношенных новорожденных в зависимости от этиопатогенеза поражения нервной системы в возрасте 1-го месяца, Ме (Q1-Q3).

Показатели	Группа контроля (n=50)	Первая группа (n=120)	Вторая группа (n=120)
Глубина переднего рога левого желудочка (мм)	1,6 (1,2-2,0)	2,2 (1,9-3,0) p=0,001	2,0 (1,5-2,8)
Глубина тела левого желудочка (мм)	1,4 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0) p=0,001	2,0 (1,5-2,7) p=0,004
Ширина затылочного рога левого желудочка (мм)	10,7 (10,0-11,0)	11,4 (10,7-12,0) p=0,003 p <sub>1-2</sub> =0,026	11,0 (10,0-11,4) p=0,001
Глубина переднего рога правого желудочка (мм)	1,6 (1,2-2,0)	2,4 (2,0-3,4) p=0,001 p <sub>1-2</sub> =0,024	2,0 (1,5-3,0) p=0,01
Глубина тела правого желудочка (мм)	1,4 (1,0-2,0)	2,0 (2,0-3,0) p=0,001	2,0 (1,8-3,0) p=0,001
Ширина затылочного рога правого желудочка (мм)	10,7 (10,0-11,0)	12,0 (10,7-13,0) p=0,001	11,0 (10,0-12,0) p=0,001
Коронарное сечение переднего рога слева (мм)	2,0 (1,5-2,0)	2,4 (2,0-3,2) p=0,001	2,1 (2,0-2,9) p=0,001
Коронарное сечение переднего рога справа (мм)	2,0 (1,5-2,0)	2,9 (2,0-3,6) p=0,001 p <sub>1-2</sub> =0,031	2,0 (2,0-3,0) p=0,001
Третий желудочек (мм)	3,0 (2,6-3,0)	3,4 (2,8-3,8) p=0,001 p <sub>1-2</sub> =0,001	4,8 (4,6-5,2) p=0,001
Субарахноидальное пространство слева (мм)	1,8 (1,5-1,8)	2,2 (2,0-2,8) p=0,001	2,4 (2,0-3,8) p=0,001
Субарахноидальное пространство справа (мм)	1,8 (1,5-1,8)	2,2 (2,0-2,8) p=0,001	2,4 (2,0-3,7) p=0,001
Межполушарная борозда (мм)	2,8 (2,4-3,0)	3,8 (3,0-5,1) p=0,001	3,95 (3,0-5,6) p=0,001

Примечание: p – статистические отличия с группой контроля  
p<sub>1-2</sub> – статистические отличия между группами сравнения

При сравнительной характеристике показателей нейросонограммы к месяцу жизни у детей первой группы наблюдалось перераспределение ликвора в боковые желудочки головного мозга с асимметрией рогов боковых желудочков и расширение межполушарной щели, что подтверждало склонность

этих детей к гидроцефалии. У детей второй группы на нейросонограмме регистрировалось увеличение субарахноидального пространства, расширение межполушарной щели и размеров третьего желудочка, указывающего на окклюзионные процессы в ликворной системе головного мозга детей [12].

При проведении статистического анализа были получены прямые корреляционные взаимосвязи между средним значением диаметра ядра и средним значением диаметра клетки лимфоцитов периферической крови с размерами третьего желудочка на нейросонограмме ( $r=0,52$ ;  $p=0,05$  и  $r=0,46$ ;  $p=0,05$ ). Также были установлены обратные корреляционные взаимосвязи среднего значения диаметра ядра и среднего значения диаметра клетки лимфоцитов периферической крови с шириной затылочного рога на нейросонограмме ( $r=-0,29$ ;  $p=0,05$  и  $r=-0,30$ ;  $p=0,05$ ), что подтверждает ранее полученные результаты о влиянии тяжести ишемических процессов в нервной системе на морфологию лимфоцитов периферической крови [2,5,6,7,8,9,11,12].

Проведенный математический анализ показателей нейросонограммы и морфологии лимфоцитов периферической крови позволил предложить математическую модель дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы у доношенных новорожденных в неонатальном периоде.

Для построения данной диагностической модели использовали самообучающуюся искусственную нейронную сеть, где входными показателями нейросети были взяты 12 стандартных статистически значимых показателей нейросонограммы, а также 4 статистически значимых показателя морфологии лимфоцитов. Диагноз, определяемый нейронной сетью, представляется в ячейке выходных показателей в виде цифры, которая обозначает один из классов заболеваний. Так, при значении выходного показателя 0 диагностируется отсутствие заболевания. При значении выходного показателя 1 диагностируется гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. При значении выходного показателя 2 диагностируется гипоксически-травматическое поражение ЦНС.

Математическая модель описывает работу уже обученной нейронной сети, осуществляя прямое распространение сигнала по закону:

$$S = \sum_{i=1}^n x_i w_i$$

где  $n$  – число входов нейрона;  $x_i$  – значение  $i$ -го входа нейрона;  $w_i$  – вес  $i$ -го синапса (вес коэффициентов нейронной сети). Проведенная оценка диагностической значимости предложенного подхода показала, что полученная нами модель обладает высокой степенью распознавания: специфичность модели – 89,2 %, чувствительность – 92 %.

## Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют прийти к заключению, что в зависимости от тяжести и длительности ишемических процессов в нервной системе происходило количественное изменение хроматина в ядрах лимфоцитов периферической крови. У доношенных новорожденных с гипоксическим поражением нервной системы компенсаторно-приспособительная реакция характеризовалась сохранностью адаптационно-компенсаторных возможностей организма. У доношенных новорожденных с травматическим поражением нервной системы выявлялось наличие стрессора, сопровождающееся нарастанием тяжести ишемических процессов, проявляющееся снижением адаптационно-компенсаторных возможностей организма.

Статистически значимые показатели кариометрии лимфоцитов периферической крови и нейросонограммы позволили создать математическую модель дифференциальной диагностики гипоксически-ишемических и травматических поражений нервной системы у доношенных детей к месяцу жизни.

Данную модель дифференцирования рекомендуется использовать как дополнительный лабораторно-диагностический метод определения клинического диагноза, с целью оценки прогноза заболевания, тактики ведения и создания индивидуальной программы реабилитации для детей различных групп риска в лечебно-профилактических учреждениях амбулаторно-поликлинического этапа.

## Список литературы

1. Шабалов Н.П. Неонатология. 1, 2 т. – М.: МЕДпрессинформ, 2009.
2. Ковтун О.П., Громада Н.Е., Брехман С.Е., Бушуева Т.В. Содержание ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови и иммунологические показатели у новорожденных с тяжелым перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – №4. – С. 100-104.
3. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1990. – 222 с.
4. Громада Н.Е. Цитокиновый профиль и количественное значение ДНК в ядрах лимфоцитов периферической крови у новорожденных с гипоксическим перинатальным поражением ЦНС // Журнал Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7. – № 3. – С. 14-18.
5. Rehm K.E., Xiang L., Elci O.U., Griswold M., Marshall Jr. G.D. Variability in Laboratory Immune Parameters Is Associated with Stress Hormone Receptor Polymorphisms // Neuroimmunomodulation. – 2012. – Vol. 19. – pp. 220-228.
6. Xiang L., Del Ben K.S., Rehm K.E., Marshall G.D. Effects of acute stress-induced immunomodulation on TH1/TH2 cytokine and catecholamine receptor expression in human peripheral blood cells // Neuropsychobiology. – 2012. – Vol. 65. – pp. 12-19.

7. Bronkhorst I.H., Jehs T.M., Dijkgraaf E.M., Luyten G.P., van der Velden P.A., van der Burg S.H., Jager M.J. Effect of Hypoxic Stress on Migration and Characteristics of Monocytes in Uveal Melanoma // *JAMA Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 51. – no. 1.

8. Yang W., Yu M., Fu J., Bao W., Wang D., Hao L., Yao P., Nüssler A.K., Yan H., Liu L. Deoxynivalenol induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes // *Food Chem Toxicol.* – 2014. Feb. 64:383-96.

9. Hall J.M., Witter A.R., Racine R.R., Berg R.E., Podawiltz A., Jones H., Mummert M.E. Chronic psychological stress suppresses contact hypersensitivity: potential roles of dysregulated cell trafficking and decreased IFN- $\gamma$  production // *Brain Behav Immun.* – 2014. Feb. – 36:156-64.

10. <http://www.bioinformatix.ru/dokumentatsiya-po-imagej/index.php>

11. Kramer D.R., Winer J.L., Pease B.A., Amar A.P., Mack W.J. Cerebral vasospasm in traumatic brain injury // *Neurol Res Int.* – 2013. – 415813.

12. Guevara E., Berti R., Londono I., Xie N., Bellec P., Lesage F., Lodygensky G.A. Imaging of an inflammatory injury in the newborn rat brain with photoacoustic tomography // *PLoS One.* – 2013. – Dec 26. – 8(12).

### References

1. Shabalov N.P. Neonatologija. 1, 2 t. M.: MEDpress-inform, 2009.

2. Kovtun O.P., Gromada N.E., Brohman S.E., Bushueva T.V. DNA content in the nuclei of peripheral blood lymphocytes and immunological parameters in infants with severe perinatal hypoxic central nervous system. // *Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* – 2009. – №4. – S. 100-104.

3. Garkavi L.H., Kvakina E.B., Ukolova M.A. Adaptive response and resistance. Rostov n/D: Izd-vo Rost, un-ta, 1990. 222 s.

4. Gromada N.E. Cytokine profile and the quantitative value of DNA in the nuclei of peripheral blood lymphocytes in infants with perinatal hypoxic CNS. // *Zhurnal Citokiny i vospaleniye.* – 2008. – T. 7. – № 3. – S. 14-18.

5. Rehm K.E., Xiang L., Elci O.U., Griswold M., Marshall, Jr. G.D. Variability in Laboratory Immune Parameters Is Associ-

ated with Stress Hormone Receptor Polymorphisms. *Neuroimmunomodulation.* – 2012. – vol. – 19. – pp. 220-228.

6. Xiang L., Del Ben K.S., Rehm K.E., Marshall G.D. Effects of acute stress-induced immunomodulation on TH1/TH2 cytokine and catecholamine receptor expression in human peripheral blood cells. *Neuropsychobiology.* 2012. – vol. – 65. – pp. 12-19.

7. Bronkhorst I.H., Jehs T.M., Dijkgraaf E.M., Luyten G.P., van der Velden P.A., van der Burg S.H., Jager M.J. Effect of Hypoxic Stress on Migration and Characteristics of Monocytes in Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2010. – vol. – 51. – no. 1.

8. Yang W., Yu M., Fu J., Bao W., Wang D., Hao L., Yao P., Nüssler A.K., Yan H., Liu L. Deoxynivalenol induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes. *Food Chem Toxicol.* 2014. – Feb. – 64:383-96.

9. Hall J.M., Witter A.R., Racine R.R., Berg R.E., Podawiltz A., Jones H., Mummert M.E. Chronic psychological stress suppresses contact hypersensitivity: potential roles of dysregulated cell trafficking and decreased IFN- $\gamma$  production. *Brain Behav Immun.* 2014 Feb. – 36:156-64.

10. <http://www.bioinformatix.ru/dokumentatsiya-po-imagej/index.php>

11. Kramer D.R., Winer J.L., Pease B.A., Amar A.P., Mack W.J. Cerebral vasospasm in traumatic brain injury. *Neurol Res Int.* 2013. – 415813.

12. Guevara E., Berti R., Londono I., Xie N., Bellec P., Lesage F., Lodygensky G.A. Imaging of an inflammatory injury in the newborn rat brain with photoacoustic tomography. *PLoS One.* 2013. – Dec 26. – 8(12).

### Рецензенты:

Желев В.А., д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск;

Нагаева Т.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 616.151.5:(616-001+617.3):612.115.35

## РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ТРАВМАТОЛОГО-ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

<sup>1</sup>Никитина В.В., <sup>1</sup>Воробьева И.С., <sup>1</sup>Гладилин Г.П., <sup>2</sup>Кутырева Н.В.

<sup>1</sup>ГОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского  
Минздрава России», Саратов, e-mail: medirish@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФБГУ «Саратовский НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава России,  
Саратов, e-mail: sarniito-lab@yandex.ru

Система гемостаза участвует в важных процессах жизнедеятельности: воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза и др. Она активно реагирует на различные экзогенные и внутренние изменения организма, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения, что и приводит к дисбалансу в данной системе. Воспалительная реакция является одной из ведущих причин в патогенезе сосудистой патологии, что также вызывает дисбаланс в системе гемостаза. Представлен анализ результатов исследования влияния концентраций С-реактивного белка на динамику коагуляционных тестов на фоне введения низкомолекулярных гепаринов. Воспалительный процесс эндотелия является пусковым моментом для активации как тромбоцитарного, так и коагуляционного механизмов гемостаза и, как следствие, возможного развития тромбозов. Полученные данные дадут возможность разработать индивидуальный подход применения НМГ у больных травматолого-ортопедического профиля, что позволит повысить антитромботический эффект, снизить риск развития побочных эффектов и осложнений, снизить стоимость лечения пациента.

**Ключевые слова:** сосудистая стенка, С-реактивный белок, низкомолекулярные гепарины, гемостаз, коагуляционные тесты.

## THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY CHANGES IN THE VASCULAR WALL WHEN AN IMBALANCE IN THE SYSTEM OF HEMOSTASIS THE INFUSION OF LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARINS IN PATIENTS TRAUMATOLOGIC-ORTHOPEDIC PROFILE

<sup>1</sup>Nikitina V.V., <sup>1</sup>Vorobeva I.S., <sup>1</sup>Gladilin G.P., <sup>2</sup>Kutyreva N.V.

<sup>1</sup>«Saratov State Medical University. V.I. Razumovsky Ministry of Russia»,  
Saratov, e-mail: medirish@yandex.ru;

<sup>2</sup>«Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics» the Ministry of Health  
of Russia, Saratov, e-mail: sarniito-lab@yandex.ru

The hemostatic system participates in important life processes: inflammation, reparation of tissues, maintaining homeostasis and other. It actively responds to various exogenous and internal changes of the body, may be congenital and acquired functional disorders, which leads to an imbalance in the system. Inflammatory reaction is one of the leading causes in the pathogenesis of cardiovascular diseases, which also causes imbalance in the hemostasis system. An analysis of the results of research of influence of the concentrations of C-reactive protein on the dynamics of coagulation tests on the background of the introduction of low molecular weight heparins. The inflammatory process of the endothelium is the starting point for activation of both platelets and coagulation hemostasis and, consequently, the possible development of thrombosis. The data obtained will provide an opportunity to develop an individual approach NMG patients traumatologic-orthopedic profile that will allow to increase antithrombotic effect, reduce the risk of side effects and complications, reduce the cost of treatment of the patient.

**Keywords:** vascular wall, C-reactive protein, low molecular weight heparins, hemostasis, coagulation tests.

Система гемостаза участвует в важных процессах жизнедеятельности: воспаление, репарация тканей, поддержание гомеостаза и др. Она активно реагирует на различные экзогенные и внутренние изменения организма, может иметь врожденные и приобретенные функциональные нарушения, что и приводит к дисбалансу в данной системе. Воспалительная является одной из ведущих причин в патогенезе сосудистой патологии, что также вызывает дисбаланс в системе гемостаза [4].

Выстилающий сосуд эндотелий и находящийся под ним субэндотелиальный слой

принимают участие в регуляции как тромбоцитарного, так и коагуляционного механизмов гемостаза. В эндотелии вырабатываются тканевой тромбопластин, фактор Виллебранта и основные активаторы адгезивно-агрегационных функций тромбоцитов, фибриноектин. Также в эндотелий синтезирует антитромбин III, который предупреждает образование тромбина и способствует его инактивации.

Воспалительный процесс эндотелия является пусковым моментом для активации как тромбоцитарного, так и коагуляционного

механизмов гемостаза и, как следствие, развитию тромбозов и атеросклероза [5]. Эндотелий в силу особенного анатомического расположения и высокой функциональной активности (синтез вазоконстрикторных и вазодилирующих веществ, регуляция гемостаза), играет ключевую роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Для снижения риска развития тромботических осложнений после проведенных операций, пациентам вводятся антикоагулянты, а, в частности, низкомолекулярные гепарины (НМГ) [1]. Гепарин является препаратом выбора для начала антикоагулянтной терапии, так как его действие выражено сильнее по сравнению с антикоагулянтами непрямого действия [2]. В настоящее время в странах Европейского Союза рекомендованы два варианта начала введения НМГ: за 2, 4 или 12 часов до операции и через 6 часов после операции. НМГ являются препаратами выбора для тромбопрофилактики в большинстве европейских стран, что обусловлено оптимальным соотношением польза/риск, предсказуемостью эффекта и отсутствием необходимости в мониторинге параметров коагуляции при их применении [3].

**Цель исследования:** выяснить зависимость изменений в системе гемостаза от активности воспалительного процесса на фоне введения низкомолекулярных гепаринов у больных травматолого-ортопедического профиля.

### Материалы и методы

Проведено обследование 151 пациента: мужчин – 51 (34 %), женщин – 100 (66 %), с тотальным эндопротезированием крупных суставов, в возрасте 31-68 лет, находящихся на лечении в СарНИИТО, и получающих НМГ Клексан в дозе 40 мг (0,4 мл) подкожно. Контрольную группу составили 20 человек, сопоставимых по полу и возрасту. Всем обследованным группам проводились общеклинические и биохимические исследования, которые включали в себя количественное определение С-реактивного белка в мг/л (СРБ), согласно стандартам обследования, и специальные лабораторные исследования: определение активированного частичного тромбопластинового времени в сек (АЧТВ), протромбинового индекса в % (ПТИ), фибриногена в г/л, тромбинового времени в сек (ТВ). Определение показателей коагуляционных тестов проводилось трижды (до операции, после операции на 2-3 день и при выписке) на приборе Severon alpha, technoclone (Австрия). Пакеты компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 13.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel 2007 использовали для математического и статистического анализа полученных результатов.

### Результаты исследования

Анализ полученных результатов коагуляционных тестов, которые проводились до введения НМГ и после, показал, что всех обследованных пациентов условно можно разделить на 3 группы: №1 – со значительными нарушениями в системе гемостаза; №2 – с минимальными нарушениями в системе гемостаза; №3 – без изменений в системе гемостаза. Контрольная группа составила группу № 4 (таблица).

Динамика коагуляционных тестов в группах обследованных лиц

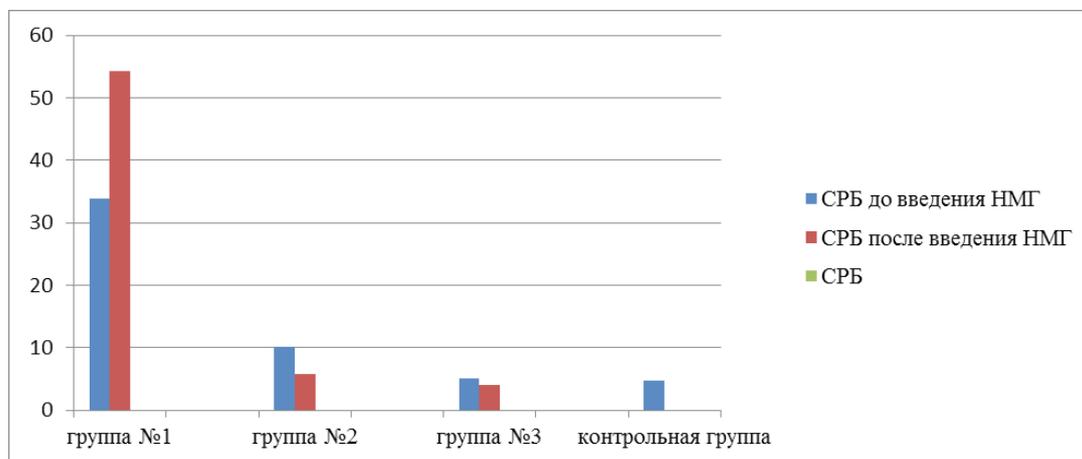
Показатель	коагуляционные тесты							
	АЧТВ		ПТИ		ФГ		ТВ	
гепарин	до введения	после введения	до введения	после введения	до введения	после введения	до введения	после введения
№1	20,5±7,2 ***	23,2±3,8 **	57±11,8 *	56±11,3 *	6,1±2,1 ***	5,8±1,9 **	23,6±12,3 ***	24,3±11,7 **
№2	40,2±5,6 **	24,3±1,7	65±12,1 *	65±12,4 *	3,5±1,4	3,6±1,7	12,9±10,3	13,1±9,8
№3	30,4±2,6	28,7±2,9	87,8±10,4	85,2±9,7	3,1±1,2	3,1±1,7	10,8±4,3	10,3±3,7
№4	27±3,7		71,6±15,4		2,48±3,2		12,5±2,9	

Примечание: результаты представлены в виде средних значений ± – стандартная ошибка;  
\* – статистически значимое отличие (p<0,05) по сравнению с значениями контрольной группы;  
\*\* – статистически значимое отличие (p<0,01) по сравнению с значениями контрольной группы;  
\*\*\* – статистически значимое отличие (p<0,001) по сравнению с значениями контрольной группы.

Из таблицы видно, что изменения в коагуляционных тестах в группе №1, относительно контрольной группы, касаются всех показателей: АЧТВ (24,1 %, 14,6 %), ПТИ (20,4 %, 21 %), ТВ (52,9 %, 51,4 %) и ФГ (40,6 %, 42,7 %). В группе №2 таких нарушений меньше – это АЧТВ до введения НМГ – наблюдается удлинение времени на 48%. Остальные показатели имеют незначительные отклонения от результатов контрольной группы. У больных в группе №1 отмечается выраженное повышение активности внутреннего и внешнего механизмов образования протромбиназы и конечного этапа свертывания крови. Показатели в группе №3 практически схожи с показателями контрольной группы.

Нам показался интересным этот факт, что у пациентов с изначальными значительными нарушениями в системе гемостаза (группа №1), после введения НМГ, показатели тестов не улучшились. В группе №2 мы видим иную картину: АЧТВ после введения НМГ изменилось практически до цифр контрольной группы и нормы.

Сосудистая стенка, при нарушениях в системе гемостаза, реагирует на введение НМГ не однозначно. В группе №1 наблюдается ярко выраженная воспалительная реакция, что сопровождается нарастанием концентраций СРБ в сыворотке крови и повышение фибриногена в плазме после введения НМГ. Тогда как в группе №2 концентрация СРБ после введения НМГ снижается (рисунок).



Динамика СРБ в сыворотке крови до и после введения низкомолекулярных гепаринов

### Обсуждение

Изменения в показателях коагуляционных тестах зависят от развития воспалительной реакции в организме; чем она сильнее выражена, тем значительнее изменения в системе гемостаза. Можно сделать предположение, что адекватная доза НМГ способствует нормализации функциональной активности системы гемостаза и, возможно, уменьшает активность воспалительного процесса, так как установлена зависимость изменения уровня СРБ в сыворотке крови от тяжести дисбаланса в системе гемостаза на фоне введения одинаковых доз НМГ.

### Выводы

1. Воспалительный процесс вызывает значительные нарушения в системе гемостаза у больных травматолого-ортопедического профиля.

2. При введении НМГ требуется индивидуальный подбор их доз.

3. Наиболее информативными показателями являются АЧТВ и СРБ, которые целесообразно одновременно использовать для анализа за контролем по введению НМГ.

### Список литературы

1. Кремлева Ю.М., Гарганчук Е.Н., Воробьева Н.А. Пространственная тромбодинамика как метод оптимизации антикоагулянтной терапии при операции каротидной эндоартерэктомии // *Лаборатория*. – 2014. – №2. – С.32.
2. Нелаева А.А., Сизиков В.И., Хасанова Ю.В., Быкова И.Ю. Дисфункция эндотелия и нарушения тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. – 2007. – №1. – С.46-48.
3. Лесной И.И., Кучин Ю.Л., Имберти Д. Профилактика тромбоэмболических осложнений в хирургии: как ее можно улучшить сегодня? // *Здоровье Украины*. – 2010. – №3. – Ноябрь.
4. Pena J.M, MacFadyen J, Glynn R.J. et al. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrilla-

tion: an exploratory analysis of the JUPITER trial // *Eur Heart J.* – 2012;33(4):531-7

5. Versari D., Daghini E., Viridis A. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol.157. – P. 527–536.

### References

1. Kremleva Ju.M., Garganchuk E.N., Vorob'eva N.A. Prostranstvennaja trombodnamika kak metod optimizacii antikoagulantnoj terapii pri operacii karotidnoj jendoarterjektomii. Laboratorija. 2014. – №2. -S.32.

2. Nelaeva A.A., Sizikov V.I., Hasanova Ju.V., Bykova I.Ju. Disfunkcija jendotelija i narushenija trombocitarno-koaguljacionogo gemostaza v razvitii diabeticheskoj nefropatii pri saharanom diabete 2 tipa. *Saharnyj diabet.* 2007.-№1.-S.46-48.

3. I.I. Lesnoj, Ju.L. Kuchin, D. Imberti. Profilaktika tromboembolicheskix oslozhenij v hirurgii: kak ee mozno uluchshit' segodnja? // *Zdorov'e Ukrainy. Nojabr' 2010 .-№3.*

4. Pena JM, MacFadyen J, Glynn RJ et al. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation:

an exploratory analysis of the JUPITER trial. *Eur Heart J.* 2012;33(4):531-7

5. Versari D., Daghini E., Viridis A. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol.157. – P. 527–536.

### Рецензенты:

Бородулин В.Б., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов;

Луцевич И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гигиены медико-профилактического факультета, Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 616.718.5/6-001.5-089.227.84-073.756.8

## ОСОБЕННОСТИ УДЛИНЕНИЯ ГОЛЕНИ В ПРОКСИМАЛЬНОЙ ТРЕТИ МЕТОДОМ ЧРЕСКОСТНОГО ОСТЕОСИНТЕЗА ПО ИЛИЗАРОВУ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЕЛИЧИНЫ УДЛИНЕНИЯ

Новиков К.И., Мурадисинов С.О., Колесникова Э.С.,

Дьячков К.А., Дьячкова Г.В., Новикова О.С.

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: kinovikov@mail.ru

Проведен анализ результатов лечения у 71 пациента с субъективно низким ростом. Всех прооперированных разделили на 3 группы в зависимости от величины удлинения и в динамике всем проводили исследование с помощью рентгенологического метода, 12 пациентам была проведена компьютерная томография. Полученные данные свидетельствовали о прямой зависимости величины удлинения и развития остеопороза в метаэпифизарном отделе бедренной кости. Удлинение до 15 % от исходной длины голени признаков остеопороза и выраженных изменений структуры не вызывали. При удлинении на большие величины наблюдали появление грубо – трабекулярного рисунка и зон резорбции. Кроме того, признаки остеопороза прогрессировали с увеличением сроков фиксации в аппарате Илизарова. Результаты удлинения голени в проксимальной трети у пациентов с субъективно низким ростом подтверждают высокую эффективность метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову и в 91,5 % позволяли получать отличные и хорошие результаты лечения.

**Ключевые слова:** субъективно низкий рост, компьютерная томография, рентгенологическое исследование.

## LENGTHENING PECULIARITIES IN THE PROXIMAL THIRD OF THE TIBIA BY TRANSOSSEOUS OSTEOSYNTHESIS ACCORDING TO ILIZAROV DEPENDING ON THE AMOUNT OF ELONGATION

Novikov K.I., Muradisinov S.O., Kolesnikova E.S.,

Diachkov K.A., Diachkova G.V., Novikova O.S.

Federal State Budgetary Institution «Russian Ilizarov Center for «Restorative Traumatology and Orthopedics» Ministry of Healthcare, Kurgan, e-mail: kinovikov@mail.ru

There was done analysis of treatment results of 71 patients with subjectively low stature. All operated patients were divided into 3 groups regarding amount of lengthening and all of them were studied in dynamics using radiological technique, CT scan was carried out in 12 patients. Obtained data showed a direct dependence of the lengthening amount and development of osteoporosis in metaepiphyseal part of the femur. Lengthening up to 15% of the initial length of the tibia didn't cause signs of osteoporosis and pronounced structural changes. At lengthening for larger amounts was noticed appearance rough trabecular pattern and areas of resorption. Moreover, signs of osteoporosis progressed with the increase in terms of fixation in the Ilizarov frame. Results of tibia lengthening in a proximal third in patients with subjectively low stature confirm high efficiency of the transosseous osteosynthesis according to Ilizarov and in 91,5% allowed obtaining excellent and good treatment results.

**Keywords:** Subjectively low stature, CT, radiological study.

Изменение антропометрических параметров человека методом косметической коррекции продолжает оставаться актуальной проблемой хирургии, а метод distractionного остеосинтеза, разработанный Илизаровым, является наиболее используемым способом увеличения роста. [1, 3]. При этом рентгенография и КТ – исследование являются ведущими методами для изучения формирования и перестройки distractionного регенерата и других костных структур [2, 4, 6].

**Цель исследования:** изучить изменение костных структур при различной величине удлинения у пациентов с субъективно низким ростом.

### Материалы и методы

Проведен анализ результатов лечения у 71 пациента (142 сегмента) с субъективно низким ростом,

пролеченных в РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова с 2001 по 2013 годы. Всем произведено удлинение голени методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову.

Основной методикой рентгенологического исследования была полипозиционная рентгенография, которая до сих пор остается самой доступной, экономически приемлемой методикой, имеющей высокую степень информативности.

Рентгенологическое исследование проводили на рентгеновских аппаратах: Clinomat (PixelHF 650) фирмы ItalRay (Италия), NEO – DIAGNOMAX, Ренекс 50 – 6 – 2 М.Н. Технические характеристики: а) kV 45 – 55; б) sec/mAs: 0,2–0,3/10–50, фокусное расстояние – 1 м. Для исследования применяли кассеты для рентгеновской плёнки с размерами 15×40 см и 24×30 см.

Рентгенографию производили с применением отсеивающей решётки в двух стандартных проекциях: прямой и боковой. При выполнении снимков уделяли большое внимание укладке пациентов. В ходе рентгенологических исследований определяли истинную

длину сегмента конечности, уровень и величину деформаций, наличие изменений структуры кости, характер взаимоотношений в суставах. В процессе лечения по рентгенограммам определяли состоятельность остеотомии, величину межфрагментарного диастаза, характер течения дистракционного остеогенеза, структурные изменения дистракционного регенерата, включая степень его органотипической перестройки в процессе фиксации. Рентгенологические исследования проводили регулярно у всех пациентов с интервалом один раз в 10-14 дней в период дистракции и один раз в месяц – в период фиксации, а также при проведении контрольных осмотров.

Построение и измерение референтных углов производилось на цифровых фотографиях телерентгенограмм (полученных на рентгеновской системе «CLINOMAT» – рег. удостоверение ФС № 2006/559 от 24.04.2006 г.) с помощью программного обеспечения Weasis.

В настоящее время наиболее точным методом диагностики изменений костных структур является компьютерная томография. Компьютерная томография (КТ) проведена у 12 пациентов с субъективно низким ростом на компьютерных томографах SiemensSomatom AR-HP, GELihgtSpeedVCT. Технические условия проведения исследования: Программа –LowerExtremity. Технические характеристики: а) напряжение 120 kV; б) сила тока 50 mA; в) длина 350 mm в большинстве исследований. Технические условия проведения спирального сканирования: Программы – LowerExtremity. Технические характеристики: а) напряжение 120 – 135kV; б) сила тока 100 – 250 mA; в) толщина среза – slice collimation [mm] 1,0 – 3,0; г) шаг спирали – pitch = 3,0 – 5,0; д) алгоритм – Bonestandard, Highresolution.

**Результаты и обсуждение**

Всех пролеченных пациентов разделили на три подгруппы в зависимости от величины удлинения. В первую подгруппу вошли 28 пациентов (39,44 % от общего количества пролеченных), вторая подгруппа состояла из 22 пациентов (30,99 %), третья из – 21 (29,57 %). Учитывая то, что до операции все пациенты имели различные антропометрические данные для удобства статистической обработки, величина удлинения была рассчитана в процентах от исходной длины сегмента (табл. 1).

**Таблица 1**

Распределение пациентов по величине удлинения в см и в % от исходной длины сегмента

Под-группа	Количество пациентов	Величина удлинения	
		Средняя величина удлинения (см)	Средняя величина удлинения (%)
1	28	4,09	10,9±2,83
2	22	6,34	17,5±1,49
3	21	8,07	23,2±2,48

В первой подгруппе удлинение составило до 15 % от исходной длины сегмента, во второй подгруппе величина удлинения была равна от 15 до 20 %, в третьей подгруппе удлинение превысило 20 % от исходной длины.

Средние значения периодов остеосинтеза для каждой подгруппы представлены в табл. 2.

**Таблица 2**

Показатели средних периодов остеосинтеза в подгруппах пациентов

Подгруппа	Период остеосинтеза	
	Период дистракции (дней)	Период фиксации (дней)
1	55,3	76,3
2	97,9	133
3	111,9	124,1

Во всех подгруппах были пациенты, которые после завершения удлинения, на период консолидации дистракционного регенерата, выписывались из стационара на амбулаторное лечение.

Результаты лечения оценивали по оценочной таблице, разработанной и используемой в РНЦ «ВТО» [5], которая учитывает основные особенности чрескостного остеосинтеза. Результаты удлинения оценивались по трехбалльной системе, по пяти клиническим признакам. В исследуемой группе пациентов результат удлинения голени по данным клиническим признакам оценены как отличные – в 35,2 % случаев, в 56,3 % – как хорошие, у 8,5 % – удовлетворительные. Неудовлетворительных результатов не наблюдали. Высокий процент удовлетворительных результатов в третьей подгруппе объясняется величиной удлинения более 20 % от исходной длины сегмента и сопряженного с этим большого количества осложнений.

Исследования бедренной кости у больных до начала оперативного лечения, на различных этапах его и в отдаленном периоде проводили с измерением рентгенологической плотности метаэпифизарного отдела. До лечения плотность метаэпифиза бедренной кости по данным компьютерной томографии составила 270,4±33 НУ. Структура метафизарного отдела имела мелко – трабекулярное строение и была практически однородной. В области эпифиза были участки грубо – трабекулярного строения, в связи с чем структура данной области была менее однородной (рис. 1 а). При удлинении голени на величины до 15 % от первоначальной длины, изменения структуры метафиза бедренной кости носили незначительный характер и выражались преимущественно в

снижении плотности на 50-60 HU и появлении зон крупно-ячеистого строения. В области эпифиза отмечено увеличение зон резорбции (рис. 1 б). При удлинении голени на величину от 15 до 20 % от исходной длины сегмента в периоде фиксации изменения метафиза были представлены снижением плотности на 90-110 HU, грубо – трабекулярным строением эпифиза, зонами резорбции в метафизарном отделе (рис. 1 в).

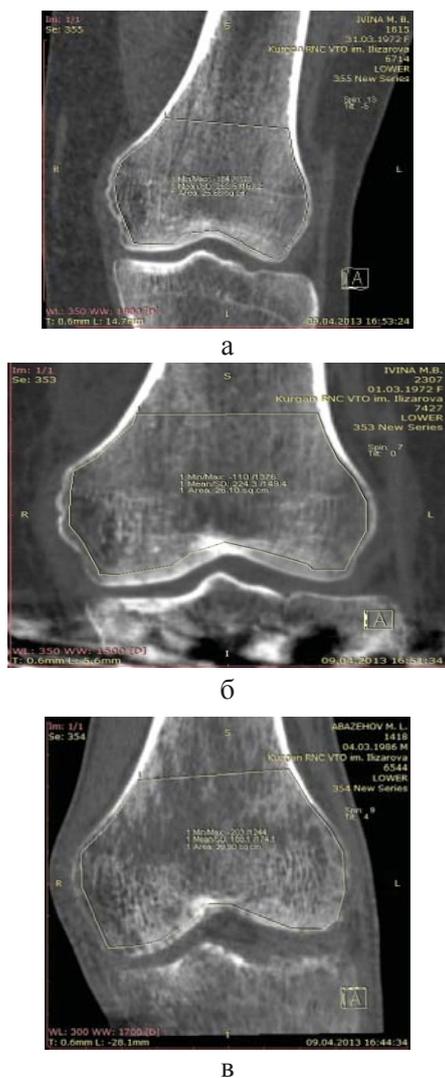


Рис. 1. А – КТ коленного сустава больной И., 41 года. До лечения. МРР в коронарной плоскости. Плотность метафиза 283.5 HU; б – КТ коленного сустава больной И., 41 года. Начало фиксации. МРР в коронарной плоскости. Плотность метафиза 224.3 HU; в – КТ коленного сустава больного А, 26 лет. Начало фиксации. МРР в коронарной плоскости. Плотность метафиза 188.1 HU

При удлинении более чем на 20 % рентгеновская плотность была снижена на 120-200 HU. Метаэпифиз имел грубо – трабекулярную структуру с множественными крупными

участками разрежения с истончением корковых пластинок (рис. 2 а) и увеличением расстояния между трабекулами (рис. 2 б). Наиболее выраженные изменения были выявлены у пациентов с величиной удлинения более 20 % и длительным периодом фиксации. Визуализировался диффузный остеопороз с наличием отдельных утолщенных трабекул. На значительном протяжении плотность метафиза находилась в отрицательном спектре шкалы Хаунсфилда – -20 HU (рис. 2 в).

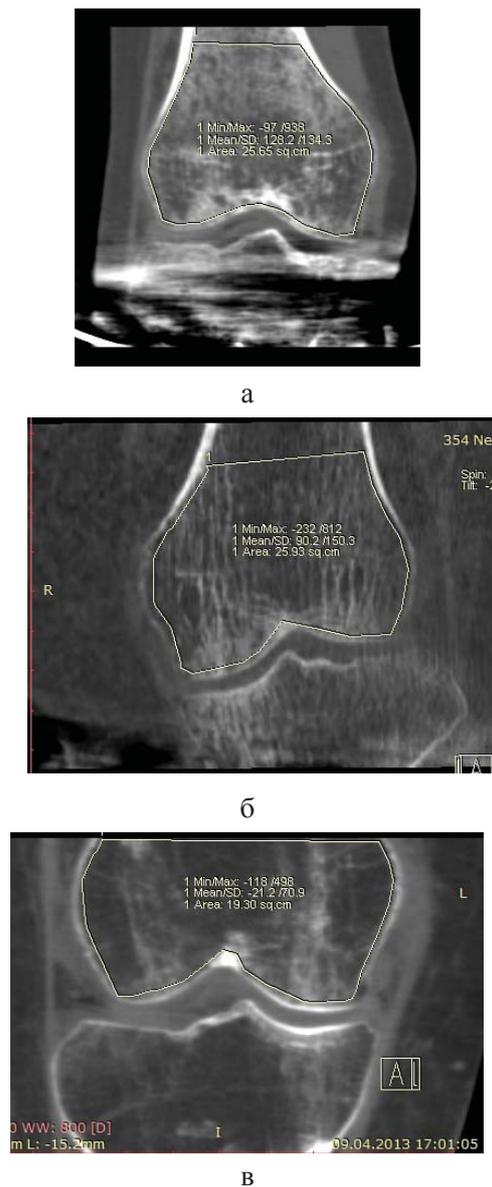


Рис. 2. а – КТ коленного сустава больной А., 20 лет. Начало фиксации. МРР в коронарной плоскости. Плотность метафиза 128.2 HU; б – КТ коленного сустава больной Ч., 34 лет. Начало фиксации. МРР в коронарной плоскости. Плотность метафиза 90.2 HU; в – КТ коленного сустава больной В., 47 лет. Фиксация 1 год. МРР в коронарной плоскости. Плотность метафиза -21.2 HU

Одновременно следует отметить, что во второй и третьей подгруппах у части пациентов были отмечены рентгенологические признаки остеоартроза коленного сустава, что выражалось наличием остеопороза в прилегающих к суставу участках бедренной и большеберцовой костей, сглаженностью контуров и уплощением мыщелков, снижением высоты суставной щели. Указанные явления рентгенологически отмечены в первой подгруппе у 3 пациентов, во второй подгруппе – у 14 пациентов и у 19 в третьей подгруппе. Причем они отмечались, как правило, в конце периода фиксации и после демонтажа аппарата в течение 3-6 месяцев. В отдаленном периоде признаков остеопороза не было отмечено. В связи с тем, что величина удлинения составляла от 15 до 20 %, а в третьей подгруппе свыше 20 %, это вызывало ответную реакцию тканей коленного сустава на создание в тканях реконструируемого сегмента условий длительно поддерживаемого напряжения. Указанный симптомокомплекс был наглядно продемонстрирован в ранее проведенном экспериментальном исследовании и заключался в растяжении и значительном смещении в дистальном направлении фасций бедра и голени [Дьячкова Г.В., Утенькин А.А., 1980; Илизаров Г.А., Дьячкова Г.В., Утенькин А.А., 1980].

### Заключение

Полученные данные свидетельствуют о прямой зависимости величины удлинения и развития остеопороза в метаэпифизарном отделе бедренной кости. КТ является наиболее информативным методом диагностики изменений костных структур при удлинении голени у пациентов с субъективно низким ростом. При величине удлинения до 15 % от исходной длины признаков остеопороза и выраженных изменений структуры не выявляли. При удлинении на большие величины наблюдали появление грубо – трабекулярного рисунка и зон резорбции. Также было выявлено, что признаки остеопороза прогрессировали с увеличением сроков фиксации в аппарате, что чаще всего также связано с величиной удлинения.

Результаты удлинения голени в проксимальной трети у пациентов с субъективно низким ростом подтверждают высокую эффективность метода чрескостного остеосинтеза по Илизарову и в 91,5 % позволяли получать отличные и хорошие результаты лечения при удлинении до 15 % от исходной длины сегмента, в то время как удлинение более 20 % неизбежно сопряжено с увеличением количества удовлетворительных результатов.

### Список литературы

1. Косметическая ортопедия: удлинение и коррекция конечностей / Шевцов В.И., Аранович А.М., Новиков К.И., Климов О.В. // Гений ортопедии. – 2008. – № 4. – С. 69-73.
2. Новиков К.И., Климов О.В., Новикова О.С. Рентгенологические особенности формирования distractionного регенерата при монолокальном и биллокальном варианте удлинении бедра у больных ахондроплазией // Гений ортопедии. – 2007. – № 4. – С. 16-20.
3. Ошибки и осложнения при удлинении голени у больных ахондроплазией / Аранович А.М., Диндибера Е.В., Климов О.В., Новиков К.И. // Травматология и ортопедия России. – 2005. – № 1. – С. 36-37.
4. Реутов А.И. Использование лучевой диагностики для контроля формирования distractionного регенерата при удлинении костей голени // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2012. – № 1-2. – С. 109-113.
5. Салдин В.В. Биллокальный distractionный остеосинтез бедра у взрослых больных ахондроплазией: дис. ... канд. мед. наук. – Курган: 2000, – 126 с.
6. Характеристика перестройки distractionного регенерата при удлинении и устранении деформаций нижних конечностей у больных с различной этиологией укорочения / Шевцов В.И., Дьячкова Г.В., Ковалева А.В., Корабельников М.А., Дьячков К.А., Алекберов Д.А., Попков Д.А., Шутков Р.Б. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – № 2. – С. 5-9.

### References

1. Kosmeticheskaja ortopedija: udlinenie i korekcija konechnostej /Shevcov V.I., Aranovich A.M., Novikov K.I., Klimov O.V. //Genij ortopedii. – 2008. – № 4. – S. 69-73.
2. Novikov K.I., Klimov O.V., Novikova O.S. Rentgenologicheskie osobennosti formirovaniya distractionnogo regenerata pri monolokal'nom i bilokal'nom variante udlinenii bedra u bol'nyh ahondroplaziej // Genij ortopedii. – 2007. – № 4. – S. 16-20.
3. Oshibki i oslozhnenija pri udlinenii goleni u bol'nyh ahondroplaziej /Aranovich A.M., Dindiberja E.V., Klimov O.V., Novikov K.I. //Travmatologija i ortopedija Rossii. – 2005. – № 1. – S. 36-37.
4. Reutov A.I. Ispol'zovanie luchevoj diagnostiki dlja kontrolja formirovaniya dist-rakcionnogo regenerata pri udlinenii kostej goleni // Vestnik travmatologii i ortopedii Urala. – 2012. – № 1-2. – S. 109-113.
5. Saldin V.V. Bilokal'nyj distractionnyj osteosintez bedra u vzroslyh bol'nyh ahondroplaziej: diss...kand.med.nauk. – Kurgan. 2000. – 126 s.
6. Harakteristika perestrojki distractionnogo regenerata pri udlinenii i ustrane-nii deformacij nizhnih konechnostej u bol'nyh s razlichnoj jetiologiej ukoroche-nija./Shevcov V.I., D'jachkova G.V., Kovaleva A.V., Korabel'nikov M.A., D'jachkov K.A., Alekberov D.A., Popkov D.A., Shutov R.B. //Vestnik rentgenologii i radiologii. – 2007. – № 2. – S. 5-9.

### Рецензенты:

Тепленький М.П., д.м.н., заведующий лабораторией патологии суставов, заведующий отделением № 9, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова Министерства здравоохранения России», г. Курган;

Чегуров О.К., д.м.н., заведующий лабораторией реконструктивного эндопротезирования и артроскопии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова Министерства здравоохранения России», г. Курган.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616. 348. 002. 44: 612. 017.1

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ SL-СЕЛЕКТИНА – МОЛЕКУЛЫ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ ПРИ ЯЗВЕННОМ КОЛИТЕ

Павленко В.В., Амирханова Л.З., Павленко А.Ф.

ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
Ставрополь, e-mail: Leila-14@mail.ru

Обследованы 72 пациента с рецидивом язвенного колита (ЯК) в динамике лечения. Содержание в сыворотке крови молекулы межклеточной адгезии sL-селектина определяли методом иммуноферментного анализа, с помощью коммерческих тест-систем («Bender MedSystem», Австрия). Установлено, что в период выраженных клинических проявлений язвенного колита содержание растворимой формы sL-селектина повышено. Наибольшая концентрация sL-селектина установлена при тяжелом ЯК с тотальным поражением толстой кишки. В период формирования клинической ремиссии ЯК содержание sL-селектина снизилось. Выявлена прямая зависимость между показателями клинической активности ЯК (DAI) и уровнем sL-селектина в сыворотке крови. Полученные данные дают основание полагать, что sL-селектин играет важную роль в механизмах хронизации иммуновоспалительного процесса в слизистой оболочке толстой кишки при ЯК.

**Ключевые слова:** язвенный колит, молекулы межклеточной адгезии (sL-селектин).

## CLINICAL SIGNIFICANCE SL-SELECTIN – INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE IN ULCERATIVE COLITIS

Pavlenko V.V., Amirkhanova L.Z., Pavlenko A.F.

Stavropol State Medical University, e-mail: Leila-14@mail.ru

The study included 72 patients with relapse of ulcerative colitis (UC) during the treatment. Serum levels of intercellular adhesion molecule sL-selectin expression was determined by ELISA using commercial test systems («Bender MedSystem», Austria). It was established that during the clinical manifestations of ulcerative colitis the soluble form sL-selectin increased. The highest concentration of sL-selectin in severe UC is set with a total lesion of the colon. During the formation of clinical remission UC content sL-selectin decreased. A direct relationship between clinical activity indicators YAK (DAI) and sL-selectin levels in serum. The data obtained suggest that sL-selectin plays an important role in the mechanisms of chronic immunological process in the colonic mucosa in UC.

**Keywords:** ulcerative colitis, intercellular adhesion molecule (sL-selectin).

Язвенный колит (ЯК) является хроническим, воспалительным заболеванием толстой кишки с интермиттирующим течением. Постоянный интерес к ЯК обусловлен, прежде всего, неизвестной этиологией, сложностью патогенеза, а также определёнными трудностями в диагностике и лечении [1,2].

В патогенезе ЯК активно обсуждается роль молекул межклеточной адгезии, в частности, L-селектина, который играет ведущую роль в осуществлении быстрых и эффективных иммунных ответов, опосредуя взаимодействия лейкоцитов с сосудистым эндотелием [5,7]. Основные источники L-селектина в организме – нейтрофилы, лимфоциты, клетки эндотелия. Воспалительная реакция в ткани кишки сопровождается активацией иммунной системы, накоплением лейкоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) [3].

Показана способность растворимой формы sL-селектина к активации и привлечению лейкоцитов в очаг воспаления при ЯК [4,6].

**Цель исследования:** изучить содержание sL-селектина в периферической крови

больных язвенным колитом и оценить его клиническое значение.

### Материалы и методы

Под наблюдением находились 72 больных ЯК (30 мужчин и 42 женщины в возрасте от 20 до 60 лет) с длительностью заболевания от 6 месяцев до 30 лет. На основании проведённого эндоскопического, рентгенологического, морфологического, а также клинико-лабораторного обследования у 32 пациентов была диагностирована лёгкая степень тяжести, у 21 среднетяжёлая, у 19 тяжёлая форма ЯК. У 20 пациентов был диагностирован тотальный колит, у 27 – левосторонний, и у 25 – дистальный колит. Для оценки клинической активности ЯК использовали индекс DAI (Disease activity index). Соответственно тяжести ЯК, все больные получали базисную терапию (препараты 5-АСК, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры).

Содержание sL-селектина (растворимой формы) в динамике лечения определяли методом многослойного ELISA-анализа (Bender Med System, Австрия). Результаты выражали в нг/мл сыворотки крови. За норму принимали результаты исследования сывороток 20 доноров (контрольная группа), где значения sL-селектина составили  $1116,6 \pm 11,02$  нг/мл. Полученные результаты обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента для малых выборок, коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ), точного критерия Фишера.

**Результаты и обсуждение**

Установлено, что в период обострения ЯК уровень sL-селектина был повышен и составил  $1740,22 \pm 12,06$  нг/мл, ( $P < 0,05$  с контролем). Представлял определенный интерес анализ содержания исследуемой молекулы в зависимости от тяжести течения ЯК. Установлено, что показатели sL-селектина в крови находились в прямой связи с тяжестью воспалительно-деструктивного процесса в СОТК (табл.1). Тяжелое течение ЯК характеризовалось предельно высокими значениями sL-селектина.

**Таблица 1**

Содержание sL-селектина в сыворотке крови больных ЯК с учётом тяжести заболевания ( $\bar{X} \pm m_x$ )

Степень тяжести ЯК	Содержание sL-селектина, нг/мл
Легкая (n=32)	$1494 \pm 25,19^*$
Средняя (n=21)	$1761 \pm 43,3^*$
Тяжелая (n=19)	$1988 \pm 46,4^*$
$P_{1-2}$	$P_1 <$
$P_{1-3}$	$P_2 <$
$P_{2-3}$	$P_3 <$

\* –  $P < 0,05$  в сравнении с контрольной группой,  
 $P_1$  – различие показателей 1 и 2 групп,  
 $P_2$  – различие показателей 1 и 3 групп,  
 $P_3$  – различие показателей 2 и 3 групп.

Был проведен анализ содержания sL-селектина в сыворотке крови у больных ЯК в зависимости от распространенности поражения толстой кишки (табл.2).

**Таблица 2**

Содержание sL-селектина в сыворотке крови больных язвенным колитом с учётом распространенности поражения толстой кишки ( $\bar{X} \pm m_x$ )

Распространенность ЯК	Содержание sL-селектина, нг/мл
Тотальное (n=20)	$1788,67 \pm 26,34^*$
Левостороннее (n=27)	$1589,86 \pm 65,12^*$
Дистальное (n=25)	$1351,64 \pm 23,15^*$
$P_{1-2}$	$P_1 <$
$P_{1-3}$	$P_2 <$
$P_{2-3}$	$P_3 <$

\* –  $P < 0,05$  в сравнении с контрольной группой,  
 $P_1$  – различие показателей 1 и 2 групп,  
 $P_2$  – различие показателей 1 и 3 групп,  
 $P_3$  – различие показателей 2 и 3 групп.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, статистически более высокое содержание исследуемой молекулы межклеточной адгезии в сыворотке крови установлено в группе больных с тотальным и левосторонним поражением толстой кишки.

С целью уточнения зависимости воспалительного процесса в толстой кишке от уровня изучаемой межклеточной сигнальной молекулы был проведен корреляционный анализ между значениями sL-селектина и отдельными клиническими симптомами ЯК с использованием количественной шкалы Williams C. N. для определения клинической активности ЯК (DAI) (табл. 3). Оценка каждого симптома рассчитывалась в баллах: учитывалась частота стула за сутки (0-3 балла), выраженность ректальных кровотечений (0-3 балла), состояние слизистой оболочки кишечника (0-4 балла).

**Таблица 3**

Взаимосвязь между уровнем sL-селектина в плазме крови и показателями индекса активности (DAI)

Показатели активности, баллы	Коэффициент ранговой корреляции (rs)
	sL-селектин
Частота стула (за сутки)	0,478*
Выраженность ректального кровотечения	0,203
Степень повреждения слизистой оболочки кишки	0,771**

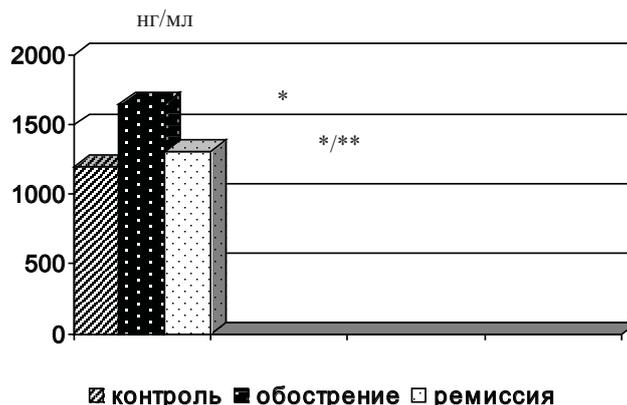
\* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,005$ .

Выявлена прямая, в основном достоверная, зависимость между показателями DAI и содержанием sL-селектина в сыворотке крови, что отражает причастность данной молекулы к формированию клинических симптомов при ЯК.

В период формирования клинической ремиссии на фоне проводимой терапии (в среднем через 8 недель) уровень sL-селектина в сыворотке крови снизился, однако контрольных значений не достиг (рисунок).

**Заключение**

Таким образом, развитие иммунопатологического процесса при ЯК сопровождалось увеличением концентрации sL-селектина в сыворотке крови. При анализе полученных данных выявлено наличие положительной связи между уровнем изучаемой молекулы клеточной адгезии, с одной стороны, тяжестью ЯК, протяженностью поражения толстой кишки и показателями индекса клинической активности – DAI – с другой.



\* –  $P < 0,05$  – в сравнении с контрольной группой,  
 \*\* –  $P < 0,05$  в сравнении с фазой обострения

*Содержания sL-селектина в сыворотке больных язвенным колитом в динамике лечения*

Установленные закономерности в содержании sL-селектина в сыворотке крови больных различными клиническими формами и в разные фазы ЯК, видимо, не случайные. В единичных исследованиях показано участие sL-селектина в привлечении лейкоцитов к сосудистой стенке на начальных этапах адгезии, что приводит к сложному взаимодействию других молекул адгезии, в частности, ICAM-1, ICAM-2, которые запускают механизм активации лейкоцитарной адгезии и продвижение лейкоцитов в ткань. Действуя как межклеточная сигнальная молекула, sL-селектин способна активировать и другие молекулы адгезии – интегрины, пептиды суперсемейства иммуноглобулинов. Этот процесс приводит к разрушению микросреды и, в конечном счёте, к развитию характерных морфологических признаков, наблюдаемых при тяжёлом ЯК: нарушение архитектоники желез, крипт-абсцессы, образование эрозий и язв в СОТК [7,8].

Следовательно, можно полагать, что L-селектин играет важную роль в механизмах хронизации иммуновоспалительного процесса в СОТК при ЯК.

#### Выводы

1. В период обострения ЯК содержание sL-селектина в сыворотке крови повышено.
2. Наиболее высокие показатели sL-селектина в сыворотке крови установлены при тотальном и левостороннем колите.
3. Выявлена прямая зависимость между показателями клинической активности ЯК (DAI) и уровнем sL-селектина в сыворотке крови.
4. С началом формирования клинической ремиссии сывороточный уровень sL-селектина снижается.

#### Список литературы

1. Комаров Ф.И. Неспецифический язвенный колит / Ф.И. Комаров, А.М. Осадчук, М.А. Осадчук, И.М. Кветной. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – С. 256.
2. Румянцев В.Г. Язвенный колит: Руководство для врачей / В.Г. Румянцев. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – С. 206.
3. Ley K., Kansas G. Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation / K. Ley, G. Kansas // *Nat Rev Immunol* 4: – 2005. – P.325–335.
4. Lou J., Yago T., Klopocki A., Mehta P., Chen W., Zarnitsyna V., Bovin N., Zhu C., McEver R. Flow-enhanced adhesion regulated by a selectin interdomain hinge / J. Lou, T. Yago, P. Mehta, W. Chen, V. Zarnitsyna, N. Bovin, C. Zhu, R. McEver // *J. Cell Biol* 174: – 2006. – P.1107–1117.
5. Mattila P.E., Green C.E., Schaff U., Simon S.I., Walcheck B. Cytoskeletal interactions regulate inducible L-selectin clustering / P.E. Mattila, C.E. Green, U. Schaff, B. Walcheck // *J. Physiol Cell Physiol* 289: – 2006. – P. 323-33.
6. Phan U.T., Waldron T.T., Springer T.A. Remodeling of the lectin-EGF-like domain interface in P- and L-selectin increases adhesiveness and shear resistance under hydrodynamic force / U.T. Phan, T.T. Waldron, T.A. Springer // *Nat Immunol* 7: – 2006. – P. 883–889.
7. Seidelin G.B. Circulating L-selectin levels and epithelial CD 34 Expression in Inflammatory Bowel Disease / G.B. Seidelin, B. Vainer, T.Horn, O.N. Neilsen // *J. of Gastroenterology*. – 2009. – № 10. – P.1854-1859.
8. Tsang Y.M., Neelamegham S.Y., Synergy between L-selectin signaling and chemotactic activation during neutrophil adhesion and transmigration / Y.M. Tsang, S.Y. Neelamegham // *J. Immunol* 159: – 2007. – P.4566–4577.

#### References

1. Komarov F.I. Ulcerative colitis / F.I. Komarov, A.M. Osadchuk, M.A. Osadchuk I.M. Kvetnoy. // Moscow: OOO “Medical Information Agency”, 2008. – P.256
2. Romyantsev V.G. Ulcerative Colitis: A Guide for Physicians / V.G. Romyantsev // Moscow: OOO “Medical Information Agency”, 2009 – S. 206.
3. Ley K., Kansas G. Selectins in T-cell recruitment to non-lymphoid tissues and sites of inflammation. / K. Ley, G. Kansas // *Nat Rev Immunol* 4: – 2005 R.325-335

4. Lou J., Yago T., Klopocki A., Mehta P., Chen W., Zarnitsyna V., Bovin N., Zhu C., McEver R. Flow-enhanced adhesion regulated by a selectin interdomain hinge / J. Lou, T.Yago, P. Mehta, W. Chen, V. Zarnitsyna, N. Bovin, C. Zhu, R. McEver // *J. Cell Biol* 174: -2006-P.1107–1117

5. Mattila P.E., Green C.E., Schaff U., Simon S.I., Walcheck B. Cytoskeletal interactions regulate inducible L-selectin clustering / P.E. Mattila, C.E. Green, U. Schaff, B. Walcheck // *J. Physiol Cell Physiol* 289: -2006-P. 323-333

6. Phan U.T., Waldron T.T., Springer T.A. Remodeling of the lectin-EGF-like domain interface in P- and L-selectin increases adhesiveness and shear resistance under hydrodynamic Force / U.T. Phan, T.T. Waldron, T.A. Springer // *Nat Immunol* 7: - 2006- P. 883–889

7. Seidelin G.B. Circulating L-selectin levels and endothelial CD 34 Expression in Inflammatory Bowel Disease /G.B. Seidelin, B.Vainer, T.Horn, O.N. Neilsen // *J. of Gastroenterology* 2009 – № 10. – P.-1854-1859.

8. Tsang Y.M., Neelamegham S.Y., Synergy between L-selectin signaling and chemotactic activation during neutrophil

adhesion and transmigration / Y.M Tsang, S. Y. Neelamegham // *J. Immunol* 159: 2007 -P.-4566–4577.

**Рецензенты:**

Низов А.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань;

Гейвандова Н.И., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616.832-004.2

## КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ С УЧЕТОМ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ

Пажигова З.Б., Карпов С.М., Шевченко П.П., Каширин А.И.

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь,  
e-mail: karpov25@rambler.ru

Было обследовано 79 пациентов (57 женщин и 22 мужчин), средний возраст которых составил  $34,31 \pm 4,7$  года с диагнозом рассеянный склероз (РС). Проведенное исследование позволило отметить, что в исследуемой группе преобладают больные с ремитирующим течением РС. При данной форме РС преобладали больные, клинический балл по шкале EDSS у которых соответствовал легкой степени инвалидизации. Количество больных со средней степенью тяжести преобладало при вторично-прогрессирующем течении РС с увеличением в 3 раза, а с тяжелой степенью – в 5,5 раз. Во всех группах наибольшую частоту встречаемости из неврологических симптомов имели координаторные и двигательные нарушения, максимально выраженные в группе тяжелой степени тяжести. Более 90 % случаев у больных с легкой степенью тяжести была отмечена только нарушения в рефлекторной сфере. Нарастала частота встречаемости тазовых нарушений по мере утяжеления состояния, с максимальной дисфункцией у больных с тяжелой степенью. Практически все больные с разными формами РС имели психопатологические нарушения различной степени выраженности, частота встречаемости которых была максимальной в 3 группе (86,4 %). Аналогичная тенденция прослеживалась по шкале выраженности нарушения церебральных функций, где когнитивные нарушения прослеживались более чем в 65 % случаев с их нарастанием по мере утяжеления процессов демиелинизации нервной системы, тем самым являясь одним из важных клинических проявлений хронического демиелинизирующего процесса при РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, демиелинизация, инвалидизация.

## CLINICAL NEUROLOGICAL PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN VIEW OF THE STATE OF GRAVITY

Pazhigova Z.B., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Kashyryn A.I.

Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru

Was examined 79 patients (57 women and 22 men), mean age was  $34,31 \pm 4,7$  years with a diagnosis of multiple sclerosis (MS). This study allowed to note that the study group is dominated by patients with remitting course of MS. In this form of MS patients predominated, clinical EDSS score which corresponded to mild disability. Number of patients with moderate severity prevailed in secondary progressive MS within a 3-fold increase, and with severe 5.5 times. In all groups, the highest incidence of neurological symptoms had coordination and movement disorders, the most pronounced in the group to severe. More than 90 % of patients with mild severity was noted only in violation of the reflex area. Was growing incidence of pelvic disorders as worsening conditions with maximum dysfunction in patients with severe. Almost all patients with different forms of PC had psychiatric disorders of varying severity, frequency of occurrence which was the highest in group 3 (86.4 %). A similar trend could be observed on the scale of severity of violations of cerebral functions, where cognitive impairment traced more than 65 % of their buildup with aggravation of the nervous system demyelination processes, thus being one of the major clinical manifestations of chronic demyelinating process in the PC.

**Keywords:** multiple sclerosis, demyelization, disability.

Приходится признать, что проблема рассеянного склероза (РС) остается не решенной и по сегодняшний день [2,3,6,7, 9,10,11]. С другой стороны, именно сегодняшний день дает нам надежды на возможный прорыв в лечении и ранней диагностике данного заболевания [5,8,9,10,12]. Распространенность РС достаточно велика [1,4,7]. Течение РС носит различный характер заболевания, приводя в большинстве случаев состояние больного к различной степени инвалидизации. В этой связи понимание возможных неврологических нарушений при различном течении заболевания позволит во многих случаях избежать фатальных последствий РС, где ранняя диагностика заболевания будет играть наиболее важное значение.

**Цель исследования:** изучить клинико-неврологические характеристики у боль-

ных с рассеянным склерозом с учетом тяжести заболевания.

### Материалы и методы

Было обследовано 79 пациентов (57 женщин и 22 мужчин), средний возраст которых составил  $34,31 \pm 4,7$  года, с диагнозом рассеянный склероз, ранее который был подтвержден в клиниках г. Москвы, Ростова-на-Дону, Ставрополя, и находившиеся на момент клинического обследования под наблюдением в клиниках Чеченской Республики. Из общего числа больных были выделены следующие клинические формы заболевания: ремитирующая (РРС) – 56,9 %, вторично-прогрессирующая (ВПРС) – 18,9 % и первично-прогрессирующая (ППРС) 24,2 %. Распределение по возрасту и типу течения РС представлены в таблице. Средняя продолжительность заболевания с учетом клинической формы составила: РРС –  $3,3 \pm 2,2$  лет, ВПРС –  $9,1 \pm 4,2$  лет, ППРС –  $2,7 \pm 1,9$  лет.

Распределение пациентов по возрасту и типу течения рассеянного склероза

Возраст (лет)	РРС	ВПРС	ППРС	Всего
18-29	32 (40,5 %)	4 (5,1 %)	3 (3,8 %)	39 (49,4 %)
30-39	9 (11,4 %)	8 (10,1 %)	6 (7,6 %)	23 (29,1 %)
40-50	4 (5,0 %)	3 (3,8 %)	10 (12,7 %)	17 (21,5 %)
всего	45 (56,9 %)	15 (18,9 %)	19 (24,2 %)	79 (100 %)

Оценка повреждения функциональных систем проводилась по шкале Kurtzke J.F. (1983). Оценка степени инвалидизации у пациентов с РС проводилась в баллах по расширенной шкале инвалидизации EDSS (Kurtzke J. F.). Легкая степень тяжести соответствовала баллам от 1 до 3 ( $2,39 \pm 0,1$ ), средняя – от 4 до 6 ( $5,3 \pm 1,1$ ), тяжелая степень РС – от 7 баллов и выше ( $7,6 \pm 1,4$ ). В этой связи все обследованные были разделены на 2 группы по степени тяжести. Всем пациентам проводилось МРТ головного мозга в режимах T1, T2 и FLAIR (MR Signa HD x 3,0 Tc [GE]).

Большинство обследованных пациентов находилось в состоянии относительной ремиссии заболевания. Критерием включения явилось наличие у больного диагноза «рассеянный склероз», с наличием показателей течения заболевания – частоты клинически отчетливых обострений и темп нарастания неврологического дефицита, отсутствие аутоиммунных заболеваний. Из числа исследуемых пациентов были исключены лица с РС с прогрессирующим обострением течения заболевания, наличие в анамнезе ЧМТ, нейрореинфекции.

Для анализа полученных результатов использовали расчет средних арифметических величин (M) и их ошибок (m), среднеквадратичное отклонение (δ). Достоверность различий средних значений оценивали с использованием критерия Стьюдента (t).

### Результаты и обсуждения

В результате клинического обследования у 29 (36,7 %) пациентов с РС была установлена легкая степень тяжести (1-я группа). Во всех случаях у пациентов этой группы был РРС. У 15 (51,7 %) пациентов степень выраженности неврологических нарушений по шкале EDSS составляла 2,0 балла, у 11 (37,9 %) пациентов – 2,5 балла, у 3 (10,4 %) пациентов – 3 балла по шкале EDSS. В неврологическом статусе у данных больных преобладало наличие пирамидной недостаточности в виде изменения рефлексов и наличие парезов различной степени выраженности, где снижение мышечной силы варьировало от 1,5 до 3 баллов. В 26 (89,7 %) случаях нами регистрировалась анизорефлексия наряду с выпадением брюшных рефлексов и наличие патологических (стопных, кистевых) рефлексов. В 7 (24,1 %) случаях двигательные нарушения имели разную характеристику: монопарез – у 2 (6,9 %) пациентов, парапарез – у 5 (17,2 %). Суммарный клинический балл, отражающий степень выраженности двига-

тельных нарушений по функциональной шкале (FS 1), составлял  $1,4 \pm 0,8$ .

У 23 (79,3 %) пациентов были выявлены патологические мозжечковые изменения с легкими координаторными нарушениями в виде легкой атаксии, интенционного тремора, дисметрии при выполнении координаторных проб. Суммарный клинический балл, отражающий степень выраженности координаторных нарушений по функциональной шкале (FS 2), составлял  $1,41 \pm 0,9$ .

В 17 (58,6 %) случаях имело место сочетание пирамидно-мозжечковых нарушений, которые сочетались с гипостезией, наличием парестезий или ощущением онемения в одной или двух конечностях. При объективном обследовании выявлялись «мозаичные» участки нарушения поверхностной чувствительности. Нарушения проприоцептивной чувствительности было отмечено у 5 (17,2 %) пациентов. Суммарный клинический балл в этом случае, отражающий степень выраженности сенсорных нарушений по функциональной шкале (FS4), составлял  $1,1 \pm 0,8$ .

Нарушения функции тазовых органов по типу императивных позывов в сочетании с трудностью опорожнения мочевого пузыря (детрузорно-сфинктерная диссинергия) была отмечена у 6 (20,7 %) пациентов, которые носили периодический характер. Это соответствовало суммарному клиническому баллу по шкале (FS 5)  $0,41 \pm 0,9$ .

У 13 (44,8 %) пациентов были выявлены нарушения функций стволовых структур. Так, в 2 (6,9 %) случаях были отмечены нарушения со стороны глазодвигательного нерва, в 5 (17,2 %) случаях – недостаточность лицевого нерва по центральному типу, у 4 (13,8 %) больных – девиация языка. Суммарный клинический балл по шкале (FS 3), отражающий степень стволовой дисфункции, составил  $1,68 \pm 1,5$ .

Следует отметить, что у данной группы были отмечены проявления, связанные с нарушением фоностроения. Так, у 16 (55,2 %) больных были отмечены легкие нарушения фоностроения, которые не могли влиять на балл шкалы EDSS. В 12 (41,4 %) случаях больные отмечали быструю утомляемость,

снижение памяти, концентрации, внимания, ригидность мышления. Суммарный клинический балл (FS 7), отражающий степень нарушения мнестических функций, составил  $1,11 \pm 0,8$ .

У 28 (63,3 %) больных РС была установлена средняя степень тяжести (2-я группа). Клинические проявления РС средней степени тяжести характеризовался присутствием стойкого очагового неврологического дефицита. В данной группе у 16 (57,1 %) пациентов был ремитирующий тип течения, у 8 (28,6 %) – вторично-прогрессирующий, у 4 (14,3 %) – первично-прогрессирующий тип течения. Во всех случаях во 2-й группе пациентов был выявлен пирамидно-мозжечковый синдром различной степени выраженности в отличие от 1-й группы, где поражение пирамидной и мозжечковой систем зарегистрировано у 24,1 %, 79,3 % соответственно.

Пирамидные нарушения определялись у 19 (67,9 %) пациентов в виде парезов, умеренного или выраженного характера. Монопарез был выявлен у 4 (14,3 %) больных, парапарез – у 6 (21,4 %), гемипарез – у 4 (14,3 %), тетрапарез – у 5 (17,9 %) пациентов. Суммарный клинический балл, отражающий степень выраженности двигательных нарушений по функциональной шкале (FS 1), составил  $3,7 \pm 0,5$ , что в 2,64 раза больше, относительно 1-й группы. Степень выраженности стато-координаторных нарушений по функциональной шкале (FS 2), суммарный клинический балл составлял  $1,99 \pm 0,9$ , что на 1,38 раза больше, чем в 1-й группе. У 15 (53,6 %) пациентов чувствительные нарушения проявлялись в виде снижения глубокой чувствительности, которые клинически проявлялись в виде сенситивной атаксией, что на 36,4 % больше, чем в 1-й группе. Суммарный клинический балл, отражающий степень выраженности чувствительных нарушений по функциональной шкале (FS 4), составлял  $2,4 \pm 0,7$ , что превышало суммарный клинический балл в 1-й группе в 2 раза.

Нарушения функции тазовых органов отмечались у 12 (42,9 %) больных, что на 22,2 % больше относительно 1-й группы. Суммарный клинический балл по шкале (FS 5) составил  $1,05 \pm 1,3$ , что в 2,56 раза больше, относительно 1-й группы.

В 8 (28,6 %) случаях были диагностированы глазодвигательные нарушения. Нистагм был выявлен в 15 (53,6 %) случаях, что практически в 2 раза превышало данные проявления относительно 1-й группы. Суммарный клинический балл по данной шкале (FS 3), нарушения стволовых функций составил  $2,2 \pm 0,8$  что на 76% больше 1-й группы.

Психопатологические изменения были выявлены в 18 (64,3 %) случаях, которые проявлялись в виде лабильности настроения, у 8 пациентов (28,6 %) было отмечено снижение когнитивных и мнестических процессов, снижение концентрации внимания. Суммарный клинический балл, отражающий степень нарушения церебральных функций (FS 7), составил  $1,41 \pm 0,7$ , что на 1,41 раза больше относительно 1-й группы.

В 22 (27,8 %) случаях нами была отмечена тяжелая степень РС (3-я группа), среди которых у 7 (31,8 %) – вторично-прогрессирующий, у 15 (68,2 %) – первично-прогрессирующий тип течения. Клиническая картина РС тяжелой степени включала в себя наличие грубого, значительного очагового неврологического дефицита. В неврологическом статусе преобладали двигательные расстройства, основа которых составляла поражение пирамидных и мозжечковых связей и структур, которые были выявлены во всех случаях (100 %). Нарушение функции пирамидной системы проявлялось в виде гипертонуса, гиперрефлексии, патологических рефлексов. Проявление тетрапареза, параплегии или гемиплегии различной степени выраженности, как правило, сочеталось с клонусами стоп или коленной чашечки. Суммарный клинический балл, отражающий степень выраженности двигательных нарушений по функциональной шкале (FS 1), составлял  $4,4 \pm 0,8$ , что в 3,14 раза больше, относительно 1-й группы, и на 1,19 больше во 2-й группе.

У 6 (27,3 %) пациентов координаторная симптоматика была представлена в виде выраженного интенционного тремора, значительными дискоординаторными нарушениями, что значительно снижало качество жизни больного. У 4 (18,2 %) пациентов при вставании с постели отмечалось тремор головы. В 7 (31,8 %) случаях тремор комбинировался в сочетании с поструральным. Дисфункция в системе мозжечка проявлялась в виде гиперметрии, адиадохокинеза, симптома Хомса, скандированной речи. Суммарный клинический балл, по функциональной шкале (FS 2), составил  $2,4 \pm 1,2$ , что в 1,7 раза больше, относительно 1-й группы, и 1,21 раза больше, относительно 2-й группы. Следует отметить, что объективная оценка мозжечковой дисфункции была значительно осложнена в связи с наличием у ряда больных пареза конечностей более 3 баллов. Данный факт объясняет, почему у пациентов 3-й группы было выявлено не столь значимое увеличение клинического балла оценки мозжечковой функции.

Суммарный клинический балл, отражающий степень нарушения стволовых функ-

ций (FS 3), составил  $2,4 \pm 0,6$  и достоверно был аналогичным показателю 2-й группы. Чувствительная сфера была представлена выпадением проприоцепции, которая была отмечена у 7 (31,8 %) пациентов, что в процентном соотношении не имела достоверных различий от пациентов 2-й группы. Суммарный клинический балл, отражающий степень выраженности чувствительных нарушений по (FS 4), составил  $2,4 \pm 0,6$  и не имел достоверных отличий от показателей 2-й группы.

Нарушение функции тазовых органов было выявлено в 17 (77,3 %) случаях, что на 34,4 % больше, относительно 2-й группы. Суммарный клинический балл составил (FS 5)  $1,6 \pm 0,7$ , что в 3,9 раза больше, относительно 1-й группы, 1,5 больше 2-й группы. Психопатологические изменения были отмечены у 19 (86,4 %) пациентов и характеризовались эйфоричностью, снижением критики к своему состоянию, апатичностью или депрессией различной степени. Суммарный клинический балл, отражающий степень нарушения высших корковых функций (FS 7) составил  $1,7 \pm 0,9$ , что в 1,53 больше, относительно 1-й группы, и в 1,21 больше 2-й группы.

### Заключение

Таким образом, проведенное исследование на территории Чеченской Республики позволило отметить, что в исследуемой группе преобладают больные с ремитирующим течением РС. При данной форме РС преобладали больные, клинический балл по шкале EDSS у которых соответствовал легкой степени инвалидизации.

Количество больных со средней степенью тяжести преобладало при ВПРС, с увеличением в 3 раза, а с тяжелой степенью в 5,5 раз. Во всех группах наибольшую частоту встречаемости из неврологических симптомов имели координаторные и двигательные нарушения, максимально выраженные в группе тяжелой степени тяжести. Более 90% случаев у больных с легкой степенью тяжести была отмечена только нарушения в рефлекторной сфере. Преобладание сенсорных нарушений в какой-либо группе выявлено не было. Нарастала частота встречаемости тазовых нарушений по мере утяжеления состояния, с максимально дисфункцией у больных с тяжелой степенью.

Практически все больные с разными формами РС имели психопатологические нарушения различной степени выраженности, частота встречаемости которых была максимальной в 3 группе (86,4%). Аналогичная тенденция прослеживалась по шкале выраженности нарушения церебральных

функций, где когнитивные нарушения прослеживались более чем в 65% случаев с нарастанием по мере утяжеления процессов демиелинизации нервной системы, тем самым являясь одним из важных клинических проявлений хронического демиелинизирующего процесса при РС.

### Список литературы

1. Алифирова В.М., Титова М.А. Клиническая характеристика рассеянного склероза в Томской области // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – №2. – С. 50-51.
2. Бурнусус Н.И., Карпов С.М., Шевченко П.П. Нейротрансмиттеры в патогенезе рассеянного склероза // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 1. – С. 20-21.
3. Барабаш И.А. Влияние психологических факторов на качество жизни при рассеянном склерозе // Нейроиммунология. – 2007. – Т. V. – № 2. – С. 9.
4. Зихова А.Р., Березгова Л.М., Тлапшокова Л.Б., Бойко А.Н. Эпидемиологические характеристики рассеянного склероза в Кабардино-Балкарской республике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113. – №10. – С. 5-7.
5. Карпов С.М., Батуринов В.А., Тельбух В.П., Францева А.П., Белякова Н.А., Чичановская Л.В. Аутоантитела к основному белку миелина и их роль при демиелинизирующих процессах // Клиническая неврология. – 2013. – № 3. – С. 16-19.
6. Лукина Е.В., Кузнецова Д.Е. Оценка уровня тревожности и депрессии у больных рассеянным склерозом. Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8. – № 2. – С. 484-488.
7. Пажигова З.Б., Карпов С.М., Шевченко П.П., Бурнусус Н.И. Распространенность рассеянного склероза в мире (обзорная статья) // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 1(2). – С. 78-82.
8. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специализация. Под ред. И.Д. Столярова, А.Н.Бойко. СПб: ЭЛБИ-СПб. – 2008. – 320 с.
9. Столяров И.Д. Современные методы диагностики и лечения рассеянного склероза // Вестник Росздравнадзора. – 2010. – № 4. – С. 64-67.
10. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 272 с.
11. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria // Ann Neurol. – 2005. – №56(6). – P. 840-84.
12. O'Connor P., Confavreux C., Comi G., et al. Oral teriflunomide in patients with relapsing MS: baseline clinical features of patients in the TEMSO phase III trial. Multiple sclerosis. – 2008. – suppl.1. – S. 85.

### References

1. Alifirova V.M., Titova M.A. Klinicheskaja harakteristika rassejannogo skleroza v Tomskoj oblasti. Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika. – 2012, – №2, – S. 50-51.
2. Burnusus N.I., Karpov S.M., Shevchenko P.P. Neirotransmittery v patogeneze rassejannogo skleroza. Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. – 2012. – № 1. – S. 20-21.
3. Barabash I. A. Vlijanie psihologicheskikh faktorov na kachestvo zhizni pri rassejannom skleroze. Neiroimmunologija. – 2007. – T. V. – № 2. – S. 9.
4. Zihova A.R., Berezgova L.M., Tlapshokova L.B., Bojko A.N. Jepidemiologicheskie harakteristikirassejannogo skleroza v Kabardino-Balkarskoj respublike. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S.Korsakova. – 2013, – T. 113, – №10, – S. 5-7.

5. Karpov S.M., Baturin V.A., Tel'buch V.P., Franceva A.P., Beljakova N.A., Chichanovskaja L.V. Autoantitela k osnovnomu belku mielina i ih rol' pri demielinizirujushhijh processah. Klinicheskaja nevrologija. – 2013. – № 3. – S. 16-19.
6. Lukina E. V., Kuznecova D. E. Ocenka urovnja trevozhnosti i depressii u bol'nyh rassejannym sklerozom. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2012. -T. 8, – № 2. – S. 484–488.
7. Pzhigova Z.B., Karpov S.M., Shevchenko P.P., Burnus N.I. Rasprostranennost' rassejannogo skleroza v mire (obzornaja stat'ja). Mezhdunarodnyj zhurnal jeksperimental'nogo obrazovanija. – 2014. – № 1(2). – S. 78-82.
8. Rassejannyj skleroz: diagnostika, lechenie, specialisty. Pod red. I.D. Stoljarova, A.N.Bojko. SPb: JeLBI-SPb. -2008. – 320 s.
9. Stoljarov I.D. Sovremennye metody diagnostiki i lechenija rassejannogo skleroza. Vestnik Roszdravnadzora. 2010, № 4, str. 64-67.
10. Shmidt T.E., Jahno N.N. Rassejannyj skleroz: rukovodstvo dlja vrachej. 3-e izd. M.:MEDpress-inform.- 2012; -272 s.
11. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. -2005, -56(6), – R. 840-64.
12. O'Connor P., Confavreux C., Comi G., et al. Oral teriflunomide in patients with relapsing MS: baseline clinical features of patients in the TEMSO phase III trial. Multiple sclerosis. – 2008; -suppl.1, – S. 85.

---

**Рецензенты:**

Байда А.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей врачебной практики Ставропольского государственного медицинского университета, г. Ставрополь;

Долгалев А.А., д.м.н., главный врач Клиники реконструктивной стоматологии Северокавказского МУМЦ, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.

УДК 613.98

## АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СТОПЫ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЕЕ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ

<sup>1,2</sup>Пономарева И.П., <sup>3</sup>Дьякова Е.М., <sup>3</sup>Сотников К.А., <sup>4</sup>Крылов Д.В., <sup>4</sup>Ващенко В.А.

<sup>1</sup>АНО «НИМЦ «Геронтология», Москва, e-mail: [nimcgerontologija@mail.ru](mailto:nimcgerontologija@mail.ru);

<sup>2</sup>ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: [ponomareva@bsu.edu.ru](mailto:ponomareva@bsu.edu.ru);

<sup>3</sup>МУЗ «Городская клиническая больница №1 г. Белгорода», Белгород;

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, e-mail: [info@gerontology.ru](mailto:info@gerontology.ru)

В статье изложены анатомо-физиологические особенности стопы как отдела нижней конечности, выполняющего многообразные функции, в частности, рессорную, толчковую, балансировочную, рефлексогенную. Нарушение строения стопы всегда сопровождается функциональными расстройствами, влекущими за собой медицинские и медико-социальные последствия. Особенно это актуально в группе лиц старшего возраста, когда патология стопы сочетается с полиморбидным фоном. Инволютивные изменения стопы сами по себе и приобретенные заболевания приводят к формированию стойких деформаций и других нарушений и развитию синдрома возрастной стопы – комплекса анатомо-функциональных изменений, развившихся с возрастом на фоне инволютивных и патологических изменений костей и суставов, периферических нервов и сосудов, кожи и мягких тканей, приводящих к нарушению основных функций стопы и ограничению передвижения.

**Ключевые слова:** гериатрия, возрастная стопа, пожилые, старость.

## ANATOMICAL AND PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE FOOT AND THE CAUSES OF ITS AGE-RELATED CHANGES

<sup>1,2</sup>Ponomareva I.P., <sup>3</sup>Dyakova E.M., <sup>3</sup>Sotnikov K.A., <sup>4</sup>Krylov D.V., <sup>4</sup>Vashchenko V.A.

<sup>1</sup>«Gerontology» Research Medical Center, Moscow, e-mail: [nimcgerontologija@mail.ru](mailto:nimcgerontologija@mail.ru);

<sup>2</sup>Belgorod State national research University, Belgorod, e-mail: [ponomareva@bsu.edu.ru](mailto:ponomareva@bsu.edu.ru);

<sup>3</sup>City Clinical Hospital № 1 Belgorod, Belgorod;

<sup>4</sup>Sankt-Petersburg Institute of bioregulation and Gerontology, e-mail: [info@gerontology.ru](mailto:info@gerontology.ru)

The article describes the anatomical and physiological characteristics of the foot as a unit of the lower limb that performs multiple functions, in particular, ressornuû, pushing, balance, refluksogennuû. Violation of the structures of the foot is always accompanied by functional disorders resulting in medical and medico-social impact. This is especially true in the Group of older persons when the pathology of the foot is coupled with polymorbidum background. Involutive changes the foot itself, and acquired diseases lead to formation of persistent deformations and other violations of and development of foot-age syndrome complex anatomical and functional changes occurring with age in involutive and pathological changes of bones and joints, peripheral nerves and blood vessels, and skin and soft tissues, resulting in the violation of fundamental functions of the foot and limit movement.

**Keywords:** geriatrics, the age of stop, mature, old age.

Актуальность изучения проблем, связанных со стопой, обусловлена высокой распространенностью ее патологии среди взрослого населения и развития синдрома возрастной стопы, который можно определить как комплекс анатомо-функциональных нарушений, развившихся с возрастом на фоне инволютивных и патологических изменений костей и суставов, периферических нервов и сосудов, кожи и мягких тканей, приводящих к нарушению основных функций стопы и ограничению передвижения.

Сложность патологических изменений во многом обусловлена анатомо-физиологическими особенностями стопы и многообразием ее функций.

**Целью настоящего обзора** является анализ анатомо-физиологических предпо-

сылок и причин развития возрастной патологии стопы.

### Задачи исследования:

1. дать анатомо-функциональную характеристику стопы;
2. провести анализ основных этиологических факторов развития синдрома возрастной стопы.

### Материалы и методы исследования

Использовались общенаучные методы исследования. На основе системного подхода раскрыта сущность исследуемых вопросов.

### Результаты исследования и их обсуждение

Стопа является дистальным отделом нижней конечности и на протяжении всей жизни выдерживает большие статические и

динамические нагрузки. Сложность и индивидуальные различия строения стопы зависят от большого количества костей стопы и образованных ими сочленений, а также от архитектоники связочного аппарата, который обеспечивает в сочетании с мышцами надежную устойчивость и выносливость стопы к весу всего тела и нагрузок, приходящихся на него [1,3].

Стопа человека состоит из 26 прочно соединенных между собой костей, образующих малоподвижные суставы. Движения стопы и ее отделов осуществляются группой мышц, которые переходят из голени на стопу, и многочисленными мышцами в самой стопе. Мышцы стопы разделяют на мышцы тыльной и подошвенной поверхности стопы. Кроме мышц стопы, в обеспечении ее функции участвует также и подошвенный апоневроз (сухожильно-мышечная растяжка), прочно связан соединительнотканными пучками с кожей, поэтому кожа почти неподвижна. Подошвенный апоневроз имеет большое значение в поддержании свода стопы [1,2,3].

Хорошо известно, что состояние костного свода стопы во многом зависит от связочного аппарата и мышц, а состояние стопы в целом – от тех конкретных условий труда и быта, в которых находится человек. Приспособление к опорно-локомоторной функции сказалось своеобразия формы стопы человека. Это обеспечило большую ее прочность и высокие буферные свойства, необходимые при прямохождении. В положении стоя основными опорными точками стопы является пяточный бугор и головки плюсневых костей. При различных позициях тела в отдельные фазы движения эти точки меняются. При этом все пальцы стопы, особенно II-V, находятся в несколько разогнутом положении относительно плюсневых костей и едва касаются почвы подушечками дистальных фаланг. Они выполняют роль временных подпорок при балансировке тела [1,2,3].

Главной особенностью стопы человека является его дуговая конструкция, определенная формой и взаиморасположением костей. Форма и размеры свода стопы у человека могут меняться даже в течение одного дня под влиянием различных факторов, которые зависят от способности ее костей смещаться друг относительно друга. Во время стояния вследствие некоторого растяжения связок стопа может несколько сплющиваться, о чем свидетельствует ее удлинение (на несколько миллиметров) и расширение. Нормальной стопой считают такую,

при которой плоскость опоры занимает 35-54 % общей плоскости стопы. Эта форма имеет два хорошо выраженных свода – внешний и внутренний. Внешний свод несет на себе основную массу тела, внутренний выполняет роль амортизатора. По своду стопы равномерно распределяется масса тела, что имеет большое значение при переносе тяжестей. Своды действуют как пружина, смягчают толчки тела во время ходьбы [3].

Основными функциями стопы являются следующие.

Рессорная. Заключается в способности сводов стопы на 80 % гасить энергию удара, возникающего в момент касания стопы с опорой во время ходьбы, а также особенно во время прыжков и бега. Под действием нагрузки кости продольного и поперечного сводов стопы начинают распрямляться, в момент максимального давления они располагаются практически в одной плоскости параллельно плоскости опоры. Как только толчковая энергия начинает угасать и уменьшается нагрузка на стопу, начинает преобладать сила сокращения подошвенного апоневроза и других мощных сухожилий стопы. В результате кости свода мягко и быстро возвращаются в исходное положение. Рессорная функция стопы спасает суставы и кости всего тела человека, в том числе позвонки и кости черепа от постоянной микротравматизации и связанного с ней воспаления. Если рессорная функция стопы нарушается, это неизбежно приводит к быстрому развитию необратимых заболеваний голеностопных, коленных, тазобедренных и межпозвоночных суставов [1,3].

Толчковая. Кинетическая энергия, образующаяся при ходьбе, прыжке или беге, передается стопе в момент соприкосновения пятки с опорой, сохраняется в ней во время переката на носок и снова передается телу в момент отрыва стопы от опоры. Это позволяет человеку совершать дальнейшее поступательное движение в любом направлении [1,2,3].

Балансировочная. Благодаря способности суставов стопы смещаться во всех плоскостях, человек может сохранять заданную позу тела во время движения или в положении стоя при любых неровностях опоры [3,4,5].

Рефлексогенная. Обильная иннервация и взаимосвязь нервных окончаний рефлексогенных зон стопы с различными внутренними органами всего тела позволяют с помощью массажа, иглорефлексотерапии, тепловых и закаливающих процедур на область стоп воздействовать на весь организм человека.

Таким образом, при возможных нарушениях анатомических структур стопы, развитии ее возрастных инволютивных и патологических изменений могут быть тяжелые нарушения передвижения, в связи с чем увеличивается риск формирования гипомобильности, приводящей к тяжелым медико-социальным проблемам, одной из которых является синдром падений [3].

В гериатрической практике очень важным является правильный осмотр стопы с последующей оценкой ее анатомо-функциональных нарушений. Исходя из клинических рекомендаций, осмотр стопы проводят при свободно свисающем ее положении и под нагрузкой – при стоянии и ходьбе. Определяют осмотром сзади положение заднего отдела стопы, для чего через середину ахиллова сухожилия и центр бугра пяточной кости мысленно проводят линию – ось заднего отдела стопы. Отвесное расположение оси или наружное, вальгусное ее отклонение до угла  $6^\circ$  считают нормальным. Наружное отклонение свыше  $6^\circ$  является патологическим (*pes valgus*); внутреннее отклонение свыше  $0^\circ$  обуславливает варусную деформацию стопы (*pes varus*). Оценка формы переднего отдела стопы и пальцев позволяет выявить отклонение переднего отдела стопы в направлении большого пальца, т.е. приведенную стопу (*pes adductus, metatarsus varus*); отклонение в сторону мизинца – отведенную стопу (*pes abductus*) [5,6,8].

Относительная длина пальцев нормальной стопы у различных людей неодинакова. В соответствии с длиной пальцев различают: греческую форму стопы –  $1 < 2 > 3 > 4 > 5$ , египетскую стопу –  $1 > 2 > 3 > 4 > 5$ , промежуточную, прямоугольную стопу –  $1 = 2 > 3 > 4 > 5$ .

При обследовании пациентов старшей возрастной группы встречаются различные варианты деформаций стоп, сопровождающиеся ограничением подвижности в суставах. В данном обзоре мы не будем подробно останавливаться на описании каждой формы. Но для лечения и реабилитации необходима оценка обратимости деформации, для чего прибегают обычно к попытке произвести ручную коррекцию всех имеющихся компонентов сложного искривления стопы, стараясь по возможности восстановить ее нормальную форму. В ранних стадиях приобретенных деформаций патологическая установка стопы бывает обычно обусловлена изменениями мягких тканей – кожи, связочного аппарата и мышц. Если изменения мягких тканей поддаются ручной коррекции, деформация стопы считается нестой-

кой. В поздних стадиях деформаций к изменениям мягких тканей присоединяются изменения формы костного скелета. Деформация делается стойкой [7,8].

Правильное представление о форме, взаимном расположении и структуре костей, о динамике изменений получают при традиционном рентгенологическом исследовании, когда снимки изготовлены в одинаковых проекционных условиях, требующих, чтобы стопа при каждом новом снимке находилась бы в том же самом положении. В зависимости от показаний снимки производят с нагрузкой или без нее. Общепринятой укладкой при проведении исследования является положение ноги на столе, стопа расслаблена. Для сравнения изготавливают передне-задний снимок одновременно с обеих голеностопных суставов. Для определения состояния межберцового сочленения делают рентгенографию каждой ноги отдельно [8].

Иногда делают снимок, сделанный под нагрузкой. Для этого изготавливают внутренние боковые снимки одного и другого суставов. Сравнение этого изображения с разгруженной стопой позволяет измерить осадку свода стопы [6].

Известно, что процесс старения наряду со всем организмом захватывает и ткани стопы. Последствия этих изменений могут существенно ограничивать подвижность пожилого человека в результате воспалительно-дистрофических процессов и выраженного болевого синдрома [6,7].

В данном обзоре мы предприняли попытку систематизировать основные причины развития синдрома возрастной стопы. Как показывают клинические наблюдения, возрастные изменения стоп развиваются вследствие нарушения кровообращения, которое может быть следствием облитерирующего атеросклероза, облитерирующего тромбангиита, а также диабетической ангиопатии нижних конечностей. При этом тяжелым осложнением сосудистого поражения стоп может быть развитие гангрены с последующей ампутацией конечности. Не менее частой причиной развития патологии стопы является поражение периферической нервной системы, которое может приводить к формированию стойких контрактур, деформаций и гипомобильности лиц старшей возрастной группы [1,5,6,7,9].

В целом, если говорить о причинах повреждений периферической нервной системы, то можно вспомнить классификацию заболеваний (ВОЗ, 1982г.) [6,7]:

I. Аксонопатии:

- генетически обусловленные;
- приобретенные:

1. экзогенные яды и лекарственные средства;

2. связанные с метаболическими нарушениями (сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, гипогликемия);

3. связанные с недостаточностью витаминов, белков и др.;

4. другие причины (злокачественные новообразования, старческие невропатии).

#### II. Миелитопатии:

- генетически обусловленные;

- приобретенные:

1. идиопатические, инфекционные или постинфекционные;

2. токсические (дифтерия, свинец и др.);

3. метаболические (сахарный диабет, диспротеинемия);

#### III. Другие типы:

- инфекционные (вирусы, лепра);

- ишемические (васкулиты, атеросклероз);

- механические;

- другие причины.

Классификация заболеваний периферической нервной системы (1982-1984 гг.).

#### I. Вертеброгенные поражения.

II. Поражение нервных корешков, чувствительных узлов, сплетений.

III. Множественные поражения корешков, нервов:

1. Инфекционно-аллергические полирадикулоневриты.

2. Инфекционные полиневриты.

3. Полинейропатии:

- токсические (хронические бытовые и производственные интоксикации);

- токсикоинфекции (ботулизм, дифтерия);

- медикаментозные;

- blastomatoznye;

- аллергические (вакцинальные, сывороточные, медикаментозные);

- дисметаболические;

- дисциркуляторные (васкулиты);

- идиопатические и наследственные.

IV. Поражение отдельных спинномозговых нервов.

Более 50% поражений стоп провоцирует травма обувью. Это еще раз подтверждает важность внедрения превентивных программ обучения и использования специальной ортопедической обуви и вкладных элементов для профилактики поражений стоп и их рецидивов [8].

Важно также отметить, что тяжелые поражения стоп развиваются при патологии костно-суставной системы (остеопороз, деформирующий остеоартроз, подагра, ревматоидный артрит и т.д.), а также при соматической патологии (бластозах, отеках, системных заболеваниях соединительной ткани и др.). Утрата мышечной массы и тонуса

сухожилий с возрастом приводит к уплощению свода стопы и уменьшению ее гибкости. Кроме того, стареющая кожа менее устойчива к разного рода травмам и инфекциям, что также может приводить к тяжелым последствиям [7,8].

### Выводы

1. Анатомические предпосылки и функциональное многообразие стопы приводят к тяжелым медико-социальным последствиям при ее патологии.

2. Синдром возрастной стопы полиэтиологичен и развивается при нарушении кровообращения, иннервации, костно-суставной и мышечной патологии, а также при повреждении кожи и ее производных, что в конечном итоге приводит к гипомобильности и нарушению передвижения.

### Список литературы

1. Алетеа В.М. Атлас заболеваний стопы / В.М. Алетеа, Фостер, Майкл Е. Эдмондс / пер. с англ.; под ред. Г.Р. Галстяна. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

2. Алехин Д.И. Новые возможности реваскуляризации конечностей при хронической ишемии – неоангиогенез, индуцированный воздействием высокоинтенсивного лазерного излучения / Д.И. Алехин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2003. – Т.9. – №4. – С. 25-30.

3. Арсенев А.О. Подиатрия / А.О.Арсенев. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2006. – С.6-135.

4. Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц / К. Букуп. – М.: Медицинская литература, 2008. – 295 с.

5. Клинико-диагностические аспекты и возможности реабилитационных мероприятий при деформациях стоп у неврологических больных / Е.Б. Лаукарт, В.И. Шмырев, А.С. Васильев // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – М., 2010. – С.65-69.

6. Клинико-диагностические аспекты деформаций стоп у неврологических больных / Е.Б. Лаукарт, В.А. Фролов: материалы Всероссийского форума «Развитие санаторно-курортной помощи, восстановительного лечения и медицинской реабилитации». – М., 2010. – С.254-257.

7. Система лечения мионейрогенных деформаций стоп у взрослых / И.С. Истомина, О.В. Оганесян, А.В. Левин // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. – 2001. – №2. – С.81-86.

8. Харклесс Л.Б., Фелдер-Джонсон К. Секреты голеностопного сустава и стопы / пер. с англ. / Л.Б. Харклесс, К. Фелдер-Джонсон. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2007. – 320 с.

9. Черкес-Заде Д.И., Каменев Ю.Ф. Хирургия стопы / Д.И. Черкес-Заде, Ю.Ф. Каменев. – М.: Медицина, 2002. – 328 с.

### References

1. Aletea V.M. Atlas of diseases of the foot / V.M. Aletea, Foster, Michael E. Edmonds; Lane. from English. Ed. G. R. Galstyan. -M.: Geotar-media, 2013.

2. Alekhine's New D.I. Revascularization of limb chronic ischemia-induced effects, neoangiogenesis high-intensity laser radiation / D.I. Alekhine // *Angiology and vascular surgery*. – 2003. – Vol. 9, № 4. – pp. 25-30.

3. Arsen'ev, A.S. Podiatry/A.O. Arsenyev. -M.: BEAN, Laboratory of knowledge, 2006. -P. 6-135.

4. Bukup K. Clinical study of bones, joints and muscles/ Bukup-K.M.: medical literature, 2008. -295 p.

5. Clinical, diagnostic aspects and possible rehabilitation measures deformations stop the neurological patients/E.B. Laukart, V.I. Smyrev, A.S. Vasilyev//Kremlin medicine. Clinical journal. -Moscow, 2010. -P. 65-69.

6. Clinical and diagnostic aspects of deformations in neurological patients stop/E.B. Laukart, V.A. Frolov//Materials of the all-Russia Forum «Development of sanatorium-and-Spa, clinics and medical rehabilitation». -Moscow, 2010.- P.254-257.

7. The system of treatment mionejrogennyh deformations stop the adults/I.S. Istomina, O.V. Hovhannisyanyan, A.B. Levine// Journal of Traumatology and orthopedics. N. Priorova. -2001. – №2. – P. 81-86.

8. Harkless L.B., Felder-Johnson K. Secrets of the ankle and foot. Lane. from English. / L.B. Harkless, K. Felder-Johnson. – М.: BEAN, Laboratory expertise, 2007. -320 с.

9. Cherkes-zade D.I., Kamenev U.F. Foot surgery / D.I. Cherkes-zade, U.F. Kamenev.-M.: medicine, 2002. -328 p.

**Рецензенты:**

Иванова М.А., д.м.н., профессор, профессор-консультант многопрофильного клинического центра «Ваша клиника», г. Москва;

Прощаев К.И., д.м.н., профессор, директор АНО «НИМЦ «Геронтология», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 616.892.3

## ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПСИХОТИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПРИ ДЕМЕНЦИЯХ

Сиденкова А.П., Соколова И.В.

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург,  
e-mail: irinasokolova78@mail.ru

Психотическая симптоматика часто наблюдается при деменциях позднего возраста, осложняя ее течение. Механизмы формирования психотических феноменов изучены недостаточно. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния дефицитарных когнитивных функций на формирование психотических симптомов при деменциях. Представлены результаты сравнительного выборочного бесповторного наблюдательного проспективного исследования пациентов, страдающих тяжелыми когнитивными расстройствами с психотической симптоматикой и без нее. Выявлены достоверные статистические различия в структуре нейропсихологического профиля у пациентов групп исследования, что позволяет предполагать значимый вклад когнитивной дефицитарности в становление психотической симптоматики при деменциях. Полученные результаты свидетельствуют не только о структурной гетерогенности и сложности синдромов деменции, но и позволяют понять перспективу изучения механизмов формирования отдельных психопатологических феноменов при деменциях позднего возраста.

**Ключевые слова:** деменция, психоз, бред у дементных, расстройства восприятия у дементных, когнитивное расстройство.

## INFLUENCE OF DEFICIENCY OF COGNITIVE FUNCTIONS ON FORMATION OF PSYCHOTIC SYMPTOMS AT DEMENTIAS

Sidenkova A.P., Sokolova I.V.

Ural State Medical University. Ekaterinburg, e-mail: irinasokolova78@mail.ru

Psychotic symptoms are often observed at dementias of late age, complicating its current. Mechanisms of formation of psychotic phenomena are studied insufficiently. The purpose of the real research was studying of influence of deficient cognitive functions on formation of psychotic symptoms at dementias. Results of comparative selective repetition-free observation prospective research of the patients suffering from heavy cognitive frustration with psychotic symptoms and without it are presented. Identified significant statistical differences in the structure of the neuropsychological profile in patients groups of the study, suggesting that the significant contribution of cognitive deficiency in becoming psychotic symptoms at dementia. The obtained results indicate not only the structural heterogeneity and complexity syndromes dementia, but also allow us to understand the purpose of studying the mechanisms of formation of separate psychopathological phenomena in dementia later age.

**Keywords:** dementia, psychosis, delusion of the people with dementia, perception frustration of the people with dementia, cognitive frustration.

Психотические расстройства являются проявлением тяжелых психических заболеваний. Они выражено дезадаптируют пациента независимо от его возраста, требуют массивных терапевтических затрат, что актуализирует проблему психозов.

Поскольку деменция как наиболее часто встречаемое возрастное нарушение в современном стареющем обществе [6] осложняется развитием психотических расстройств, то их изучение при тяжелых когнитивных заболеваниях является актуальным. Большинство авторов отмечают преобладание болезни Альцгеймера среди возможных причин деменций, по результатам эпидемиологических исследований, на ее долю приходится 47,5–51,3 % всех случаев деменций [1]. Важно, что пациенты с деменцией в пять раз более склонны к развитию бреда [5]. До сих пор дискуссионным является вопрос о механизме формирования бредовых идей при болезни Альцгеймера:

являются ли они производными когнитивных дефицитов или это истинные психотические феномены [3]. Авторами указывается клиническая неоднородность психотической симптоматики и ее связь с быстрым снижением уровня когнитивного функционирования при деменциях [2].

Несмотря на очевидную актуальность проблемы изучения психотических нарушений при тяжелых когнитивных расстройствах, в современной научной литературе отмечен явный дефицит исследований развития психотических симптомов при деменциях [4]. Многофакторность генеза, клиническая неоднородность психотических симптомов при деменциях, отсутствие единого взгляда на эти проблемы, неблагоприятный прогноз, значительные затраты при ведении пациентов определяют актуальность данного исследования.

**Целью исследования** явилось изучение влияния дефицитарных когнитивных функ-

ций на формирование психотических симптомов при деменциях.

**Материал и методы исследования**

Проведено сравнительное выборочное бесповторное проспективное наблюдательное исследование пациентов с альцгеймерской деменцией. На основе добровольного информированного согласия в группы исследования включены 161 пациент обоего пола. Основную группу составили 105 пациентов от 61 года до 81 лет с выявленной альцгеймеровской деменцией с психотическими (бредовыми) симптомами. В группу сравнения вошли 56 пациентов в возрасте от 56 до 78 лет с альцгеймеровской деменцией без клинических проявлений бредовых симптомов. Все участники исследования находились на момент оценки их состояния на стационарном лечении в специализированном геронтопсихиатрическом отделении. Набор пациентов в группы исследования проводился в 2012-2013 годах. Половой состав обследуемых пациентов представлен в табл. 1.

**Таблица 1**

Половой состав обследованных пациентов основной и группы сравнения

Основная группа (n=105)		Группа сравнения (n=56)	
Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
26 (24,8%)	79 (75,2%)	16 (28,6%)	40 (71,4%)

Средний возраст пациентов группы исследования составил 73 года, группы сравнения 71,5 лет. При сопоставлении основной и группы сравнения достоверных различий не выявлено (p=0,233). Комплекс лечения всех больных включал стандартную базовую терапию, определенную медико-экономическими стандартами.

Методы исследования: клинико-психопатологическое, нейропсихологическое и психометрическое исследования. Основным инструментом исследования явилась «Карта стандартизированного описания лица, участвующего в исследовании», разработанная с учетом целей и задач настоящего исследования, включающая помимо анамнестических сведений валидизированный психометрический инструмент – «Краткую шкалу оценки психического статуса» (Mini-Mental State Examination, MMSE), предназначенную для нейропсихологической структуризации когнитивных нарушений и их ранжирования, «Нейропсихологическую анкету (NPI)», позволяющую выявлять психопатологические симптомы у пациентов с деменциями. Заполнялся нейропсихологический опросник путем интервьюирования лица, осуществляющего уход за пожилым пациентом. Результаты обрабатывались с помощью пакета прикладных

программ Statistica 6.0 и приведены в форме  $M \pm \sigma$ , достоверность считалась при  $P < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

При изучении степени выраженности когнитивного снижения больных с деменцией с психотическими симптомами к началу исследования в 100% случаев выявлялась легко выраженная деменция (MMSE 20-23 балла).

**Таблица 2**

Суммарный балл MMSE при первом обследовании больных с деменцией

Признак	Основная группа (n=105)	Группа сравнения (n=56)	P
Суммарный балл MMSE	22,0 (20,5 ÷ 23,0)	21,0 (21,00 ÷ 23,0)	P=0,391

Различия статистически незначимы (p=0,391).

В основной группе исследования выявлена бредовая фабульная гетерогенность: persecutory идеи обнаружены у 58 (55,2 %) пожилых людей основной группы, которые высказывали уверенность, что находятся в опасности, будто другие обижают их или хотят обидеть; носителями идей ревности оказались 33 человека (31,4 % случаев), полагавших, что супруги им изменяют; 14 (13,3 %) пациентов были убеждены, что их обворовывают. По наличию болезненных идей при сопоставлении с группой сравнения определялась высокая статистическая достоверность различий (p < 0,0001). Все переживаемые пациентами болезненные идеи переносились ими как тягостное стеснение (вплоть до невыносимого) их существования там, бредовые идеи носили интерпретативный характер. Возможно, у пациентов с поздним типом альцгеймеровской деменции бред является патологическим симптомом, представляющим неправильное отражение действительности, которое развивается вследствие перманентной дефицитарности познавательной деятельности, из-за чего переработка поступающей текущей информации происходит неправильно.

Изучение встречаемости расстройств восприятия в группах исследования показало отсутствие этого симптома у 77 лиц основной группы (73,3 %). Вербальные расстройства восприятия выявлялись у 22 пациентов (21 %), которые, по описанию ухаживающих, вели себя так, будто слышали

«голоса» или описывали слышимые голоса, 5 больных (4,8 %) беседовали с людьми, на самом деле не существующими. Клинически эти феномены проявлялись в частых беседах, которые вели пациенты с людьми, которых рядом не было, либо больные заявляли, будто видели то, чего не видели другие, или вели себя так, будто видят то, чего не видят другие (людей, животных, свет), чего на самом деле нет. Некоторые больные рассказывали о том, что чувствовали прикосновения присутствовавших в помещении людей, или показывали каким-либо иным образом, что они чувствовали, будто их что-то трогало. Обнятельные расстройства восприятия с ложными ощущениями неприятных запахов наблюдалось у 1 человека (1,0 %), сопровождалось вторичной болезненной интерпретацией с формированием идей по типу межквартирного параноида жилья, с нарушением поведения, периодами тревоги и ажитации, активными жалобами на соседей, которые «травят газом». Опираясь на высказывания больного, описания его поведения ухаживающими лицами, не всегда было возможно дифференцировать модальность нарушений восприятия. Различия по группам исследования статистически значимы ( $p=0,031$ ).

Оценка встречаемости психопатологического феномена ажитации/агрессии у пожилых пациентов с деменцией выявила отсутствие данных симптомов у 77 человек (73,3 %) основной группы. Ухаживающие 26 пациентов (24,8 %) столкнулись с оппозицией, капризностью, неприятием пациентом помощи, его нелепым своеволием. По группам исследования значения статистически значимы ( $p=0,003$ ).

Депрессия / дисфория выявлены у 60 (57,1 %) пациентов основной группы. У 35 человек (33,3 %) диагностировалась слезливость. В 6,7 % случаев (7 человек) заявляли, что являются бременем для семьи, косвенно высказывали потенциально суицидные мысли. При сопоставлении встречаемости этого симптома с группой сравнения определялась высокая статистическая достоверность различий ( $p=0,051$ ).

Общий низкий показатель тревоги был зафиксирован в основной группе. Отсутствие тревоги у пожилых пациентов с деменцией основной группы обнаруживалось в 77,1 % случаев (81 человек). Восемнадцать пациентов (17,1 %) высказывали опасения по поводу запланированных событий, таких как свидания или визиты родственников. Пять больных (4,8 %) избегали определенных мест или ситуаций, которые усугубляли бы их психическое состояние, такие как встречи с друзьями или мероприятия,

проводимые в палате. При сравнении групп определялась высокая статистическая достоверность различий ( $p=0,002$ ).

Анализ встречаемости апатии/равнодушия у пожилых пациентов с деменцией показал, что 50 (47,6 %) человек основной группы потеряли интерес к происходящему вокруг, что достоверно чаще, чем в группе сравнения ( $p<0,0001$ ).

Расторможенность у пожилых пациентов основной группы практически отсутствовала, лишь одному пациенту (1,0 %) было свойственно поступать импульсивно, не думая о последствиях. При сопоставлении с группой сравнения определялась высокая статистическая достоверность различий ( $p=0,014$ ).

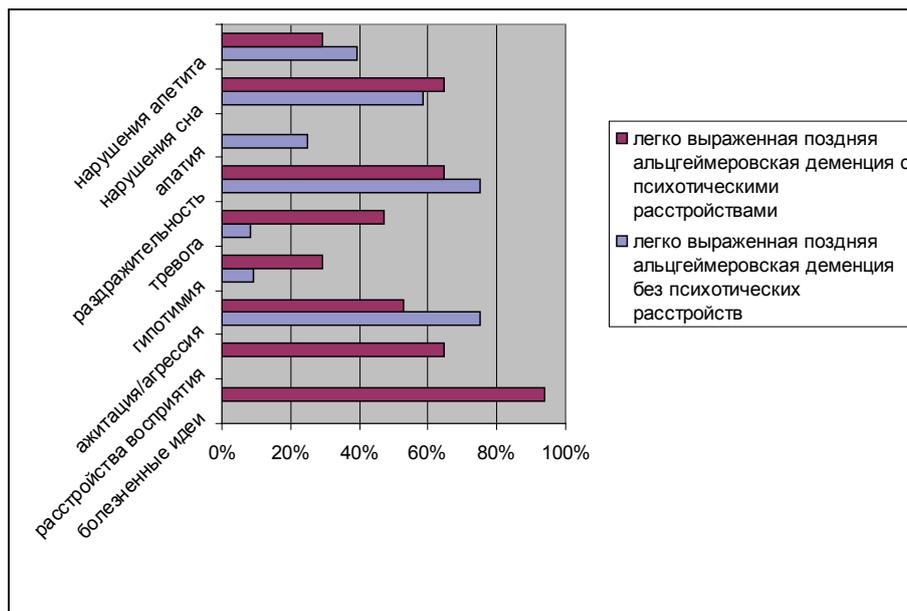
В результате изучения представленности признака «раздражительности/неустойчивости настроения» выявлена тенденция к немотивированному переходу аффекта от благодушно-приподнятого к злобному у 29 пациентов основной группы (27,6 %). Пролонгированная гипотимия с брюзжанием и аффектацией по незначительному поводу наблюдалась у 12 человек (11,4 %). Внезапные интенсивные вспышки злобы или ярости отмечались у 2 больных (1,9 %). Значения встречаемости данных показателей нейродинамической аффективной неустойчивости статистически достоверно чаще обнаруживались в основной группе исследования ( $p<0,0001$ ).

Устойчивые расстройства сна и поведения в ночное время обнаружены были у большинства участников основной группы. 36 пациентов (34,3 %) с трудом засыпали, 49 человек (46,7 %) постоянно вставали и бродили ночью. При сопоставлении с группой сравнения определялась высокая статистическая достоверность различий по данному признаку ( $p=0,001$ ).

Количественные нарушения поведения достоверно чаще преобладали в основной группе исследования ( $p=0,027$ ), сниженный аппетит встречался у 36 пожилых пациентов (34,3 %), двое больных (1,9 %) имели повышенный аппетит.

Психопатологическая структура синдрома деменции в группах исследования представлена на рисунке.

Применение корреляционного анализа позволило подтвердить связь между отдельными психопатологическими феноменами, выявленными клинически при поздних деменциях с психотическими бредовыми симптомами. Результаты корреляционного анализа позволили удостовериться не только статические внутрисиндромальные связи психопатологических феноменов при поздней деменции, но и подтвердили динамические взаимоотношения между симптомами.



*Клиническая структура синдрома деменции в группах с психотическими и без психотических расстройств*

Согласно данным корреляционного анализа, бредовые идеи обратно достоверно коррелировали с нарушениями восприятия ( $r = -0,231^*$ ,  $p = 0,018$ ), с тревогой ( $r = -0,323^{**}$ ,  $p = 0,001$ ), раздражительностью/неустойчивостью настроения ( $r = -0,326^{**}$ ,  $p = 0,001$ ), нарушением праксиса ( $r = -0,476^{**}$ ,  $p < 0,0001$ ), нарушением гнозиса ( $r = -0,526^{**}$ ,  $p < 0,0001$ ). Средняя прямая корреляционная связь отмечалась бредовых идей с экзитацией/агрессией ( $r = 0,469^{**}$ ,  $p < 0,0001$ ). Нарушения высших корковых функций определялись по результатам нейропсихологического исследования пациентов. Уровень психопатологических симптомов рассчитывался по результатам заполнения «Нейропсихиатрического опросника» (NPI).

Характеристика когнитивных функций участников исследования.

Клинико-динамический и нейропсихологический анализ особенностей когнитивного снижения показал, что на этапе легкой деменции наблюдалось тотальное снижение функции памяти с преимущественным нарушением фиксационного компонента, более деликатно снижались показатели биографической и процедурной памяти. Обобщенные результаты нейропсихологического исследования лиц с легко выраженной поздней альцгеймеровской деменцией демонстрировали снижение контроля, программирования и произвольной регуляции деятельности, т. е. дефекты нейродинамических параметров деятельности. Значительно страдало активное внимание. Нарушения

речевых функций выявлены у подавляющего большинства пациентов: фонологические и артикулярные расстройства речи, инициальный амнестический синдром со значительными фонологическими ошибками. У этих пациентов выявлялись расстройства слухоречевого гнозиса, что вело к отчуждению смысла слов. Больные затруднялись выделить смысловую составляющую из слышимых ими звуков речи. Результаты нейропсихологического исследования показали относительную сохранность функций праксиса у пациентов с легкой выраженностью альцгеймеровской деменции. Состояние функций гнозиса характеризовалось наличием элементов зрительно-пространственной агнозии практически у всех больных с этой нозологией. При нарушении слухового гнозиса больные теряли способность оценивать значение звуковых стимулов. Пространственная агнозия выявлялась у пациентов с утратой пространственных представлений и нарушениями ориентировки на местности, с невозможностью узнавания сложных пространственных образов. Симультанная агнозия проявлялась нарушением сложного синтеза сенсорных образов, невозможностью целостного восприятия совокупности сенсорных образов разных модальностей, нарушением узнавания целостного образа по его части при сохранности узнавания единичных и законченных образов.

Таким образом, синдром нарушений высших психических функций у больных с

легко выраженной альцгеймеровской деменцией определялся снижением контроля, программирования и произвольной регуляции деятельности, нарушениями функции памяти, речи, зрительно-пространственного и слухоречевого гнозиса, пространственными нарушениями конструктивного праксиса.

### Выводы

На основании проведенного исследования установлено, что при статистическом сопоставлении демографических показателей, выраженности когнитивного дефицита, нозологической принадлежности деменций с бредовыми расстройствами и без таковых имеются статистически значимые различия в структурном психопатологическом профиле этих деменций. При сравнении синдромальной структуры деменций, протекающих с бредом, и деменций, не отягощенных болезненными идеями, по показателям встречаемости «расстройств восприятия», «ажитации/агрессии», «депрессии/дисфории», «раздражительности/неустойчивости настроения», «нарушения сна и ночного поведения». «пищевого поведения» выявлено статистически значимое преобладание этих феноменов в основной группе исследования. Анализ корреляционной сопряженности между отдельными компонентами синдрома деменции выявил умеренно-выраженные обратные корреляционные связи между «бредовыми идеями» и следующими психопатологическими признаками: «тревогой», «раздражительностью / неустойчивостью настроения», «нарушением праксиса», «нарушением гнозиса». Отмечена средняя прямая корреляционная связь «бредовых идей» с «ажитацией/агрессией». Анализ структуры заболевания у пациентов, составивших психотическую группу, выявил, что для этапа легкой деменции были характерны паранойяльные, систематизированные, хронические, монотематические болезненные идеи, формировавшиеся по механизму первичной интерпретативной ошибки. Когнитивной основой данной ошибки являлись следующие особенности когнитивного профиля больных: выраженные нарушения познавательных процессов – программирования произвольной регуляции деятельности и контроля, которые сопровождалась умеренным поражением высших психических функций: преимущественно расстройства номинативной, семантической функции речи, кинестетической и кинетической организации движений, зрительного, слухоречевого гнозиса, праксиса. Полученные результаты свиде-

тельствуют не только о структурной гетерогенности и сложности синдромов деменции, но и позволяют понять перспективу изучения механизмов формирования отдельных психопатологических феноменов при деменциях позднего возраста.

### Список литературы

1. Левин О.С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. – 5-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.: ил.
2. Сиденкова А.П. Когнитивные расстройства позднего возраста – актуальная медицинская, социальная, психологическая проблема современности // Уральский медицинский журнал. – 2010. – №9 (74). – С.1-4.
3. Сиденкова А.П. Особенности идентификации психических расстройств позднего возраста // Российский психиатрический журнал. – 2009. – №1. – С.44-49.
4. Dewing J. Special observation and older persons with dementia/delirium: a disappointing literature review // Int. J. Older People Nurs. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 19-28.
5. Lee G., Schafer A.I. / Goldman's Cecil Medicine // Twenty-Fourth Edition. – 2012; 27. – P. 117-121.
6. Shulze J., Van den Busche H., Glaeske G., Kaduszkiewicz H., Wiese B., Hoffman F. / Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: Nothing has changed but the years and the substances // European Neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 23 (9). – P. 1034-1042.

### References

1. Levin O.S. Algoritmi diagnostiki i lecheniya demencii.- 5-e izd.- M: MEDpress-inform,2012.-192 s.:il.
2. Sidenkova A.P. Kognitivnye rasstroystva pozdnego vozrasta – aktualnaya medicinskaya, socialnaya, psychologicheskaya problema sovremennosti // Uralskiy medicinskiy journal.-2010.-№9 (74).- S.1-4.
3. Sidenkova A.P. Osobennosti identifikacii psihicheskikh rasstroystv pozdnego vozrasta // Rossiyskiy psihiatricheskii journal.-2009.- № 1. S.44-49.
4. Dewing, J. / Special observation and older persons with dementia/delirium: a disappointing literature review // Int. J. Older People Nurs.- 2013.- Vol. – 8 (1).- P. 19-28.
5. Lee G., Schafer A. I /Goldman's Cecil Medicine // Twenty-Fourth Edition.- 2012;27. – P. 117-121.
6. Shulze J., Van den Busche H., Glaeske G., Kaduszkiewicz H., Wiese B., Hoffman F. / Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: Nothing has changed but the years and the substances //European Neuropsychopharmacology.- 2013 – 09 – 01.-Vol. 23 (9).- P. 1034-1042.

### Рецензенты:

Кремлева О.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург;

Баранская Л.Т., д.псх.н., доцент кафедры психиатрии, факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 612.17+612.8+612.2

## РОЛЬ СТРУКТУР СТВОЛА МОЗГА В РЕАЛИЗАЦИИ ПРОБЫ СЕРДЕЧНО-ДЫХАТЕЛЬНОГО СИНХРОНИЗМА

Сичинава Д.К., Похотько А.Г., Глумскова Ю.Д.

ГОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар,  
e-mail: yulia-kashina@yandex.ru

Компьютерная и магнитно-резонансная томографии головного мозга была проведена у пациентов с ишемическим инсультом при их поступлении в стационар. Через 5 – 6 месяцев томографию повторяли. При наличии одного локального участка повреждения мозга примерно одного размера у 20 отобранных пациентов была проведена проба сердечно-дыхательного синхронизма. Очаг повреждения после инсульта у 5 пациентов был выявлен в продолговатом мозге. Получить сердечно-дыхательный синхронизм у них не удалось из-за того, что больные не могли часто дышать. У 5 пациентов очаг постинсультного инсульта находился в области варолиевого моста. У них сердечно-дыхательный синхронизм не возникал вследствие того, что больные не могли дышать часто в такт индифферентному сигналу из-за продолжительных выдохов. При повреждении мозжечка (5 пациентов) и среднего мозга (5 пациентов) при проведении пробы сердечно-дыхательный синхронизм возникал, но его диапазон был меньше, чем у здоровых людей.

**Ключевые слова:** сердечно-дыхательный синхронизм, ишемический инсульт, ствол мозга.

## ROLE OF STRUCTURES IN THE IMPLEMENTATION OF THE BRAIN STEM SAMPLE CARDIO-RESPIRATORY SYNCHRONISM

Sichinava D.K., Pokhotko A.G., Glumskova J.D.

Kuban State Medical University, Krasnodar, e-mail: yulia-kashina@yandex.ru

Computer tomography and magnetic resonance imaging of the brain were conducted in patients with ischemic stroke during their hospital admission. In 5 – 6 months the tomography was repeated. If there is one local area of brain damage about the same size in 20 consecutive patients was conducted trial of cardio-respiratory synchronization. Lesions after stroke, 5 patients were identified in the medulla oblongata. It wasn't succeeded to receive cardio-respiratory synchronism at them because the patients couldn't often breathe. In 5 patients was a center post-ischemic stroke in the pons. They did not arise cardio-respiratory synchronism due to the fact that patients are often unable to breathe in time with the indifferent signal due to the long breaths. If damaged cerebellum (5 patients), and midbrain (5 patients) during sample cardiorespiratory synchronism appeared, its range was smaller than in healthy people.

**Keywords:** cardio-respiratory synchronism, ischemic stroke, brain stem.

До сих пор окончательно не изучен один из фундаментальных вопросов физиологии – формирование ритма сердца в целостном организме. Его исследование продолжает оставаться актуальным. Львиная доля работ рассматривает его лишь с позиций автоматической системы в этом плане сводится лишь к корректирующему действию, проявляемому в увеличении или уменьшении частоты сердечных сокращений за счет ускорения или замедления спонтанной диастолической деполяризации клеток водителей ритма синоатриального узла. Наряду с традиционной теорией существуют представления об иерархии структур и механизмов, обеспечивающих формирование сердечного ритма в естественных условиях. Они сформулированы в концепции В.М. Покровского [2], согласно которой формирование ритма сердца в организме осуществляется иерархической системой структур и механизмов, включающих взаимодействие мозга и сердца. Ритм формируется целостным мозгом. Конечным звеном формирования являются эфферентные структуры блуждающего нерва в про-

долговатом мозге. Отсюда сигналы в форме залпов нервных импульсов по блуждающим нервам достигают синоатриального узла сердца, и при взаимодействии этих сигналов с автоматогенными структурами узла иницируется ритм сердца.

Эта концепция предполагает наличие управления ритмом сердца рефлекторным путем. Одним из вариантов такого управления является феномен сердечно-дыхательного синхронизма [3]. У человека феномен вызывается при кратковременном высокочастотном дыхании в такт индифферентному раздражителю в диапазоне частот, соизмеримых с исходной частотой сердцебиений. На каждое дыхание сердце через строго определенный промежуток времени совершает одно сокращение. Изменение частоты дыхания приводит к синхронному изменению частоты сердечных сокращений. Таким образом, изменяя частоту дыхания, можно управлять ритмом сердца.

Изучение центрального звена иерархической системы ритмогенеза сердца ранее никем не изучалось вследствие отсутствия необходимых методов исследования.

Это побудило нас найти иной подход к исследованию центрального звена ритмогенеза сердца, а именно: выявлять изменения параметров сердечно-дыхательного синхронизма при поражении тех или иных отделов мозга. В этом плане интерес представляют больные, перенесшие ишемический инсульт, у которых в стволе мозга имеется один очаг повреждения, подтвержденный компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией, с характерной очаговой симптоматикой.

Наблюдения у таких больных лучше всего проводить на 5 – 6 месяцев после инсульта. Этот период выбран в связи с тем, что через такой срок основная масса больных способна к проведению пробы сердечно-дыхательного синхронизма. С другой стороны, по прошествии более 6 месяцев от перенесенного инсульта у больных начинают перестраиваться расположенные рядом клетки, которые компенсируют функции погибших [5].

**Цель работы** – оценить роль структур ствола мозга в реализации сердечно-дыхательного синхронизма посредством анализа проявления синхронизма у людей с нарушением структур ствола мозга на различных уровнях.

#### **Материал и методы исследования**

Наблюдения были выполнены на базе Краевой клинической больницы №1 имени профессора С.В. Очаповского (город Краснодар). Компьютерная и магнитно-резонансная томографии головного мозга, которые проводились во всех случаях сразу при поступлении пациентов с инсультом в стационар, позволяли определить тип инсульта: ишемический или геморрагический. Применялся стандартный протокол сканирования, включающий получение TIRM (Turbo Inversion Recovery Magnifucle) и T<sub>2</sub>-взвешенных изображений (T<sub>2</sub>-ВИ) в аксиальной плоскости, T<sub>1</sub>-взвешенных изображений (T<sub>1</sub>-ВИ) в сагитальной и коронарных плоскостях. Больные проходили общеклиническое обследование и лечение.

Через 5 – 6 месяцев у больных, перенесших ишемический инсульт, томографию повторяли. При наличии одного локального участка повреждения мозга примерно одного размера у 20 отобранных пациентов проводили пробу сердечно-дыхательного синхронизма на приборе «ВНС-Микро» посредством системы для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека [4]. Определяли параметры сердечно-дыхательного синхронизма: диапазон синхронизации, длительность развития сердечно-дыхательного синхронизма на минимальной границе диапазона синхронизации [3]. Полученные данные и расчетные величины обрабатывали статистическими методами непрямых разностей.

#### **Результаты и их обсуждение**

Очаг постишемического инсульта в продолговатом мозге выявлен у 5 больных. При проведении пробы получить сердечно-ды-

хательный синхронизм не удалось ни у одного больного. Это было связано с тем, что больные не могли часто дышать. Исходная частота дыхания у них была снижена до 8 – 11 дыханий в минуту. Такое дыхание, по-видимому, было обусловлено понижением возбудимости дыхательного центра вследствие наличия очага постишемического инсульта в верхних отделах продолговатого мозга [1].

Из приведенных фактов следует, что продолговатый мозг, являясь важной структурой, обеспечивает возможность возникновения сердечно-дыхательного синхронизма. Это хорошо согласуется с ранее предложенной В.М. Покровским гипотетической схемой возникновения сердечно-дыхательного синхронизма [3] у человека. Одним из звеньев этой схемы является передача возбуждения с дыхательного центра на сердечно-сосудистый. Механизм реализации этой передачи неизвестен. Гипотетически это возможно за счет иррадиации возбуждения, возникновения доминантного очага, проявления латентных синаптических связей между ядрами дыхательного и сердечно-дыхательного центров.

Значение продолговатого мозга в реализации сердечно-дыхательного синхронизма у человека можно сравнить с участием этой структуры мозга в возникновении сердечно-дыхательного синхронизма у животных. Так, в опытах на кошках, кроликах и собаках показано, что при острой гипоксии эфферентные залпы нервных импульсов, возникающие в дыхательных ядрах блуждающих нервов, могут побуждать к сокращению остановившееся сердце, становясь при этом на некоторое время водителем сердечного ритма.

Ранее в опытах на кошках было показано, что один и тот же интернейрон в области ядер вагусного комплекса продолговатого мозга проявляет импульсную активность то в ритме дыхания, то в ритме сокращений сердца. Эти данные указывают на возможность управления ритмом сердца за счет создания общего дыхательного и сердечного ритма путем вовлечения сердечных эфферентных нейронов в доминантный учащенный дыхательный ритм.

У 5 пациентов очаг постишемического инсульта находился в области варолиева моста. При проведении пробы сердечно-дыхательного синхронизма последний у них не возникал, поскольку больные не могли дышать часто в такт индифферентному сигналу из-за продолжительных выдохов. Это, по-видимому, связано с нарушением работы пневмо-таксического центра. Такое нарушение дыхания описано в качестве одного из проявлений последствий ишемиче-

ского инсульта в вертебрально-базиллярной системе в области моста мозга [1].

У 5 пациентов с локализацией очага постишемического инсульта в коре или паренхиме в правой или левой гемисферах мозжечка при проведении пробы получили сердечно-дыхательный синхронизм (табл. 1).

По сравнению с параметрами сердечно-дыхательного синхронизма у здоровых людей [3] у данного контингента пациентов индекс регуляторно-адаптивного статуса был меньше на 93,2 % за счет меньшего на 80,4 % диапазона синхронизации и увеличения на 189,3 % длительности развития синхронизации на минимальной границе диапазона синхронизации. Регуляторно-

адаптивные возможности организма этих пациентов оценивались как «неудовлетворительные». Таким образом, повреждение участков коры и паренхимы левой или правой гемисферы мозжечка не препятствует развитию сердечно-дыхательного синхронизма, но приводит к снижению вследствие заболевания регуляторно-адаптивных возможностей организма.

У 5 больных пациентов с очагом постишемического инсульта в среднем мозге (ножках мозга) при проведении пробы был получен феномен сердечно-дыхательного синхронизма. Параметры сердечно-дыхательного синхронизма отличались от таковых у здоровых людей (табл. 2).

**Таблица 1**

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у здоровых лиц и больных с очагом ишемического инсульта в коре или паренхиме левой или правой гемисферы мозжечка

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма	Статистические показатели	*Здоровые лица n=16	Больные n=5
Исходная частота сердечных сокращений в минуту	M±m P	83,1 ± 3,9	70,0 ± 2,1 <0,001
Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	M±m P	93,6 ± 2,8	74,4 ± 2,0 <0,001
Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	M±m P	107,9 ± 3,0	77,2 ± 2,2 <0,001
Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	M±m P	14,3 ± 1,1	2,8 ± 0,2 <0,001
Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах	M±m P	12,1 ± 1,1	35,0 ± 1,0 <0,001
Индекс регуляторно-адаптивного статуса	M±m P	118,2 ± 1,0	8,0 ± 0,5 <0,001
Регуляторно-адаптивные возможности организма		Высокие	Неудовлетворительные

**Таблица 2**

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма у здоровых лиц и больных с очагом ишемического инсульта в среднем мозге в ножках мозга

Параметры сердечно-дыхательного синхронизма	Статистические показатели	*Здоровые лица n=16	Больные n=5
Исходная частота сердечных сокращений в минуту	M±m P	83,1 ± 3,9	79,2 ± 2,1 >0,05
Минимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	M±m P	93,6 ± 2,8	77,0 ± 1,2 <0,001
Максимальная граница диапазона синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	M±m P	107,9 ± 3,0	80,0 ± 1,3 <0,001
Диапазон синхронизации в кардиореспираторных циклах в минуту	M±m P	14,3 ± 1,1	3,0 ± 0,1 <0,001
Длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона в кардиоциклах	M±m P	12,1 ± 1,1	32,6 ± 0,8 <0,001
Индекс регуляторно-адаптивного статуса	M±m P	118,2 ± 1,0	9,2 ± 0,5 <0,001
Регуляторно-адаптивные возможности организма		Высокие	Неудовлетворительные

Примечание: \* по В.М. Покровскому с соавторами (2003).

Диапазон синхронизации у пациентов был меньше на 79,0 %, длительность развития синхронизации на минимальной границе диапазона синхронизации была больше на 169,4 %. Индекс регуляторно-адаптивного статуса был меньше на 92,2 %. Регуляторно-адаптивные возможности организма у этих пациентов оценивались как «неудовлетворительные». Таким образом, повреждение среднего мозга (ножек мозга) не препятствует развитию сердечно-дыхательного синхронизма, однако вследствие заболевания регуляторно-адаптивные возможности снижены.

### Вывод

Одним из подходов к изучению центрального звена ритмогенеза сердца человека является анализ наличия или отсутствия при проведении пробы феномена сердечно-дыхательного синхронизма у лиц с очагом повреждения после ишемического инсульта в головном мозге. При локализации очагов повреждения в продолговатом мозге, в ворлево-мосту при проведении пробы сердечно-дыхательный синхронизм отсутствовал, а при наличии очагов повреждения в иных областях ствола мозга имел место.

### Список литературы

1. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Общая неврология: учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 720 с.
2. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных. – Краснодар: Кубань-Книга, 2007. – 143 с.

3. Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивного статуса организма. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. – 243 с.

4. Покровский В.М., Пономарев В.В., Артюшков В.В., Фомина Е.В., Гриценко С.Ф., Полищук С.В. Система для определения сердечно-дыхательного синхронизма у человека. / Патент № 86860 от 20 сентября 2009 года.

5. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. – Орел, 2006. – 404 с.

### References

1. Nikiforov A.S., Gusev E.I. Obshhaja nevrologija. Uchebnoe posobie. – M.: GJeOTAR-Media. – 2007. – 720 s.

2. Pokrovskij V.M. Formirovanie ritma serdca v organizme cheloveka i zhivotnyh. – Krasnodar: Kuban'-Kniga, 2007. – 143 s.

3. Pokrovskij V.M. Serdechno-dyhatel'nyj sinhronizm v ocenke reguljatorno-adaptivnogo statusa organizma. – Krasnodar: Kuban'-Kniga, 2010. – 243 s.

4. Pokrovskij V.M., Ponomarev V.V., Artjushkov V.V., Fomina E.V., Gricenko S.F., Polishhuk S.V. Sistema dlja opredelenija serdechno-dyhatel'nogo sinhronizma u cheloveka. /Patent № 86860 ot 20 sentjabrja 2009 goda.

5. Skvorcova V.I., Evzel'man M.A. Ishemicheskij insul't. – Orel. – 2006. – 404 s.

### Рецензенты:

Макарова Г.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой гигиены и спортивной медицины, ФГОУ ВПО «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», г. Краснодар;

Перов Ю.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной физиологии, НОЧУ ВПО «Кубанский медицинский институт», г. Краснодар.

Работа поступила в редакцию 22.05.2014.

УДК 615.21:615.038:547.568:616.831-005

## ЭНДОТЕЛИЙПРОТЕКТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ДИБОРНОЛА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА

<sup>1</sup>Смолякова В.И., <sup>2</sup>Щетинин П.П., <sup>3</sup>Плотникова Т.М., <sup>3</sup>Кучин А.В.

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИ фармакологии имени Е.Д. Гольдберга» РАМН, Томск, e-mail: mbp2001@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ,  
Томск, e-mail: plot160@mail.ru;

<sup>3</sup>ФГБУН «Институт химии Коми» НЦ УрО РАН, Сыктывкар,  
e-mail: kutchin-av@chemi.komisc.ru

Изучены эндотелийпротективные эффекты диборнола® (4-метил-2,5-диизоборнилфенола) – нового отечественного препарата из группы пространственно затрудненных фенолов в условиях острой ишемии/реперфузии миокарда у крыс. У диборнола в эксперименте выявлены антиоксидантный, антигипоксический, гемореологический виды фармакологической активности, что явилось основанием для изучения его эффектов, направленных на защиту эндотелия сосудистой стенки от повреждения при усилении перекисного окисления липидов, обусловленном ишемическими и реперфузионными процессами в миокарде. У крыс при модели острой ишемии/реперфузии миокарда отмечено существенное нарушение функциональной активности эндотелия сосудов, которое проявилось снижением его антиагрегантной и сосудорасширяющей активности. В этих условиях диборнол при его лечебно-профилактическом введении (100 мг/кг внутривенно, в течение 3 дней до и 5 дней после воспроизведения модели ишемии/реперфузии миокарда) повышал антиагрегантную активность эндотелия сосудистой стенки крыс на 37 %, по сравнению с эффектом эндотелия сегмента брюшной аорты животных, не получавших лечения. Кроме того, диборнол уменьшал коэффициент эндотелиальной дисфункции на 43 %, по сравнению с показателем контрольной группы. Следовательно, диборнол в условиях модели ишемии/реперфузии миокарда оказывает эндотелийпротективное действие, о чем свидетельствует его способность повышать антиагрегантные свойства эндотелия и уменьшать коэффициент эндотелиальной дисфункции.

**Ключевые слова:** 4-метил-2,5-диизоборнилфенол (диборнол®), острая ишемия/реперфузия миокарда, эндотелиальная дисфункция, эндотелийпротективная активность.

## ENDOTHELIAL PROTECTIVE ACTIVITY OF DIBORNOL IN THE MODEL OF ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA/REPERFUSION

<sup>1</sup>Smolyakova V.I., <sup>2</sup>Shchetinin P.P., <sup>2</sup>Plotnikova T.M., <sup>3</sup>Kuchin A.V.

<sup>1</sup>Institute of Pharmacology of RAMS n.a. E.D. Goldberg, Tomsk, e-mail: mbp2001@mail.ru;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, e-mail: plot160@mail.ru;

<sup>3</sup>Institute of Chemistry of Komi SC UB RAS, Syktyvkar, e-mail: kutchin-av@chemi.komisc.ru

The authors investigated the endothelium-protective properties of dibornol® (4-methyl-2,5-diisobornylphenol), a new Russian drug belonging to the group of sterically hindered phenols, in rats with an acute myocardial ischemia-reperfusion injury model. During the experiment, dibornol was found to have antioxidative, antihypoxic, and hemoreologic types of pharmacological activity and this became the base for research on its influence on the protection of vessel wall endothelium from damage during the increase of lipid peroxidation caused by ischemic and reperfusion processes in myocardium. A dramatic distortion of functional activity of vessel walls endothelium was found in rats with an acute myocardial ischemia-reperfusion model. This manifested in a decrease in the anti-platelet and vasodilatory activity of endothelium. Dibornol (p.o. administration 100 mg/kg for 3 days before and 5 days after the myocardial ischemia/reperfusion model) increased the anti-platelet activity of the rats vessel wall endothelium by up to 37 % in comparison with the effect of endothelium of abdominal aorta segment in animals without treatment. Moreover, dibornol decreased the coefficient of endothelium dysfunction by 43 % in comparison with that of the control group. Consequently, in the myocardial ischemia-reperfusion model, dibornol has an endothelium protective effect, which is proved by its ability to increase the anti-platelet properties of endothelium and to decrease the coefficient of endothelial dysfunction.

**Keywords:** 4-methyl-2,6-diisobornylphenol (dibornol®), acute myocardial ischemia/reperfusion, endothelial dysfunction, endothelial protective effect.

В России сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующую позицию в качестве причин смертности, составив в 2006 г. 56,5 % от всех смертельных исходов и демонстрируя устойчивую тенденцию к росту этого показателя [13]. Дисфункция сосудистого эндотелия является одним из основных патофизиологических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний, участвуя в развитии атеросклероза, коронарно-

го тромбоза, ремоделировании левого желудочка, прогрессировании сердечной недостаточности. Важными причинами эндотелиальной дисфункции являются нарушение локальной продукции NO и окислительный стресс, в результате которого избыточная генерация эндотелийзависимого супероксида инактивирует молекулы NO, способствует повреждению мембран эндотелиоцитов пероксинитритом и гидроксильными ради-

калами. Исходя из этих представлений, эффективными эндотелипротекторами могут быть вещества, способные снижать интенсивность процессов ПОЛ и/или защищать NO от инактивации активными формами кислорода [5, 12].

Перспективным соединением, находящимся на стадии доклинических исследований, является диборнол® (4-метил-2,6-диизоборнилфенол) – отечественный препарат, синтезированный на опытном производстве Института химии Коми НЦ УрО РАН. Диборнол представляет собой пространственно затрудненный терпенофенол, обладающий доказанной мощной антиоксидантной активностью [6]. На данный момент продемонстрированы его гемореологический, антитромбоцитарный, антитромбогенный эффекты в условиях модели транзиторной ишемии головного мозга [6, 7] и осуществляется комплексное изучение кардиопротективной активности препарата [8, 9]. В рамках этого исследования находится изучение влияния диборнола на функциональную активность эндотелия сосудов при ишемии/реперфузии миокарда, как одного из возможных механизмов кардиопротективной активности препарата.

**Целью** данного исследования является изучение влияния диборнола (4-метил-2,6-диизоборнилфенола) на антиагрегантную и сосудорасширяющую активность эндотелия в условиях модели инфаркта миокарда с последующей реперфузией у крыс.

#### Материалы и методы исследования

Опыты выполнены на 40 аутобредных крысах-самцах сток Вистар массой 250-290 г. Исследование проводили в 2 сериях экспериментов. В первой серии опытов изучали влияние диборнола на антиагрегантную активность сосудистой стенки, во второй – влияние препарата на эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию. В каждой серии экспериментов крысы были разделены на 3 группы: ложноперооперированные, контрольные и опытные животные. У животных контрольной и опытной групп воспроизводили модель острой ишемии миокарда с последующей рециркуляцией. С этой целью крыс наркотизировали (тиопентал натрия, 60 мг/кг внутривентриально), затем интубировали и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких Rodent Ventilator 7025 (Италия). После проведения торако- и перикардотомии осуществляли окклюзию левой коронарной артерии на уровне нижнего края *auricula sinistra* без нарушения топографии сердца в грудной клетке по методу А.Х. Когана [4]. Длительность окклюзии левой коронарной артерии составляла 45 мин, после чего лигатуру развязывали и проводили постишемическую реперфузию. Мониторинг ЭКГ во II стандартном отведении проводили для верификации окклюзии коронарной артерии, используя компьютерный электрокардиограф Поли-Спектр-8/Л (Россия). У ложноперооперированных животных проводили анало-

гичное оперативное вмешательство, но без лигирования сосуда.

Влияние диборнола на антиагрегантную активность сосудистой стенки изучали по методу, предложенному В.П. Балудой и И.И. Деяновым [1]. Для этого на 5-е сутки эксперимента у крыс под наркозом (тиопентал натрия, 60 мг/кг внутривентриально) производили изъятие фрагмента брюшной аорты ( $m=3,0\pm 0,2$  мг). Выделенный сегмент аорты отмывали от крови и в течение 3 минут инкубировали в стандартизированной богатой тромбоцитами плазме (БТП), полученной от крыс-доноров, после чего регистрировали агрегатограммы на приборе АТ-02 (Россия) с помощью самописца Recorder 2210 (Швеция) при добавлении к плазме АДФ в конечной концентрации  $4 \cdot 10^{-5}$  М. Для получения донорской БТП были использованы 7 интактных самцов крыс-доноров. Агрегацию тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме определяли нефелометрическим методом G. von [11]. Получение богатой и бедной тромбоцитами плазмы и подсчет числа тромбоцитов проводили стандартными методами [3]. Богатую и бедную тромбоцитами плазму крови получали центрифугированием при 400 g и 1800 g соответственно на центрифуге РС-6. В БТП подсчитывали количество тромбоцитов микроскопическим методом при фазовом контрасте в камере Горяева. После определения числа тромбоцитов в БТП проводили ее стандартизацию разведением бедной тромбоцитами плазмой до  $400\pm 30$  тыс. тромбоцитов в  $1 \text{ мм}^3$  пробы.

Для изучения влияния диборнола на вазодилаторную функцию эндотелия у наркотизированных животных (тиопентал натрия, 60 мг/кг внутривентриально) катетеризовали сонную артерию для регистрации артериального давления после внутривенного введения ацетилхолина (5 мкг/кг) и натрия нитропруссид (30 мкг/кг), вызывающих эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию соответственно. Рассчитывали площади над кривой реакции артериального давления на введение анализаторов. Коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД) определяли как отношение площади над кривой при введении натрия нитропруссид к величине этого показателя при инъекции ацетилхолина [1].

В обеих сериях опытов животные из опытных групп получали 100 мг/кг диборнола внутривентриально в виде суспензии в 1 мл 2 % крахмальной слизи 1 раз в сутки по лечебно-профилактической схеме: в течение 3-х дней до и 5-и дней после ишемии/реперфузии миокарда. Крысы контрольной группы и ложноперооперированные животные получали эквивалентные количества крахмальной слизи внутривентриально по аналогичной схеме.

Для статистической обработки данных использовали пакет программного обеспечения «Statistica 8.0». Рассчитывали среднее значение, стандартную ошибку. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Mann–Whitney U test. Статистически значимыми различия считались при  $p<0,05$ .

#### Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе было изучено влияние диборнола на антиагрегантную активность сосудистого эндотелия при острой ишемии/реперфузии миокарда у крыс. Установлено,

что исходная (без предварительной инкубации с сегментом сосуда) амплитуда необратимой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов в плазме крыс-доноров составляла 36 %. Предварительная инкубация в донорской плазме сегментов брюшной аорты ложнооперированных животных снижала амплитуду агрегации тромбоцитов до 8 %. После инкубации в БТП крыс-доноров сегментов сосудов животных с ишемией/реперфузией миокарда амплитуда АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов составила 19 %, что в 2,4 раза выше показателя у ложнооперированных животных (таблица). Следовательно, воспроизведение ишемии/реперфузии миокарда у крыс существенно уменьшало антиагрегантные свойства эндотелия сосудистой стенки. Вероятно, одной из основных причин этого эффекта является формирующийся после ишемии и особенно после реперфузии миокарда оксидативный стресс, которому придают большое значение в снижении антиадгезивных и антиагрегантных свойств эндотелия [6, 10].

Влияние диборнола при лечебно-профилактическом введении (100 мг/кг, внутривенно) на антиагрегантную активность сосудистой стенки у крыс после ишемии / реперфузии миокарда

Группы животных		Амплитуда агрегации тромбоцитов, %
До инкубации		
Интактные крысы-доноры (n=7)		36±3
После инкубации с сегментом аорты		
Ложнооперированные (n=5)		8±1 <sup>#</sup>
Инфаркт миокарда	Контроль (n=6)	19±1 <sup>#*</sup>
	Диборнол (n=6)	12±1 <sup>#+</sup>

Примечание: <sup>#</sup> – p<0,05 по сравнению со значениями у интактных крыс; \* – p<0,05 по сравнению со значениями у ложнооперированных животных; <sup>+</sup> – p<0,05 по сравнению со значениями у группы контроля.

Амплитуда АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов после инкубации сегмента брюшной аорты крыс с ишемией/реперфузией миокарда, получавших диборнол по лечебно-профилактической схеме, составила 12 %, что на 37 % ниже, чем показатель контрольной группы, и было близко к уровню значений в группе ложнооперированных животных (таблица).

Следовательно, лечебно-профилактическое введение диборнола предотвращает снижение антиагрегантной активности эндотелия аорты, вызванное ишемией/реперфузией миокарда у крыс.

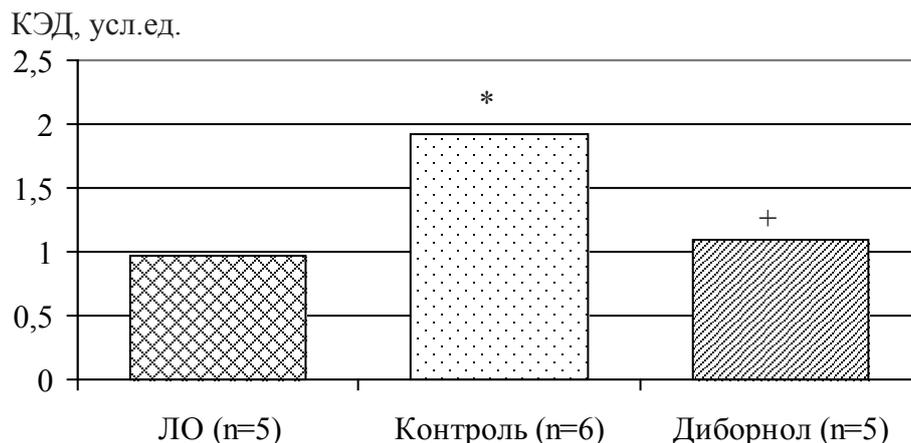
Нарушение эндотелийзависимой вазодилатации является ранним критерием эндотелиальной дисфункции и является первым шагом в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Для изучения влияния диборнола на вазодилатирующую функцию эндотелия регистрировали реакцию артериального давления на введение ацетилхолина и натрия нитропрусида и рассчитывали КЭД. Ацетилхолин стимулирует выброс эндотелием оксида азота, поэтому широко используется в клинике и эксперименте для оценки эндотелиальной дисфункции. Вместе с тем, при различных патологических состояниях, в том числе и при инфаркте миокарда, может меняться реакция гладких мышц сосудов на действие и других гуморальных и нейрогенных факторов. Поэтому для оценки эндотелийнезависимой вазодилатации использовали натрия нитропруссид.

В группе ложнооперированных крыс КЭД составил 0,97, то есть существенных изменений реакции артериального давления на вазоактивные агенты не наблюдалось. У контрольных животных КЭД после острой ишемии/реперфузии миокарда составил 1,92, что почти в 2 раза превышало значение в группе ложнооперированных крыс. В группе крыс, получавших диборнол в течение 3-х суток до воспроизведения модели ишемии миокарда с реперфузией и 5-и суток после, КЭД составил 1,09. Следовательно, диборнол практически восстанавливал сосудорасширяющую активность эндотелия до значений у ложнооперированных животных.

Известно, что антиоксиданты повышают образование NO и эндотелийзависимую вазодилатацию у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями [5], потенцируют антиагрегантную активность эндотелия [2]. Диборнол, являясь мощным антиоксидантом, вероятно, проявляет свою эндотелийпротективную активность, прежде всего, за счет ингибирования метаболического окисления NO, приводя к повышению его биодоступности, и, следовательно, усиливая его антиагрегантное и вазодилатирующее действие [5].

### Заключение

Диборнол при острой ишемии/реперфузии миокарда у крыс способен предотвращать нарушения функциональной активности сосудистого эндотелия, что проявилось повышением его антиагрегантной активности и восстановлением эндотелийзависимой вазодилатации.



*Влияние диборнола (100 мг/кг, внутрижелудочно) при лечебно-профилактическом введении на коэффициент эндотелиальной дисфункции (КЭД, усл. ед.) у крыс после ишемии/реперфузии миокарда*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с показателями ложнооперированных крыс (ЛО);  
+ –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

Выявленные эндотелийпротективные свойства диборнола можно рассматривать в качестве одного из возможных механизмов кардиопротективной активности препарата.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», ГК № 16.N08.12.1007.*

#### Список литературы

1. Балуда В.П., Деянов И.И. Значение определения антитромбогенных свойств стенки сосудов в профилактике тромбозов // Кардиология. – 1988. – Т. 28, № 5. – С. 103–105.
2. Гуманова Н.Г. Влияние антиоксидантов Q510 и резвератрола на регуляторную функцию эндотелия у крыс с моделированной артериальной гипертензией / Н.Г. Гуманова, Е.Б. Артишкова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 6. – С. 619–622.
3. Закревская А.Л. Тромбоциты крыс как модель исследования ингибиторов агрегации // Патологическое функционирование системы гемостаза. – Ленинград, 1990. – С. 46–54.
4. Коган А.Х. Хирургический метод моделирования коронароокклюзионного инфаркта миокарда и аневризмы // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1979. – № 3. – С. 79–81.
5. Марков Х.М. Оксид азота и атеросклероз. Оксид азота, дисфункция эндотелия и патогенез атеросклероза // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 11. – С. 64–74.
6. Плотников М.Б. Антиоксидантная активность производного о-изоборнилфенола при ишемии головного мозга у крыс / М.Б. Плотников, И.С. Иванов, В.И. Смольякова [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 5. – С. 23–25.
7. Плотников М.Б. Гемореологические эффекты производного орто-изоборнилфенола в условиях ишемии головного мозга у крыс / М.Б. Плотников, И.С. Иванов, В.И. Смольякова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 6. – С. 660–662.

8. Плотникова Т.М. Гемореологические эффекты диборнола в условиях модели ишемии/реперфузии миокарда / Т.М. Плотникова, Г.А. Чернышева, В.И. Смольякова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157, № 2. – С. 173–176.

9. Щетинин П.П. Противоаритмическая активность диборнола в условиях модели острой ишемии – реперфузии миокарда // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 153–156.

10. Angec J.A. Role of the endothelium in the genesis of cardiovascular disease // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 1996. – Vol. 23. – P. 16–22.

11. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // Nature. – 1962. – Vol. 194, № 4832. – P. 927–929.

12. Madigan M., Zuckerbraun B. Therapeutic potential of the nitrite-generated NO pathway in vascular dysfunction // Frontiers in immunology. – 2013. – Vol. 4. – P. 1–9.

13. World Health Statistics 2011. Switzerland: World Health Organization Press, 2011. – 170 p.

#### References

1. Baluda V.P., Dejanov I.I. Kardiologija, 1988, Vol. 28, no. 5, pp. 103–105.
2. Gumanova N.G., Artjushkova E.B., Metelskaja V.A., Kochkarov V.I., Pokrovskaja T.G., Danilenko L.M., Korneev M.M., Pokrovskij M.V., Pashin E.N. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2007, Vol. 143, no. 6, pp. 619–622.
3. Zakrevskaja A.L. Trombocitny krys kak model' issledovaniya ingibitorov agregacii, Patologicheskoe funkcionirovanie sistemy gemostaza [Pathologic functioning of homeostasis system], Leningrad, 1990, pp. 46–54.
4. Kogan A.H. Hirurgicheskij metod modelirovaniya koronarookkluzionnogo infarkta miokarda i anevrizmy, Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija [Pathological physiology and experimental therapy], 1979, no. 3, pp. 79–81.
5. Markov H.M. Nitrous Oxide and Atherosclerosis. Nitrous Oxide, Dysfunction of Vascular Endothelium, and Pathogenesis of Atherosclerosis, Cardiology, 2009, Vol. 49, no. 11, pp. 64–74.
6. Plotnikov M.B., Ivanov I.S., Smol'jakova V.I., Chernysheva G.A., Kuchin A.V., Chukicheva I.Ju., Krasnov E.A. Prob-

lems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry, 2010, no. 5, pp. 23-25.

7. Plotnikov M.B., Smol'jakova V.I., Ivanov I.S., Chernysheva G.A., Kuchin A.V., Chukicheva I.Ju., Krasnov E.A. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2010, Vol. 149, no. 6, pp. 660-662.

8. Plotnikova T.M., Chernysheva G.A., Smol'jakova V.I., Shchetinin P.P., Kuchin A.V., Chukicheva I.Ju., Plotnikov M.B. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2014, Vol. 157, no. 2, pp. 173-176.

9. Shchetinin P.P. Antiarrhythmic activity of dibornol in the model of acute myocardial ischemia/reperfusion, Bulletin of Siberian Medicine, 2013, Vol. 12, no. 3, pp. 153-156.

10. Angec J.A. Role of the endothelium in the genesis of cardiovascular disease, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 1996, Vol. 23, pp. 16-22.

11. Madigan M., Zuckerbraun B. Therapeutic potential of the nitrite-generated NO pathway in vascular dysfunction, Frontiers in immunology, 2013, Vol. 4, pp. 1-9.

12. Born G.V.R. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal, Nature, 1962, Vol. 194, no. 4832, pp. 927-929.

13. World Health Statistics 2011. Switzerland: World Health Organization Press, 2011. – 170 p.

**Рецензенты:**

Венгеровский А.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск;

Алиев О.И., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии кровообращения, ФГБУ «НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга» СО РАМН, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 10.06.2014.

УДК 616-053.4

## ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРОДУОДЕНИТ У ДЕТЕЙ, ПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПИТЬЕВУЮ ВОДУ С ПОВЫШЕННЫМ СОДЕРЖАНИЕМ МАРГАНЦА И ПРОДУКТОВ ГИПЕРХЛОРИРОВАНИЯ

<sup>1,2</sup>Устинова О.Ю., <sup>1,2</sup>Лужецкий К.П., <sup>1,2</sup>Маклакова О.А.

<sup>1</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», Пермь, e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru;

<sup>2</sup>Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь

Исследованы клинико-лабораторные особенности хронического гастродуоденита [Hp(-)] у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием продуктов гиперхлорирования (хлороформ) и марганца. Установлено, что клиническая манифестация заболевания у детей с повышенным содержанием марганца и хлороформа в крови сопряжена с развитием вегетативных дисфункций по парасимпатическому типу, реактивными изменениями печени, билиарными дисфункциями по гипомоторному типу и нарушением моторики желудка, двенадцатиперстной кишки по гиперкинетическому варианту. Воздействие на слизистую желудка желчных кислот приводит к солюбилизации липидных слоев мембран поверхностного эпителия. Патогенетические закономерности развития у детей хронического гастродуоденита [Hp(-)], ассоциированного с воздействием продуктов гиперхлорирования (хлороформ) и марганца, определяют патоморфоз патологического процесса с развитием атрофических/субатрофических изменений слизистой верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** хронический гастродуоденит, дети, качество питьевой воды, химические токсиканты.

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

<sup>1,2</sup>Ustinova O.Y., <sup>1,2</sup>Luzhetskii K.P., <sup>1,2</sup>Maklakova O.A.

<sup>1</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, e-mail: olga\_mcl@fcrisk.ru;

<sup>2</sup>Perm State National Research University, Perm

Studied clinical and laboratory features of chronic gastroduodenita [Hp (-)] in children consuming drinking water with elevated levels of products giperhlorirovaniya (chloroform), and manganese. Found that the clinical manifestation of the disease in children with a high content of manganese and chloroform in the blood associated with the development of autonomic parasympathetic dysfunction by type, reactive changes of the liver, biliary dysfunction hypokinetic type and dysmotility of the stomach, duodenum by hyperkinetic variant. Effect on gastric mucous membrane of the bile acid results in solubilization of the lipid membrane surface epithelial layers. Pathogenetic patterns of development in children Chronic gastroduodenita [Hp (-)], associated with exposure to products giperhlorirovaniya (chloroform) and manganese predetermine pathomorphosis pathological process with the development of atrophic / subatrophic izmeneniya mucosa of the upper gastrointestinal tract.

**Keywords:** chronic gastro, children, drinking water quality, chemical toxicants.

Загрязнение питьевой воды химическими веществами техногенного происхождения формирует негативные тенденции распространенности болезней органов пищеварения и, прежде всего, хронических воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1,3]. Результаты исследований показывают, что присутствие в питьевой воде остаточных продуктов гиперхлорирования и тяжелых металлов обуславливает возникновение дополнительных случаев гастродуоденальных заболеваний на уровне 18 % в год, способствует увеличению частоты встречаемости атипичных и осложненных форм хронических гастродуоденитов (ХГД) [1]. Кроме того, ряд авторов указывает на рост частоты встречаемости у детей субатрофических и атрофических ХГД [2,5]. Вероятность развития у детей гипотрофических и атрофических поражений слизи-

стых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), причины их возникновения остаются одними из наиболее дискуссионных вопросов детской гастроэнтерологии [2,4,5]. Дистрофические и атрофические процессы в слизистой желудка и ДПК, все чаще диагностируемые в детском возрасте, ряд исследователей связывают в том числе с неблагоприятным воздействием химических веществ техногенного происхождения [2,5]. Однако патогенетические закономерности развития ХГД, ассоциированного с воздействием конкретных химических веществ техногенного происхождения, остаются мало изученными.

**Целью** исследования являлось изучение особенностей патогенеза ХГД (Hp отр.) у детей, потребляющих питьевую воду с повышенным содержанием марганца и продуктов гиперхлорирования (хлороформ).

### Материалы и методы

Группу наблюдения составили 116 детей с ХГД (Нр отр.) в возрасте 7-10 лет ( $8,6 \pm 1,2$  г.), проживавших на территории с неудовлетворительным качеством питьевой воды по санитарно-химическим показателям (содержание хлороформа – до 2,7 ПДК; марганца – до 3,3 ПДК). Группу сравнения составили 56 детей с ХГД (Нр отр.) аналогичного возраста ( $8,4 \pm 1,4$  г.,  $p \geq 0,05$ ), проживавшие на территории, где качество питьевой воды соответствовало гигиеническим нормативам. Качество атмосферного воздуха на исследуемых территориях соответствовало гигиеническому нормативу. Группы были сопоставимы по гендерному признаку.

Химико-аналитическое исследование содержания марганца в крови проводилось методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на спектрофотометре Aanalist фирмы PERKIN-ELMER (США); определение хлороформа – методом газовой хроматографии на хроматографе «Хроматэк-Кристалл-5000» с галогенселективным детектором.

Клинико-функциональное и инструментальное обследование включало медико-социальное анкетирование, анализ амбулаторных карт развития детей, осмотр педиатра, гастроэнтеролога, невролога. Оценка состояния вегетативной нервной системы осуществлялась с помощью кардиоритмографической программы «Поли-Спектр», основанной на математическом анализе сердечного ритма. Ультразвуковое сканирование печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей, желудка и двенадцатиперстной кишки выполнялось по стандартным методикам на аппарате «Toshiba VIAMO» (Япония) с использованием конвексного (1,9-6,0 МГц) и линейного (7,0-14,0 МГц) мультислотных датчиков. Анализ полученной информации осуществлялся статистическими методами (Statistica 6.0) и с помощью специально разработанных программных продуктов, сопряженных с приложениями MS-Office. Сравнение групп по количественным признакам проводили с использованием двухвыборочного критерия Стьюдента; оценку зависимостей между признаками – методом корреляционно-регрессионного анализа для количественных переменных.

### Результаты исследования

Все дети, включенные в группы исследования, рождены от 1-3 беременности, не имели врожденной патологии желудочно-кишечного тракта, были доношенными (95 % – группа наблюдения и 94,1 % – группа сравнения;  $p=0,34$ ), имели близкие при рождении весо-ростовые показатели ( $3241,3 \pm 154,6$  г и  $51,2 \pm 0,6$  см – группа наблюдения;  $3132,4 \pm 162,4$  г и  $50,37 \pm 1,56$  см – группа сравнения;  $p=0,43-0,48$ ) и оценку по шкале Апгар ( $8,12 \pm 0,20$  у.е. против  $8,58 \pm 0,10$  у.е.;  $p=0,20$ ). Частота регистрации в анамнезе острых кишечных инфекций в сравниваемых группах не имела различий (10,3 % и 12,5 % соответственно,  $p=0,67$ ). Большая часть обследованных детей (79,3 % и 73,2 % соответственно,  $p=0,37$ ) имели средний уровень дохода на члена семьи, проживали в благоустроенном жилье и использовали водопроводную воду без дополнительной очистки (95 % и 87,5 % соответ-

ственно,  $p=0,24$ ). Нарушения режима питания детей отмечали 32,8 % родителей детей группы наблюдения и 25 % – группы сравнения ( $p=0,29$ ). Длительность заболевания у детей исследуемых групп составляла  $2,1 \pm 1,1$  г. и  $1,9 \pm 1,2$  г. соответственно ( $p=0,72$ ).

В ходе химико-аналитических исследований крови установлено: содержание марганца у детей группы наблюдения составляло  $0,0283 \pm 0,0042$  мкг/см<sup>3</sup> (референтная концентрация –  $0,011$  мкг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,01$ ); хлороформа –  $0,019891 \pm 0,006675$  мкг/см<sup>3</sup> (референтная концентрация –  $0,0$  мкг/см<sup>3</sup>,  $p < 0,01$ ). В группе сравнения содержание марганца составляло  $0,011389 \pm 0,001434$  мкг/см<sup>3</sup> ( $p < 0,01$  к референтному), хлороформа –  $0,002009 \pm 0,000701$  мкг/см<sup>3</sup> ( $p < 0,01$  к референтному). В целом, содержание марганца у детей группы наблюдения превышало показатель группы сравнения в 2,6 раза ( $p < 0,01$ ), хлороформа – в 10 раз ( $p < 0,001$ ).

Сравнительный анализ частоты встречаемости жалоб гастроинтестинального характера показал, что дети группы наблюдения чаще отмечали снижение аппетита (91,4 % и 61 % соответственно,  $p=0,04$ ), отрыжку воздухом (45,5 % против 25,4 %,  $p=0,03$ ), боли в животе (58,6 % против 37,2 %,  $p=0,03$ ), локализующиеся в эпигастрии (58,2 % против 23,2 %,  $p \leq 0,001$ ) или правом подреберье (61,2 % против 32,1 %,  $p \leq 0,001$ ), нарушение стула (78,5 % против 57,1 %;  $p=0,004$ ). Среди жалоб астено-вегетативного характера наиболее часто отмечались: потливость (37,1 % против 10,9 %,  $p=0,02$ ), быстрая утомляемость (16,4 % и 8,6 % соответственно,  $p=0,04$ ), непереносимость транспорта (6,9 % и 5,4 %,  $p=0,82$ ). У детей группы наблюдения признаки гепатобилиарной дисфункции регистрировались в 1,4 раза чаще (87,9 % и 64,3 % соответственно,  $p=0,001$ ). Установлена достоверная причинно-следственная связь вероятности развития заболеваний желчевыводящих путей с повышенным содержанием в крови хлороформа ( $R^2=0,293-0,448$ ;  $F=15,348-36,392$ ;  $p=0,001$ ) и болезней нервной системы функционального характера – с повышенным содержанием марганца и хлороформа ( $R^2=0,50-0,77$ ;  $F=93,67-109,62$ ;  $p=0,01-0,001$ ).

Преобладающим типом исходного вегетативного тонуса у детей группы наблюдения являлась эйтония (в 50 %), однако у 37,5 % установлен ваготонический вариант, что в 1,9 раза превышало показатель группы сравнения (20 %,  $p=0,02$ ). В группе наблюдения симпатикотонический тип вегетативной реактивности отмечался лишь в 25 %, что в 1,2 раза реже, чем в группе сравнения (30 %, ОШ=1,2; ДИ=1,1-1,7), преобладающим же типом являлся гиперсимпатикотонический (62,5 %); в группе сравне-

ния этот вариант встречался в 1,5 раза реже – 43,3 % (ОШ=1,45; ДИ=1,16-3,11). Установлены прямые достоверные связи «повышенное содержание в крови марганца – развитие исходной ваготонии и гиперсимпатикотонического типа вегетативной реактивности» ( $R^2=0,37-0,42$ ;  $F=87,54-118,12$ ;  $p=0,01$ ).

При ультразвуковом сканировании гепато-билиарной области реактивные изменения печени в группе наблюдения регистрировались в 7 раз чаще (31,7 % против 4,5 %,  $p=0,01$ ), кроме того, в 1,6-1,7 раза чаще имела место билиарная дисфункция по гипомоторному типу (80,2 % против 50 %,  $p=0,001$ ) и увеличение линейных размеров печени (12,2 % и 7,0 % соответственно, ОШ=1,74; ДИ=1,32-3,76). Установлена достоверная связь между повышенным содержанием в крови детей хлороформа и развитием реактивных изменений печени ( $R^2=0,39$ ;  $F=76,83$ ;  $p=0,01$ ), повышенным содержанием в крови марганца и наличием билиарной дисфункции по гипомоторному типу ( $R^2=0,41$ ;  $F=99,23$ ;  $p=0,01$ ).

В ходе ультразвукового сканирования гастродуоденальной области умеренное количество жидкости в желудке определялось у детей группы наблюдения в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (33 % и 11 % соответственно,  $p=0,003$ ). Физиологический вариант моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки у детей группы наблюдения встречался в 2 раза реже (14 % против 28 %,  $p=0,03$ ). Дуодено-гастральный, дуодено-бульбарный, бульбо-гастральный рефлюксы выявлялись в группе наблюдения в 1,4-1,5 раза чаще (ОШ=1,41-1,52; ДИ=1,12-3,87). Установлена причинно-следственная связь повышенного содержания марганца в крови – с нарушениями моторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки ( $R^2=0,25-0,52$ ;  $F=46,5-119,18$ ;  $p=0,01-0,001$ ).

При проведении эндоскопического исследования частота выявления атрофических и субатрофических изменений слизистой антрального отдела желудка в группе наблюдения была в 3,4 раза выше группы сравнения (18,1 % против 5,4 %,  $p=0,01$ ). Установлена причинно-следственная связь повышенного содержания марганца в крови – с наличием атрофических и субатрофических изменений слизистой желудка ( $R^2=0,21-0,36$ ;  $F=58,11-94,32$ ;  $p=0,01$ ).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что у детей, потребляющих воду ненадлежащего качества (содержание продуктов гиперхлорирования и марганца > ПДК), содержание хлороформа и марганца в крови существенно превышает референтный уровень. Установлено, что повышенное содержание в крови хлороформа и марганца способствует развитию веге-

тативных дисфункций по парасимпатическому типу, реактивных изменений печени, билиарных дисфункций по гипомоторному типу и нарушением моторики желудка и ДПК по гиперкинетическому варианту, что проявляется у детей формированием функциональных расстройств желудка. Воздействие на слизистую желудка желчных кислот приводит к сольюбилизации липидных слоев мембран поверхностного эпителия. Согласно данным литературы [2,5], содержащийся в желчи лецитин под действием фосфолипазы панкреатического сока биотрансформируется в лизолецитин, который при попадании в желудок оказывает выраженное цитотоксическое действие на эпителий с последующим развитием гипотрофического процессов. Разрабатываемые технологии профилактики должны быть направлены не только на повышение активности процессов биотрансформации химических веществ и их элиминацию, но и на коррекцию вегетативных дисфункций, гепатоцеллюлярных и иммунных нарушений.

#### Список литературы

1. Алешко-Ожевский Ю.П. Сезонные колебания макро- и микроэлементов в крови больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Вопросы питания. – 2005. – № 2. – С.9-14.
2. Бабак О.А. Атрофический гастрит: прогнозы и перспективы // Здоровье Украины. – 2006. – №21(1). – С. 1-3.
3. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 12-18.
4. Баранов А.А., Щербак П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – №1. – С. 12-16.
5. Белоусов Ю.В. Хронический атрофический гастрит у детей // Здоровье ребенка. – 2011. – № 5(32).

#### References

1. Aleshko-Ozhevsky Y.P. Seasonal fluctuations in macro- and microelements in the blood of patients with gastric ulcer and duodenal ulcer // Nutrition. 2005. – № 2. – P.9-14.
2. Babak O.A. Atrophic gastritis: forecasts and prospects // Health of Ukraine. – 2006. – № 21 (1). – S. 1-3.
3. Baranov A.A. Scientific and organizational priorities in pediatric gastroenterology // Pediatrics. – 2002. – № 3. – S. 12-18.
4. Baranov A.A. Shcherbakov P.L. Topical issues of child gastro-roenterologii // Current Pediatrics. – 2002. – № 1. Pp. 12-16.
5. Belousov V. Chronic atrophic gastritis in children // Child Health. – 2011. – № 5 (32).

#### Рецензенты:

Землянова М.А., д.м.н., профессор, заведующая отделом биохимических и цитогенетических методов диагностики ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», г. Пермь;

Репецкая М.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов, ГБОУ ВПО ПГМА им.ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 616.316-008.8:577.112:616.21-053.2-039.41

## ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА СЛЮНЫ ПРИ ПАТОЛОГИИ АДЕНОТОНЗИЛЛЯРНОЙ СИСТЕМЫ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

**Фурманова Е.А., Нагаева Т.А., Балашева И.И., Пономарева Д.А., Басарева Н.И.**  
*ГБОУ ВПО «Сибирский Государственный Медицинский Университет Минздрава России»,  
Томск, e-mail: polped@ssmu.tomsk.ru*

В данной статье представлены результаты исследования иммуноцитокинического статуса 100 дошкольников в возрасте 4–6 лет, относящихся к группе часто болеющих детей (40 детей с хроническими заболеваниями адено tonsиллярной системы, 45 детей с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки, 15 часто болеющих детей без адено tonsиллярной патологии), и 20 дошкольников контрольной группы. Выявлено, что часто болеющие дети с патологией адено tonsиллярной системы имеют высокий уровень герпесвирусной инфицированности, преимущественно цитомегаловирусной инфекцией. С помощью метода иммуноферментного анализа проведена оценка содержания провоспалительных цитокинов – интерлейкина 17 (IL-17) и интерлейкина 8 (IL-8) в слюне детей. Показано возрастание уровня IL-17 в группе детей с хронической патологией адено tonsиллярной системы и у детей с гипертрофией небных и глоточной миндалин. Оценка локального уровня IL-17 в зависимости от типа гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки позволила установить особенно существенное его возрастание у детей со смешанной формой гипертрофии, что может свидетельствовать о высоком риске хронизации. Наиболее высокие показатели IL-17 зафиксированы в слюне детей с сочетанной хронической патологией адено tonsиллярной системы. Средний уровень IL-8 в слюне у детей с хроническими поражениями адено tonsиллярной системы и гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки достоверно превышал контрольные цифры. Оценка локального уровня IL-8 в слюне позволила установить особенно существенное его возрастание при смешанной форме гипертрофии. Наиболее высокие показатели зафиксированы в слюне детей с хроническим аденоидитом.

**Ключевые слова:** интерлейкин-17, интерлейкин-8, часто болеющие дети, адено tonsиллярная система

## PECULIARITIES OF IMMUNE AND CYTOKINE STATUS OF SALIVA WITHIN PATHOLOGY OF ADENOTONSILLAR SYSTEM AMONG FREQUENTLY SICK CHILDREN

**Furmanova E.A., Nagaeva T.A., Balasheva I.I., Ponomareva D.A., Basareva N.I.**  
*Medical University "Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia",  
Tomsk, e-mail: polped@ssmu.tomsk.ru*

This article presents the results of the research of immune and cytokine status of 100 preschoolers aged 4–6, belonging to the group of frequently sick children (40 children with chronic diseases of adenotonsillar system, 45 children with hypertrophy of the lymphoid tissue of the nasopharynx, 15 children without lymphoid tissue nasopharyngeal pathology) and 20 preschool children in the control group. It was revealed that frequently sick children with pathology of adenotonsillar system have a high level of herpesvirus infection, cytomegalovirus infection predominantly. There has been done immunoassay evaluation of the content of proinflammatory cytokines – interleukin 17 (IL-17) and interleukin 8 (IL-8) in the saliva of children. There have been found elevated levels of IL-17 in group of children with chronic illnesses of lymphoid tissue nasopharyngeal and among children with hypertrophy of the palatine and pharyngeal tonsils. Evaluation of the local level of IL-17, depending on the type of hypertrophy of the lymphoid tissue of the nasopharynx allowed to identify its particularly significant increase in group of children with mixed hypertrophy, which may indicate a high risk of chronicity. The highest rates of IL-17 are fixed in the saliva of children with concomitant chronic pathology of adenotonsillar system. The average level of IL-8 in saliva of children with chronic lesions of adenotonsillar system and hypertrophy of the lymphoid tissue of the nasopharynx was significantly higher than the controlled figures. Evaluation of the local level of IL-8 made it possible to establish a significant increase in its mixed form of hypertrophy. The highest rates were recorded in the saliva of children with chronic adenoiditis.

**Keywords:** interleukin-17, interleukin-8, frequently sick children, adenotonsillar system

Проблема часто и длительно болеющих детей (ЧБД) остается одной из актуальных в детском здравоохранении [1]. Число детей, подверженных частым острым респираторным инфекциям (ОРИ), по данным разных авторов, колеблется от 15 % до 75 % [4,10,12]. Высокая частота ОРИ сопровождается многочисленными неблагоприятными последствиями для организма ребенка, является фактором риска формирования хронической патологии, особенно в обла-

сти лимфоэпителиальной глоточной системы [12,14]. Известно, что в группе ЧБД более половины имеют гипертрофию лимфоидной ткани носоглотки, а число больных хроническим тонзиллитом может достигать 40 % и более [10].

Отечественными и зарубежными авторами накоплен обширный материал, касающийся изучения генеза иммунных дисфункций у ЧБД [2,3,7]. Вместе с тем, исследований, отражающих особенности иммуноци-

токинового статуса слюны в этой диспансерной группе, явно недостаточно.

Согласно современной терминологии, миндалины и аденоиды представляют собой так называемую «ассоциированную с носом лимфоидную ткань» (NALT) и являются первой линией защиты слизистых оболочек от микроорганизмов [13]. В фолликулах с зародышевыми центрами проходят начальные этапы формирования антиген-специфических лимфоцитов, в эффекторных зонах слизистой оболочки разворачивается целый спектр иммунных реакций, происходит выделение цитокинов, секреторных иммуноглобулинов (IgA) и пр. [13]. Выявлены существенные изменения иммуноцитокинетического статуса секрета ротоглотки, в частности, у больных хроническим тонзиллитом и после тонзилэктомии [9]. Параллельно в сыворотке крови возрастает содержание провоспалительных цитокинов, фактора миграции макрофагов, наблюдаются фазные изменения содержания иммуноглобулинов [10]. В ряде работ показано возрастание уровня интерлейкина-8 (IL-8) в очаге острого и хронического воспалительного процесса, что может быть результатом действия микроорганизмов, тропных к лимфоидной ткани, в том числе герпесвирусов, которые запускают механизм апоптоза лимфоцитов и активацию генов многих медиаторов воспаления [2,6,8]. В настоящее время все большее внимание уделяется изучению провоспалительной роли интерлейкина-17 (IL-17), открытого сравнительно недавно, который также обнаруживается в очаге хронического воспаления и, по-видимому, принимает участие в его формировании [5]. Доказана значимость данного цитокина в развитии аутоиммунных болезней, туберкулеза, онкопатологии у детей [15].

С учетом вышеизложенного, дальнейшее изучение особенностей иммуноцитокинетического статуса слюны ЧБД с патологией аденонозиллярной системы представляет несомненный научный интерес.

**Цель исследования.** Оценить содержание IL-17 и IL-8 в слюне ЧБД с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки и хроническими заболеваниями аденонозиллярной системы.

#### **Материал и методы исследования**

Обследовано 100 детей в возрасте 4–6 лет, страдающих рецидивирующими ОРИ (основная группа), из которых 40 детей имели хронические заболевания аденонозиллярной системы (1 группа), 45 детей – гипертрофию лимфоидной ткани носоглотки (2 группа), 15 детей относились к группе ЧБД без патологии ЛОР-органов (3 группа). Критерием включения в исследование явилось отсутствие хронических заболе-

ваний (у детей 2 и 3 групп наблюдения) либо хронических заболеваний со стороны других систем (у детей 1 группы наблюдения), а также отсутствие проявлений атопии у дошкольников. В группу контроля включены 20 здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с детьми основной группы. Все дети посещали детские дошкольные учреждения (МДОУ №57 и №13 г. Томска) более 2-х лет, находились под наблюдением в поликлиническом отделении №4 ОГАУЗ ДБ №2 г. Томска и проживали на одной прикреплённой к участку территории.

Всем детям проведены клинико-анамнестические, оторинологические, общелабораторные, серологические, иммунологические методы исследования. Наличие специфических иммуноглобулинов (Ig) класса М и G к герпесвирусной инфекции (ГВИ) определялось иммуноферментным анализом (ИФА) сыворотки крови. Определение уровней IL-17, IL-8 в слюне осуществляли с помощью специфических реактивов фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа. Забор слюны для исследования уровня цитокинов (IL-17, IL-8) проводился в период ремиссии между ОРИ (не менее 1 месяца), вне обострения заболевания.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью интегрированного пакета программ «STATISTICA for Windows 6,0». Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3). Достоверность различий между двумя средними оценивалась по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Для сравнительной оценки частот в группах использовали критерий с  $\chi^2$ . Различия между средними величинами в сравниваемых группах считались достоверными при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В результате проведенного исследования показано, что в структуре патологии аденонозиллярной системы у детей 1 группы преобладает хронический тонзиллит, выявленный у 17 (42,5 %) детей; хронический аденоидит отмечается у 11 (27,5 %) детей, и 12 (30 %) детей имеют сочетанную форму патологии. Во второй группе наблюдения выявлено 20 (45 %) детей с гипертрофией аденоидов I–II степени, 12 (26 %) детей с гипертрофией небных миндалин I–II степени, 13 (29 %) детей со смешанной формой гипертрофии лимфоидной ткани.

По результатам ИФА специфических антител IgM к ГВИ у детей обследуемых групп обнаружено не было. У 95 % детей с рецидивирующими ОРИ и патологией аденонозиллярной системы обнаружены специфические антитела IgG к ГВИ, из них у 79 % детей – к цитомегаловирусу (ЦМВ), у 16 % детей – к другим типам ГВИ. У детей контрольной группы возбудители семейства герпес-вирусов обнаружены не были. Полученные данные согласуются с результатами других исследований и подтверждают ведущую роль ГВИ в этиологии частой респиратор-

торной заболеваемости и хронической патологии дыхательных путей.

Анализ содержания ИЛ-17 в слюне ЧБД показал достоверно значимое ( $p < 0,001$ ) увеличение его уровня как в группе детей с хронической патологией адено tonsиллярной системы, так и у детей с гипертрофией

небных и глоточной миндалин (табл.1). При этом у детей без патологии ЛОР-органов (3 группа) содержание данного цитокина в слюне так же достоверно значимо ( $p < 0,001$ ) отличалось от контрольных цифр. Наиболее высокие значения уровня ИЛ-17 отмечались в 1 группе детей.

**Таблица 1**

Уровень цитокинов в слюне детей (пг/мл), Ме (Q1-Q3)

Показатель	1 группа (n=40)	2 группа (n=45)	3 группа (n=15)	Контрольная группа (n=20)
ИЛ-17	6,9 (3,2-8,3) $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$ $p^3 < 0,001$	3,5 (1,7-5,7) $p^1 < 0,001$ $p^2 < 0,001$	0,5 (0,1-0,7) $p^1 = 0,02$	0,1 (0,1-0,9)
ИЛ-8	1,2 (0,7-1,8) $p^1 = 0,02$	1,2 (0,6-1,6) $p^1 = 0,04$	0,9 (0,6-1,7)	1,0 (0,8-1,0)

Примечание:  $p^1$  – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с контрольной группой;  
 $p^2$  – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с 3 группой;  
 $p^3$  – достигнутый уровень значимости различий в сравнении со 2 группой.

Оценка локального уровня ИЛ-17 в зависимости от типа гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки позволила установить существенное его возрастание при смешанной форме гипертрофии, достовер-

но превышающее значения данного показателя не только у детей контрольной и третьей групп ( $p < 0,001$ ), но и у детей с изолированной гипертрофией аденоидов I-II степени ( $p < 0,01$ ) (табл.2).

**Таблица 2**

Уровень цитокинов в слюне детей (пг/мл), в зависимости от формы патологии ЛОР-органов, Ме (Q1-Q3)

Показатель	Гипертрофия аденоидов 1-2 степени (n=20)	Гипертрофия миндалин 1-2 степени (n=12)	Смешанная форма гипертрофии (n=13)	Хронический аденоидит (n=11)	Хронический тонзиллит (n=17)	Смешанная форма хронической патологии (n=12)	3 группа (n=15)	Контрольная группа (n=20)
ИЛ-17	1,8 (1,5-2,5) $p^1 < 0,001$ $p^2 = 0,002$ $p^3 = 0,005$ $p^4 = 0,002$ $p^5 < 0,001$	4,6 (1,8-6,2) $p^1 < 0,001$ $p^5 < 0,001$	5,4 (3,8-5,9) $p^1 < 0,001$ $p^5 < 0,001$	5,7 (2,9-8,2) $p^1 < 0,001$ $p^5 < 0,001$	6,9 (3,1-9,7) $p^1 < 0,001$ $p^5 < 0,001$	7,3 (4,0-8,0) $p^1 < 0,001$ $p^5 < 0,001$	0,5(0,1-0,7) $p^1 = 0,02$	0,1 (0,1-0,9)
ИЛ-8	1,2 (0,5-1,7)	1,1 (0,6-1,4) $p^6 = 0,048$	1,4 (1,0-1,9) $p^1 = 0,018$	1,6 (1,0-2,3) $p^1 = 0,004$	1,0 (0,7-1,5)	1,1 (0,7-1,8)	0,9 (0,6-1,7)	1,0 (0,8-1,0)

Примечание:  $p^1$  – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с контрольной группой;  $p^2$  – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с группой детей со смешанной формой гипертрофии лимфоидной ткани;  $p^3$  – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с группой детей с хроническим тонзиллитом;  $p^4$  – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с группой детей со смешанной формой хронической патологии;  $p^5$  – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с 3 группой;  $p^6$  – достигнутый уровень значимости различий в сравнении с группой детей с хроническим аденоидитом.

При сравнительном анализе содержания IL-17 зависимости от формы хронической патологии носоглотки максимально высокие его значения – 7,3 пг/мл зафиксированы в слюне детей с сочетанной хронической патологией аденонозиллярной системы, достоверно отличающиеся от соответствующих показателей в контрольной группе и у детей в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Показано, что у детей с гипертрофией аденоидов содержание IL-17 было достоверно ниже в сопоставлении с группами детей со смешанной формой гипертрофии лимфоидной ткани, хроническим тонзиллитом и смешанной формой хронической патологии.

Известно, что главная функция IL-17 – провоспалительная и состоит в вовлечении в воспалительную реакцию большого количества различных клеток за счет индукции экспрессии многих цитокинов, хемокинов, металлопротеиназ. Важную роль IL-17 играет в рекрутировании, активации и миграции нейтрофилов [5,16]. Если в спокойном состоянии постоянная продукция небольшого количества IL-17 способствует укреплению эпителиального барьера за счет синтеза дефенсинов и уменьшению бактериальной колонизации слизистых оболочек носоглотки, то при нарушении иммунного ответа активированные дендритные клетки начинают продуцировать большое его количество, что, в свою очередь, стимулирует синтез других провоспалительных молекул [15]. Полученные нами результаты могут указывать на индукцию иммунного ответа в очагах хронической инфекции носоглотки и существенную активацию воспалительного процесса, обусловленную, в том числе, персистирующей ГВИ.

Установлено, что IL-8 является мощным медиатором воспаления, относится к группе хемокинов и продуцируется многими клетками под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов [6]. Кроме того, IL-8 участвует в создании градиента для хемотаксиса фагоцитирующих клеток, обладает способностью вызывать появление в клетках эндотелия специфических рецепторов, которые реагируют с моноцитами, нейтрофилами и останавливают эти клетки в капиллярах, расположенных в районах воспаления [6]. Нами показано, что средний уровень IL-8 в слюне у детей с хроническими поражениями аденонозиллярной патологии и гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки достоверно превышал контрольные цифры (табл. 1). Оценка локального уровня IL-8 в зависимости от типа гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки позволила установить особенно существен-

ное его возрастание до 1,4 пг/мл при смешанной форме по сравнению с таковым у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (табл.2). Не выявлено статистически значимых различий в содержании IL-8 в зависимости от формы хронической патологии носоглотки. Вместе с тем, наиболее высокие показатели содержания IL-8 зафиксированы в слюне детей с хроническим аденоидитом, что имело достоверные различия по сравнению с детьми группы контроля. Данный факт может свидетельствовать о значительной тропности ГВИ к лимфоидной ткани глоточной миндалины, усиливая выработку трансформирующего фактора роста  $\beta$ , угнетая механизмы апоптоза лимфоцитов, что приводит к выраженной гипертрофии лимфоидной ткани и, как следствие, долгого персистирования, хронизации процесса [7].

Таким образом, можно предположить, что по мере ухудшения состояния лимфоидного кольца у ЧБД происходят существенные изменения состояния иммуноцитокينوнового профиля слюны. Нарушения мукозального иммунитета являются свидетельством истощения адаптационно-приспособительных механизмов слизистых оболочек рта и носа, снижения их резистентности и противомикробной защиты, обуславливающих персистирующие течение воспалительного процесса в носоглотке.

### Выводы

1. Часто болеющие дети с патологией аденонозиллярной системы имеют высокий уровень герпесвирусной инфицированности, преимущественно ЦМВ-инфекцией, что может указывать на участие этих патогенов в поддержании хронического воспалительного процесса.

2. Высокий локальный уровень IL-17 у ЧБД с гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки и хроническими заболеваниями аденонозиллярной системы дает основание предположить его важную провоспалительную роль в системе мукозального иммунитета и формировании хронических очагов инфекции ЛОР-органов. Значительное возрастание содержания IL-17 у ЧБД со смешанной формой гипертрофии лимфоидной ткани носоглотки свидетельствует о высоком риске хронизации, а при наличии у детей сочетанной хронической патологии лимфоидной ткани носоглотки, рецидивизирующего течения патологического процесса.

3. Повышенный уровень IL-8 при патологии аденонозиллярной системы может служить диагностическим маркером для оценки течения воспалительного процесса в данной группе ЧБД.

**Список литературы**

1. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Камаев И.А., Огнева М.Л. Часто болеющие дети. – Н. Новгород: НГМА, 2003. – 180 с.
2. Асмалова А.М. Состояние системного и местного иммунитета у часто болеющих детей с патологией ЛОР-органов: автореф. ... дис. кан. мед. наук. – Оренбург: 2007. – 25 с.
3. Закирова Л.М., Нагаева Т.А., Балашева И.И., Пономарева Д.А. Комплексная оценка состояния здоровья первоклассников в процессе адаптации к обучению в образовательных учреждениях «нового типа» // Бюллетень Сибирской медицины. – 2012. – №1. – С. 206 – 211.
4. Коровина Н.А. Часто и длительно болеющие дети: терминология, патофизиология, терапевтические подходы // Опыт применения рибомунила в российской педиатрической практике. – М., 2002. – С. 7-17.
5. Кетлинский С.А. Th17 – новая линия дифференцировки Т-хелперов: обзор данных // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 315
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – С. 552
7. Карпова Н.В. Состояние иммунной и цитокиновой систем у ЧБД и методы коррекции выявленных нарушений: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 23 с.
8. Коробкина А.Г. Состояние мукозального и адаптивного иммунитета у часто болеющих детей с маркерами цитомегаловирусной и Эпштейн-Барр-вирусной инфекцией и их прогностическая значимость: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2009. – 19 с.
9. Мещерякова К.Л., Якушenkova А.П. Оценка изменений показателей гуморального иммунитета у детей с хронической патологией лимфоидного кольца глотки // Российская ринология. – 2008. – № 2. – С. 64.
10. Насибулин Б.А. Корреляты изменений клеточного состава жидкости полости рта у больных с разной патологией глотки и показателей активности иммунной системы // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2013. – №2. – С.110-114.
11. Оториноларингология. Национальное руководство. Краткое издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – С. 682-724.
12. Пономарева Л.И. Формирование здоровья ЧБД дошкольного и младшего школьного возраста с различными состояниями лимфоидной ткани носоглотки: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Смоленск, 2012. – 47 с.
13. Плужников М.С., Левин М.Я. Мукозальная иммунная система // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2005. – №4. – С. 41-43.
14. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue // Adv Otorhinolaryngol. – 2011. № 72. – P. 20-24.
15. Bettelli E. Th17: the third member of effector T-cell Trilogy // Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 6. – P. 652-657.
16. Jones C.E., Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2002. № 26 – P.748-753.

**References**

1. Albitskiy V.Yu., Baranov A.A., Kamayev I.A., Ogneva M.L. Chasto boleyushchiye deti. — N. Novgorod: NGMA, 2003. – 180 p.

2. Asmalova A.M. Sostoyaniye sistemnogo i mestnogo immuniteta u chasto boleyushchikh detey s patologiyey LOR-organov: Avtoref. dis. kan. med. nauk. – Orenburg. 2007. – 25 p.
3. Zakirova L.M., Nagayeva T.A., Balasheva I.I., Ponomareva D.A. Kompleksnaya otsenka sostoyaniya zdorovya pervoklassnikov v protsesse adaptatsii k obucheniyu v obrazovatelnykh uchrezhdeniyakh «novogo tipa» // Byulleten Sibirskoy meditsiny. – 2012. – № 1. – P. 206 — 211.
4. Korovina N.A. Chasto i dlitelno boleyushchiye deti: terminologiya, patofiziologiya, terapevticheskiye podkhody // Opyt primeneniya ribomunila v rossiyskoy peditricheskoj praktike. – M., 2002. – P. 7- 17.
5. Ketlinskiy S.A. Th17 – novaya liniya differentsirovki T-khelperov: obzor dannykh // Tsitokiny i vospaleniye. – 2009. – Т. 8, № 2. – P. 315
6. Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny. – SPb.: Foliant, 2008. – P. 552
7. Karpova N.V. Sostoyaniye immunnoy i tsitokinovoy sistema u ChBD i metody korrektsii vyyavlennykh narusheniy: Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Moskva, 2008. – 23 p.
8. Korobkina, A. G. Sostoyaniye mukozalnogo i adaptivnogo immuniteta u chasto boleyushchikh detey s markerami tsitomegalovirusnoy i Epshteyn-Barr-virusnoy infektsiyey i ikh prognosticheskaya znachimost: Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Yekaterinburg, 2009. – 19 p.
9. Meshcheryakova K.L., Yakushenkova A.P. Otsenka izmeneniy pokazateley gumornalnogo immuniteta u detey s khronicheskoy patologiyey limfoidnogo koltsa glotki // Rossiyskaya rinologiya. – 2008. – № 2. – P. 64.
10. Nasibulin B.A. Korrelyaty izmeneniy kletochnogo sostava zhidkosti polosti rta u bolnykh s raznoy patologiyey glotki i pokazateley aktivnosti immunnoy sistemy // Eksperimentalnaya i klinicheskaya meditsina. – 2013. – №2. – P.110-114.
11. Otorinolaringologiya. Natsionalnoye rukovodstvo. Kratkoye izdaniye. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – P.682-724
12. Ponomareva L.I. Formirovaniye zdorovya ChBD doskolnogo i mladshego shkolnogo vozrasta s razlichnymi sostoyaniyami limfoidnoy tkani nosoglotki: Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Smolensk, 2012. – 47 p.
13. Pluzhnikov M.S., Levin M.Ya. Mukozalnaya immunnaya sistema // Novyye Sankt-Peterburgskkiye vrachebnyye vedomosti. – 2005. – №4. – P. 41-43.
14. Brandtzaeg P. Immune functions of nasopharyngeal lymphoid tissue // Adv Otorhinolaryngol. – 2011. № 72. – R. 20-24.
15. Bettelli E. Th17: the third member of effector T-cell Trilogy // Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 6. – P. 652-657.
16. Jones CE, Chan K. Interleukin-17 stimulates the expression of interleukin-8, growth-related oncogene-alpha, and granulocyte-colony-stimulating factor by human airway epithelial cells // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2002. № 26 – P.748-753

**Рецензенты:**

Желев В.А., д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск;  
 Михалев Е.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 616.348-006.66-031.72:616.5-073.33

## О ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ВОЗРАСТАНИЯ УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В КРОВИ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НЕОПЛАЗИИ У БОЛЬНЫХ С АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ВОСХОДЯЩЕГО ОТДЕЛА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ

<sup>1</sup>Чеснокова Н.П., <sup>1,2</sup>Барсуков В.Ю., <sup>1</sup>Понукалина Е.В., <sup>1</sup>Агабеков А.И.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru;

<sup>2</sup>НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД»

Проведено клинико-лабораторное обследование 45 больных с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки на различных стадиях распространения опухолевого процесса. Пациенты находились в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст.Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова) за период с 2009 по 2013 гг. В задачи исследования входило изучение цитокинового профиля крови на ранних стадиях (T1–2N0M0) и более поздних стадиях (T3–4(a,b) N0M0, T3–4(a,b)N1–2M0) неоплазии. В крови пациентов исследовано содержание провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α, GCSF) в момент поступления в стационар, до лечения. На начальных стадиях аденокарциномы ободочной кишки отмечалось повышение уровня IL-1, TNF α, GCSF в крови. По мере распространения опухолевого процесса (T3–4(a,b) N0M0, T3–4(a,b)N1–2M0) – возрастал уровень IL-1, TNF α, GCSF, одновременно впервые было выявлено увеличение в крови IL-6. Мониторинг показателей содержания в крови указанных цитокинов может быть использован в качестве дополнительных прогностических и диагностических критериев распространения неоплазии ободочной кишки, особенно в случаях клинически – не манифестирующих метастазов.

**Ключевые слова:** Провоспалительные цитокины, аденокарцинома ободочной кишки.

## ON INTERRELATIONSHIP BETWEEN PROGRESSING INCREASE OF PROINFLAMMATORY BLOOD CYTOKINES AT DIFFERENT STAGES OF NEOPLASIA DISTRIBUTION IN PATIENTS WITH COLON ASCENDENS ADENOCARCINOMA

<sup>1</sup>Chesnokova N.P., <sup>1,2</sup>Barsukov V.Y., <sup>1</sup>Ponukalina E.V., <sup>1</sup>Agabekov A.I.

<sup>1</sup>“Saratov State Medical University. V.I. Razumovsky Ministry of Russia», Saratov,  
e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru;

<sup>2</sup>Railway Clinical Hospital at the Saratov-II Station of the RZhD, Saratov

45 patients suffering from colon ascendens adenocarcinoma were examined at different stages of neoplastic process distribution. The patients stayed in the Oncology and Departmental Surgery Clinic of the Saratov GMU (State Medical University) n.a. V.I. Razumovsky at the Russian Minzdravsotsrazvitiya (Ministry of Healthcare and Social Development) GOU VPO (State Educational Institution of Higher Professional Education) (housed by the Railway Clinical Hospital at the Saratov II Station NUZ (Non-Governmental Healthcare Institution) and the Regional Clinical Hospital in the city of Saratov State Healthcare Institution) during the period from 2009 to 2013. The purpose of the research was to study the blood cytokine profile at earlier stages of neoplasia (T1–2N0M0) and later (T3–4(a,b) N0M0, T3–4(a,b) N1–2M0). Proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF α, GCSF) content in the patients' blood upon the admission to the hospital, before treatment, was studied. Early in the colon ascendens adenocarcinoma, increase of IL-1, TNF α, GCSF level was observed in the blood. With the neoplastic process distribution (T3–4(a,b) N0M0, T3–4(a,b) N1–2M0), IL-1, TNF α, GCSF level was increasing in blood, as well as IL-6 level, for the first time.

**Keywords:** proinflammatory cytokines, colon ascendens adenocarcinoma.

Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки является одним из распространенных онкологических заболеваний толстого кишечника. Несмотря на достижения в диагностике и методах комплексной терапии, заболеваемость онкопатологией толстого кишечника с каждым годом неуклонно растет [1].

В настоящее время достаточно четко определены иницирующие механизмы малигнизации клеток под влиянием канцеро-

генов экзогенной или эндогенной природы. В соответствии с исследованиями онкогенов, в основе малигнизации клеток различной морфо-функциональной организации лежат хромосомные и генные мутации, приводящие к активизации протоонкогенов и экспрессии ряда факторов роста, а также к подавлению активности супрессирующих генов и генов апоптоза [3,7].

Канцерогенез – это многошаговый процесс, характеризующийся последователь-

ной сменой стадии онкогенной трансформации клеток стадиями промоции и опухолевой прогрессии. Последние формируются лишь при недостаточности антимутогенных и антицеллюлярных механизмов защиты макроорганизма. В процессе опухолевой прогрессии и формирования новых признаков атипизма, малигнизированные клетки приобретают инвазивные свойства, способность к метастазированию, формированию регионарных и отдаленных очагов неоплазии [5].

Как известно, одним из проявлений атипизма малигнизации клеток является усиление экспрессии на цитоплазматической мембране онкобелков, которые несут признаки генетически-чужеродной информации для организма, становятся антигенами-аллергенами, вызывают активацию моноцитарно-макрофагальной, лимфоидной систем и усиление индуцированного синтеза цитокинов [2,8]. Последнее определяет целесообразность исследования цитокинового профиля в крови у больных с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки в динамике распространения опухолевого процесса.

Как известно, усиление синтеза цитокинов не отражает специфичности антигенов, стимулирующих их синтез, но в то же время позволяет судить о степени выраженности патологии, развития ремиссии или обострения заболевания и эффективности комплексной терапии. [4,6]. Между тем, до настоящего момента отсутствуют систематизированные сведения о характере цитокинового профиля крови в динамике распространения рака ободочной кишки.

**Цель исследования:** установить патогенетическую значимость изменений уровня провоспалительных цитокинов в крови пациентов с аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки в механизмах прогрессирования течения заболевания.

#### **Материал и методы исследования**

Все пациенты групп наблюдения находились на обследовании и лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст.Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова) за период с 2009 по 2014 гг.

Сравнительная оценка содержания провоспалительных цитокинов в крови (IL 1, IL6, TNF альфа, GCSF) проведена в двух группах пациентов с различными стадиями распространения аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки.

Первая группа наблюдения включала 22 пациента с I-II стадиями опухолевого процесса (T1–2N0M0), вторая группа – 23 пациента с III-IV стадиями заболевания (T3–4(а,в) N0M0, T3–4(а,в)N1–2M0). Средний

возраст пациентов в I группе наблюдения составил 55,3 лет, во II группе наблюдения – 61,2 лет.

Группу сравнения составили 23 здоровых человека (средний возраст – 56,4 лет) без клинически выраженных проявлений какой-либо патологии.

Группы исключения составили пациенты с предшествующими или сопутствующими онкологическими и аллергическими заболеваниями, эндокринопатиями, декомпенсированными формами висцеральной патологии.

Верификация диагноза аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки произведена на основе традиционного клинико-лабораторного обследования больных с использованием следующих методов исследования: колоноскопии, рентгенологического исследования, компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, цитологического и гистологического методов исследований.

Содержание цитокинов в сыворотке крови пациентов определяли однократно в момент поступления в стационар на иммуноферментном анализаторе «СтатФакс» (Москва), с использованием иммуноферментных тест систем, основанных на «сэндвич» – варианте твердофазного иммуноферментного анализа («Вектор-Бест», Новосибирск) в соответствии с инструкцией фирмы производителя ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows (версия 6.0) с помощью общепринятых методов статистического анализа, позволивших определить критерии достоверности Стьюдента, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при  $P < 0,05$ ,  $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$ .

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Как указывалось выше, в задачи данного исследования входило определение содержания в крови провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF альфа), так называемых цитокинов «I поколения».

Как оказалось, уже на начальных стадиях опухолевого процесса обнаруживались выраженные изменения баланса цитокинов. Последние характеризовались повышением уровня в крови таких цитокинов, как IL-1, TNF  $\alpha$ , GCSF (таблица).

Касаясь биологической значимости обнаруженного нами возрастания уровня IL-1 в крови, следует отметить, что указанный цитокин обладает способностью активизировать Т-клеточный ответ на антигены, усиливает пролиферацию CD4 лимфоцитов, рост и дифференцировку В-клеток, индуцирует продукцию IL-2 и колониестимулирующих факторов, активирует процессы гемопоэза на уровне стволовых клеток [4]. Таким образом, IL-1 обеспечивает мобилизацию специфических иммунных механизмов защиты и механизмов неспецифической резистентности организма против малигнизированных клеток.

Показатели содержания интерлейкинов в крови  
у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки  
при I-II и III-IV стадиях заболевания

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки					
			I-II стадии неоплазии			III-IV стадии неоплазии		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P
IL-1 (пг/мл)	23	17,2±0,73	22	20,1±0,89	P<0,05	23	22,7±1,02	P<0,001 P1>0,05
IL-6 (пг/мл)	23	5,1±0,14	22	5,8±0,18	P>0,05	23	6,4±0,22	P<0,01 P1>0,05
TNF-α (пг/мл)	23	10,6±0,41	22	14,5±0,59	P<0,001	23	16,8±0,71	P<0,001 P1<0,05
GCSF (пг/мл)	23	3,6±0,06	22	4,2±0,09	P<0,05	23	4,9±0,12	P<0,001 P1<0,05

Примечание:

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I-II стадиями этой же формы патологии.

Однако биологические эффекты IL-1 крайне противоречивы. Установлено, что указанный цитокин обладает протоонкогенным действием за счет подавления экспрессии на малигнизированных клетках - МНС II и тем самым препятствует развитию феномена «двойного» распознавания малигнизированных клеток CD<sub>4</sub> Т-хелперами.

Как указано выше, при развитии начальных стадий аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки возникало и усиление индуцибельного синтеза GCSF, TNF-α. В то же время уровень IL6 не отличался от показателей группы контроля, а содержание колониестимулирующего фактора (GCSF) значительно увеличивалось (таблица).

В соответствии с изученной нами литературой, возрастание уровня GCSF, безусловно, имеет защитно-приспособительный характер, обеспечивая усиление лейкопоэза и соответственно фагоцитарную активность лейкоцитов [10].

Относительно выявленного нами возрастания уровня TNF-α в крови следует отметить, что фактор некроза опухоли альфа – это группа цитокинов, объединённых в семейство фактора некроза опухоли, обладающих способностью усиливать продукцию IL-1, IL-6, а также аутокринно стимулировать продукцию TNF-α и активировать антителообразование В-лимфоцитами. В то же время TNF-α обладает высокой цитотоксичностью, вызывая геморрагический некроз опухоли. [9].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о развитии не только локального, но и системного, цитокинопосредованного действия аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на организм уже на начальной стадии заболевания.

Последующие исследования цитокинового профиля периферической крови больных аденокарциномой ободочной кишки на III-IV стадиях заболевания (T3-4(a,b) N0M0, T3-4(a,b)N1-2M0) позволили обнаружить параллелизм между прогрессирующим увеличением содержания в крови провоспалительных цитокинов и развитием процессов метастазирования опухолевого процесса. Так, в этот период наблюдения впервые отмечалось возрастание в крови уровня IL6, а также дальнейшее увеличение уровня GCSF и TNF α. Содержание в крови IL-1 оставалось стабильно высоким (таблица).

Анализируя значение обнаруженного нами увеличения уровня IL 6 в крови больных на метастатических стадиях аденокарциномы ободочной кишки, следует отметить, что данный цитокин проявляет протонкогенные эффекты, обладает неоднозначным паракринным и системным действием. С одной стороны IL 6 стимулирует синтез антител В-лимфоцитами, обеспечивая возможность развития антитело – зависимого цитолиза опухолевых клеток, а с другой стороны – оказывает протоонкогенный эффект за счёт подавления апоптоза опухолевых клеток, стимуляции их пролиферации и неоангиогенеза [10].

#### Выводы

1) Закономерными проявлениями паранеопластических расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки являются изменения уровня провоспалительных цитокинов в крови, обладающих аутокринным, паракринным и системным действием на организм и соответственно регулирующими интенсивность пролиферации опухолевых клеток в зоне неопла-

зии, а также развитие системных, функциональных и метаболических расстройств.

2) Формирование локально-регионарных стадий (T1–N0M0) закономерно сочетается с возрастанием содержания в крови IL-1, TNF-α, GCSF, при отсутствии изменений уровня IL-6.

3) На метастатических стадиях развития аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки возникают более выраженные изменения цитокинового профиля крови: впервые возрастает уровень IL-6 в крови, прогрессирующе увеличивается содержание TNF-α и GCSF в крови. Уровень IL-1 в крови остается стабильно высоким.

4) Мониторинг показателей содержания провоспалительных цитокинов в крови больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки может быть использован в качестве дополнительного способа оценки эффективности терапии заболевания, выявления клинически не манифестирующих метастазов. Последнее обусловлено тем фактом, что интенсификация синтеза провоспалительных цитокинов носит индуцибельный характер на фоне наличия в организме человека генетически-чужеродных антигенов-аллергенов, экспрессирующихся, в частности, на мембранах малигнизированных клеток.

#### Список литературы

1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. – М., 2006.
2. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. I. Клетки и цитокины – участники воспаления / Н.М. Бережная // Онкология. – 2009. – Т.11. – №1. – С.6-17.
3. Георгиев Г.П. Как нормальная клетка превращается в раковую? / Г.П. Георгиев // Соросовский образовательный журнал. – 1999. – №4. – С.17-22.
4. Кадагидзе З.Г. Цитокины / З.Г. Кадагидзе // Практическая онкология. – 2003. Т.4. – №3. – С. 131-139.
5. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.
6. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Издательство Фомиат», 2008. – 552 с.
7. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста / Б.П. Копнин // Материалы X

Российского онкологического конгресса. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. – С. 99-102.

8. Литенштейн А.В. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы / А.В. Литенштейн, В.С. Шапот // Патологическая физиология. – 1998. – №3. – С.25-44.

9. Маршутина Н.В., Сергеева Н.С., 2002.

10. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет / Г.М. Телетаева // Практическая онкология. – 2007. – Т.8. – №4. – С. 211-218.

#### References

1. Aleksandrov V.B. Rak prjamoj kishki. - M., 2006
2. Berezhnaja, N.M. Rol' kletok sistema immuniteta v mikrookruzenii opuholi. I. Kletki i citokiny – uchastniki vospaleniya / N.M. Berezhnaja // Onkologija. – 2009. – Т.11 – №1. – С.6-17
3. Georgiev, G.P. Kak normal'naja kletka prevrashhaetsja v rakovye? / G.P. Georgiev // Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal. – 1999. – №4. – С.17-22
4. Kadagidze, Z.G. Citokiny / Z.G. Kadagidze // Prakticheskaja onkologija. – 2003. Т.4. – №3. – С. 131-139.
5. Kancerogenez: patofiziologicheskie i klinicheskie aspekty / Pod obshhej red. V.M. Popkova, N.P. Chesnokovoj, V.Ju. Barsukova.- Saratov: Izd-vo: SGMU, 2011, 600 s
6. Ketlinskij, S.A. Citokiny / S.A. Ketlinskij, A.S. Simbircev – Spb.: ООО «Iz-datel'stvo Fomiat», 2008. – 552 s.
7. Kopnin, B.P. Sovremennye predstavlenija o mehanizmah zlokachestvennogo rosta / B.P. Kopnin // Materialy X Rossijskogo onkologicheskogo kongressa. – М.: Izda-tel'skaja gruppa RONC im. N.N. Blohina RAMN, 2006-S. 99-102
8. Litenshtejn, A.V. Opuholevyj rost: tkani, kletki, molekuly / A.V.Lihtenshtejn, V.S.Shapot // Patologicheskaja fiziologija. – 1998. – №3. – С.25-44.
9. Marshutina N.V., Sergeevai N. S., 2002
10. Teletaeva, G.M. Citokiny i protivopuholevyj immunitet / G.M. Teletaeva // Prakticheskaja onkologija. – 2007. – Т.8. – №4. – С. 211-218

#### Рецензенты:

Моррисон В.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольца ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;

Попова Т.Н., д.м.н., профессор кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.

УДК 613.98

## ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ

<sup>1,2</sup>Шамараева И.В., <sup>2,3</sup>Пономарева И.П., <sup>2,3</sup>Прощаев К.И.

<sup>1</sup>ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный  
исследовательский университет», Белгород;

<sup>2</sup>АНО «НИМЦ «Геронтология», Москва, e-mail: [nimcgerontologija@mail.ru](mailto:nimcgerontologija@mail.ru);

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА России», Москва,  
e-mail: [nimc\\_gerontolog@mail.ru](mailto:nimc_gerontolog@mail.ru).

Статья посвящена варикозной болезни нижних конечностей, приводящей к различным проявлениям хронической венозной недостаточности, которая влияет на качество жизни пациентов, часто является причиной формирования трофических язв с необратимым поражением дистальных отделов нижних конечностей, что в конечном итоге приводит к гипомобильности пациентов, зависимости от посторонних. Большие траты на лечение, а именно лечение трофических язв, подтверждает, что проблема лечения варикозной болезни актуальна сегодня в медицинской практике. Для определения роли нейроиммуноэндокринной системы в развитии хронической венозной недостаточности и эффективности проводимой комплексной терапии у больных и практически здоровых людей из контрольной группы производили забор крови пункционным методом из локтевой вены, затем исследовали динамику изменения концентрации провоспалительного цитокина.

**Ключевые слова:** гериатрия, варикозная болезнь, пожилые люди, старость.

## VARICOSE VEINS OF LOWER EXTREMITY DISEASE IN THE ELDERLY: CHARACTERISTICS OF CURRENT AND POTENTIAL MEDICAL CORRECTION

<sup>1,2</sup>Shamaraeva I.V., <sup>2,3</sup>Ponomareva I.P., <sup>2,3</sup>Proshchaev K.I.

<sup>1</sup>Belgorod State national research University, Belgorod;

<sup>2</sup>«Gerontology» Research Medical Center, Moscow, e-mail: [nimcgerontologija@mail.ru](mailto:nimcgerontologija@mail.ru);

<sup>3</sup>Postgraduating Medical Institute of Federal Medico-Biological Agency,  
Moscow, e-mail: [nimc\\_gerontolog@mail.ru](mailto:nimc_gerontolog@mail.ru).

Article is devoted to the lower limbs varicosity, leading to various manifestations of chronic venous insufficiency, which affects the quality of life of patients, is often the cause of venous ulcers with irreversible lesion distal lower extremities, which ultimately leads to low mobility patients, depending on outsiders. Big spending on treatment, namely, treatment of trophic ulcers confirms that the problem of the treatment of varicosity relevant today in medical practice. To determine the role of the neuroimmunological system in the development of chronic venous insufficiency and the effectiveness of combination therapy in patients and healthy people in the control group had blood from the ulnar veins puncture technique, then examined the dynamics of changes in the concentration of proinflammatory cytokine.

**Keywords:** geriatrics, varicose disease, older people, old age.

Варикозным расширением вен называется заболевание с прогрессирующим течением, вызывающим необратимые изменения в поверхностных, коммуникационных и глубоких венах, а также в коже, подкожной основе, мышцах, костной и нервной тканях. Варикозное расширение вен – заболевание, характеризующееся неравномерным увеличением просвета и длины вен, их извитостью, образованием узлов в участках истончения венозной стенки [1,2,3,6].

Варикозная болезнь, приводящая к различным проявлениям хронической венозной недостаточности (ХВН), влияет на качество жизни пациентов, часто является причиной формирования трофических язв с необратимым поражением дистальных от-

делов нижних конечностей, что в конечном итоге приводит к гипомобильности пациентов, их десоциализации. Большие траты на лечение тяжелых форм ХВН, а именно лечение трофических язв, подтверждает, что проблема лечения варикозной болезни актуальна сегодня в медицинской практике. По данным разных источников, в развитых странах затраты на лечение венозных трофических язв составляют 1-3 % общего бюджета здравоохранения. Особенно это важно в гериатрической практике, т.к. больные старшей возрастной группы имеют множественную патологию, приводящую к тяжелым медико-социальным последствиям, что только усугубляет ситуацию. Трофические язвы нижних конечностей встречаются в

4-5 % у больных 80-летнего возраста. Чаще всего пациенты такого возраста обращаются за помощью не из-за варикозно расширенных вен, их беспокоят трофические нарушения (экзема, дерматит), трофические язвы, что в свою очередь приводит к тяжелым медицинским проблемам, зависимости пациентов от посторонних, нарушает социальную адаптацию лиц пожилого и старческого возраста.

У пациентов данной возрастной группы очень часто присутствует сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца – 46 %, артериальная гипертензия – 35 %, хроническая обструктивная болезнь легких II ст. – 53,8 %, что не позволяет применить весь арсенал хирургического вмешательства [1,2,3,6,8].

Поэтому актуальным в гериатрической практике представляется изучение перспектив современных методов консервативного лечения с целью профилактики тяжелых медицинских и медико-социальных последствий.

**Цель исследования:** изучить особенности клинического течения варикозной болезни у лиц старшей возрастной группы на примере динамики изменения цитокина TNF- $\alpha$  и возможности коррекции нарушений препаратом мофф диосмин + гесперидин.

#### Материалы и методы исследования

В исследование было включено 190 человек пожилого возраста. Все люди, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1. Практически здоровые люди (n=64):

1.1. практически здоровые люди среднего возраста (n=31, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст 45,2 $\pm$ 2,3 года, мужчин – 15 чел., женщин – 16 чел.);

1.2. практически здоровые люди пожилого возраста (n=33, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст 64,7 $\pm$ 2,2 года, мужчин – 15 чел., женщин – 18 чел.).

2. Пациенты, страдающие ХВН (n=62):

2.1. пациенты среднего возраста, страдающие ХВН: (n=30, возраст от 40 до 49 лет, средний возраст 44,8 $\pm$ 2,8 года, мужчин – 13 чел., женщин – 17 чел.);

2.2. пациенты пожилого возраста, страдающие ХВН (n=32, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст 64,4 $\pm$ 2,4 года, мужчин – 15 чел., женщин – 17 чел.).

Все пациенты в этой группе страдали ХВН класса С2 – С3 (классификация СЕАР, 1994).

3. Пациенты, страдающие ХВН и сахарным диабетом (СД) 2 типа (n=64):

3.1. пациенты среднего возраста, страдающие ХВН и СД 2 типа (n=32) (возраст от 40 до 49 лет, средний возраст 45,2 $\pm$ 2,1 года, мужчин – 15 чел., женщин – 17 чел.);

3.2. пациенты среднего возраста, страдающие ХВН и СД 2 типа (n=32, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст 65,2 $\pm$ 2,2 года, мужчин – 14 чел., женщин – 18 чел.).

Для определения роли нейроиммуноэндокринной системы в развитии хронической венозной недостаточности (ХВН) и эффективности проводимой

комплексной терапии у больных ХВН и практически здоровых людей из контрольной группы в утреннее время натошак производили забор крови пункционным методом из локтевой вены с помощью широкой иглы в пластиковые пробирки, из которой готовили сыворотку. Полученный субстрат помещали в пробирки типа Eppendorf и хранили при температуре -20 $^{\circ}$ C до момента проведения анализа.

Уровень цитокина TNF- $\alpha$  как маркера иммунного воспаления определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск на планшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan Go.

#### Результаты исследования

Увеличение уровня цитокинов в сыворотке крови является одним из наиболее ярких признаков развивающегося иммунного воспаления. Нами установлено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови существенно зависит от наличия хронической венозной недостаточности (ХВН) и сопутствующего сахарного диабета (СД2). Увеличение степени полиморбидности за счет СД 2 типа достоверно (p<0,05) приводит к увеличению содержания этого цитокина в сыворотке крови, причем у людей пожилого возраста эти изменения достоверно (p<0,05) более выражены по сравнению с людьми среднего возраста. Так, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил 109,0 $\pm$ 4,5 пг/мл против 105,6 $\pm$ 4,4 пг/мл у людей среднего возраста (p>0,05), при сочетании ХВН СД 2 типа – соответственно 154,0 $\pm$ 5,9 пг/мл и 135,0 $\pm$ 5,5 пг/мл (p<0,05) соответственно.

Исследования последних лет фокусируются на роли цитокинов как медиаторов воспаления эндотелия кровеносных сосудов. Одним из важнейших цитокинов этого плана является именно TNF- $\alpha$ . Наиболее вероятным механизмом развития воспаления в стенке сосудов является стимуляция моноцитов в ходе воспалительного процесса, под влиянием которого они секретируют TNF- $\alpha$ , повышенное количество последнего активирует каскад иммунных воспалительных реакций [7,8,9].

Учитывая полиморбидность в пожилом и старческом возрасте и связанную с ней полипрагмазию, по-прежнему актуальным является поиск плеiotропных эффектов лекарственных средств, снижающих экспрессию TNF- $\alpha$  и в то же время являющихся экономичными и низкотоксичными. Поэтому нами изучено влияние на уровень TNF- $\alpha$  стандартной терапии ХВН в виде применения мофф диосмин + гесперидин (в виде коммерческого препарата «Детралекс») в дозировке 1000 мг\сутки (1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 500 мг микро-

низированной очищенной флавоноидной фракции, включающей 450 мг диосмина (90 %) и 50 мг флавоноидов в виде гесперидина (10 %) по схеме, предложенной производителем. Все больные принимали препарат в течение 30 суток.

Практические здоровые люди пожилого и среднего возраста принимали этот же препарат по описанной выше схеме в качестве профилактического венотонизирующего

средства, основываясь на установленном факте повышенного уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови как факторе риска развития ХВН.

Установлено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при фармакотерапии ХВН в течение 30 суток мофф диосмин + гесперидин существенно понижается. Результаты исследования содержания TNF- $\alpha$  в сыворотке крови представлены в таблице.

Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и степени полиморбидности через 30 суток фармакотерапии мофф диосмин + гесперидин

Исследуемый показатель	Возраст	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови		
		здоровые	ХВН	ХВН + СД
TNF- $\alpha$ , пг/мл	Средний	45,2 $\pm$ 2,5	75,0 $\pm$ 3,6	88,0 $\pm$ 3,9
	Пожилой	59,0 $\pm$ 3,0*	92,1 $\pm$ 4,0*	130,5 $\pm$ 5,5*

Примечание:  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми людьми и соответствующими значениями по стадиям ХВН до начала фармакотерапии; \* $p < 0,05$  по сравнению с людьми среднего возраста

Как видно из данных таблицы, уровень TNF- $\alpha$  после фармакотерапии в течение 30 суток мофф диосмин + гесперидин достоверно отличается от такового у практически здоровых людей и наиболее высок при сочетании ХВН и СД 2 типа ( $p < 0,05$ ). Увеличение полиморбидности достоверно ( $p < 0,05$ ) приводит к увеличению содержания этого цитокина в сыворотке крови. Так, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ХВН, составил 92,1 $\pm$ 4,0 пг/мл, страдающих ХВН + СД 2 типа, составил 130,5 $\pm$ 5,5 пг/мл против 59,0 $\pm$ 3,0 пг/мл у здоровых людей ( $p < 0,05$ ), у людей среднего возраста – 75,0 $\pm$ 3,6 пг/мл, 88,0 $\pm$ 3,9 пг/мл и 45,2 $\pm$ 2,5 пг/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Фармакотерапия в течение 30 суток мофф диосмин + гесперидин привела к достоверному снижению концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови практически здоровых людей ( $p < 0,05$ ). Причем уровень снижения у людей среднего возраста более значителен, по сравнению с людьми пожилого возраста: у людей среднего возраста – 45,2 $\pm$ 2,5 пг/мл через 30 дней терапии против 69,1 $\pm$ 3,1 пг/мл до начала терапии; у людей пожилого возраста – 59,0 $\pm$ 3,0 пг/мл и 69,5 $\pm$ 3,4 пг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Можно предположить, что более выраженное влияние терапии мофф диосмин + гесперидин на концентрацию TNF- $\alpha$  в плазме крови у практически здоровых людей среднего возраста по сравнению с людьми

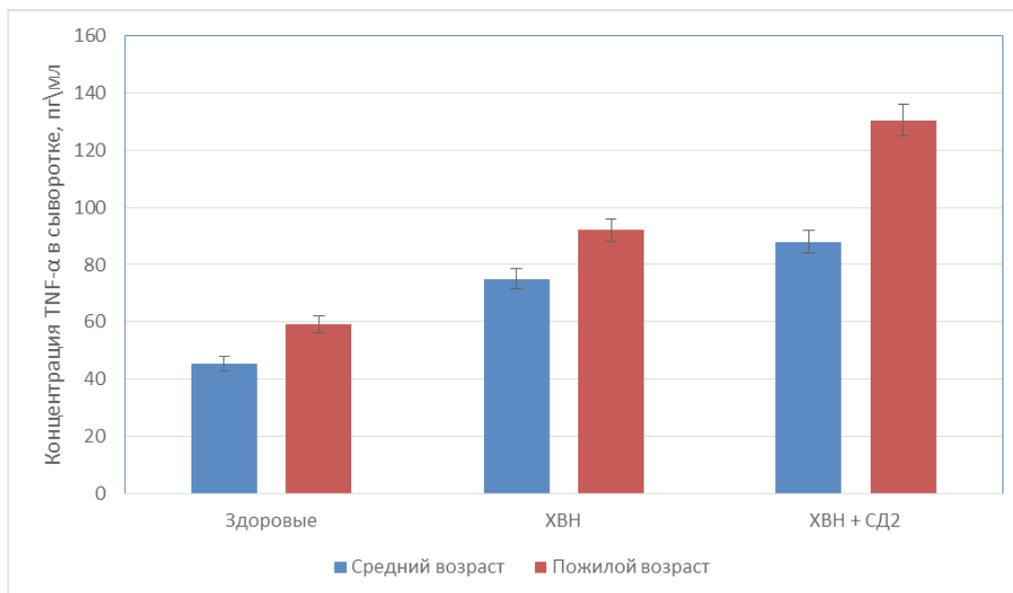
пожилого возраста связано, по-видимому, с более высоким уровнем активности ферментативных и репликативных систем организма в среднем возрасте, более активно реагирующих на фармакотерапевтическое воздействие. С практической точки зрения для достижения подобного результата у здоровых людей пожилого возраста необходимо увеличить продолжительность курса фармакотерапии либо использовать повышенные ударные дозы препарата в соответствии с рекомендациями производителя.

В случае ХВН различия между начальным уровнем TNF- $\alpha$  и уровнем через 30 суток фармакотерапии также достоверны ( $p < 0,05$ ) и составляют для людей пожилого возраста 109,0 $\pm$ 4,5 пг/мл и 92,1 $\pm$ 4,0 пг/мл соответственно и для людей среднего возраста – 105,6 $\pm$ 4,4 пг/мл и 75,0 $\pm$ 3,6 пг/мл соответственно. Причем вновь изменения в концентрации TNF- $\alpha$  до и после лечения более выражены у людей среднего возраста, у которых уровень этого цитокина после фармакотерапии практически приближается к уровню, характерному для здоровых людей. Этот факт также, видимо, свидетельствует в пользу большей лабильности иммуноферментативных систем организма в среднем возрасте по сравнению с пожилым возрастом.

При присоединении к ХВН СД 2 типа также обнаружено существенное достоверное снижение уровня TNF- $\alpha$  через 30 суток фармакотерапии мофф диосмин + геспери-

дин ( $p < 0,05$ ). Так у людей пожилого возраста он составляет до начала терапии  $154,0 \pm 5,9$  пг/мл и через 30 суток терапии  $130,5 \pm 5,5$  пг/

мл, а для людей среднего возраста –  $135,0 \pm 5,5$  пг/мл и  $88,0 \pm 3,9$  пг/мл соответственно (рисунок).



*Зависимость уровня TNF-α в сыворотке крови больных хронической венозной недостаточностью от возраста и сопутствующего сахарного диабета 2 типа через 30 суток фармакотерапии мофф диосмин + гесперидин*

### Закключение

Таким образом, можно сказать, что концентрация TNF-α в сыворотке крови как одного из ключевых агентов иммунного воспаления при ХВН может служить дополнительным индикатором хронического воспалительного процесса. В случае нарастания полиморбидности, присоединения к ХВН сахарного диабета второго типа интегральные показатели концентрации TNF-α в сыворотке крови более полно характеризуют уровень комплексной провоспалительной реакции организма человека за счет суммарного вклада в экспрессию цитокина как моноцитов, так и клеток эндотелия сосудистой стенки.

### Список литературы

1. Амбулаторная ангиология / под ред. А.И. Кириенко, В.М. Кошкина, В.Ю. Богачева. – М.: Литгерра, 2009. – 328 с.; ил.
2. Беленцов С.М. Профилактика венозных тромбозных осложнений у пациентов, оперированных по поводу варикозной болезни нижних конечностей / С.М. Беленцов, М.В. Эктова, А.Н. Попов // Флебология. – 2006. – № 27. – С. 11-14.
3. Богачев В.Ю. Рецидивы варикозной болезни вен нижних конечностей. Современное состояние проблемы / В.Ю. Богачев // Флебология. Актуальные вопросы. – 2006. – № 1. – С. 1-8.

4. Богачев В.Ю. Начальные формы хронической венозной недостаточности: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика / В.Ю. Богачев // Флебология. – 2004. – № 21. – С. 10-16.
5. Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей: современный взгляд на патогенез, лечение и профилактику / В. Ю. Богачев // Флебология. – 2008. – № 34. – С. 2-10.
6. Варданян А.В. Послеоперационные венозные тромбозные осложнения – реальная опасность и современные методы профилактики / А.В. Варданян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14. – № 1. – С. 67-72.
7. Варданян А.В. Профилактика послеоперационных венозных тромбозных осложнений: фармакоэкономический анализ / А.В. Варданян, Р.Б. Мумладзе, Д.Ю. Белосов, Е.В. Ройтман // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – Т. 12. – № 4. – С. 85-92.
8. Золотухин И.А. Клиническая диагностика варикозной болезни. Обзор литературы / И.А. Золотухин, В.Ю. Богачев, Н.В. Чищина, А.В. Сизарев // Флебология. – 2006. – № 29. – С. 10-16.
9. Кириенко А.И. Современные принципы лечения хронических заболеваний вен нижних конечностей / А.И. Кириенко, Р.А. Григорян, И.А. Золотухин // 80 лекций по хирургии. – М., 2008. – С. 3-11.

### References

1. Outpatient vascular surgery/A. I. Kiriienko, Koshkin, V.Y. Bogacheva.-M.: Litgera, 2009.-328 p.
2. Belencov S.M. Prevention of venous thromboembolic complications in patients operated on for the lower limbs varicosity/S.M. Belencov, M. Ektova, A.N. Popov// Flebolimfologia-2006.- № 27.- P.11-14.

3. Bogachev B.Y. Recurrent varicose veins of the lower limbs. State-of-the-art issue/B.Y. Bogachev//Flebolimfologi. – Topical questions.-2006. – № 1. -P. 1-8.
4. Bogachev B.Y. Initial forms of chronic venous insufficiency of the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention/ B.Y. Bogachev //Flebolimfologia.-2004.- № 21.- p.10-16.
5. Bogachev B.Y. Chronic Venous diseases of lower extremities: a modern view on the pathogenesis, treatment and prevention/ B.Y. Bogachev // Flebolimfologiâ. – 2008. – № 34. – p. 2-10.
6. Vardanyan A.V. Postoperative venous thromboembolic complications-the real danger and modern methods of prevention/A.V. Vardanyan//Angiology and vascular surgery.-2008.-vol. 14.- №1. – p. 67-72.
7. Vardanyan A.V. Prevention of postoperative venous thromboembolic complications: analysis of pharmaco-economic / A.V. Vardanyan, R.B. Mumladze, D.Y. Belousov, E.V. Roitman // Angiology and vascular surgery. – 2006. – vol. 12. – № 4. – p. 85-92.
8. Zolotukhin I.A. Clinical diagnosis of varicose veins. Literature review / I.A. Zolotukhin, B.Y. Bogachev, N.V. Chishina, A.V. Sizarev // Flebolimfologia.-2006.-№ 29.- P.10-16.
9. Kiriienko A.I. Modern principles of treatment of chronic diseases of lower limb veins/A.I. Kiriienko, R.A. Grigoryan, I.A. Zolotukhin//80 lectures on surgery.-M., 2008.-p. 3-11.

---

**Рецензенты:**

Гурко Г.И., д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела клинической геронтологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, г. Санкт-Петербург;

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора АНО «НИМЦ «Геронтология», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.

УДК 612.65:7+618.215:599.323.45

## ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ МЫШЕЧНЫХ ТКАНЕЙ СТЕНКИ ВЛАГАЛИЩА КРЫС

<sup>1</sup>Шурыгина О.В., <sup>1</sup>Ямщиков Н.В., <sup>2</sup>Абрамов В.Н., <sup>2</sup>Балашов В.П.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»,

e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

Проведено гистологическое исследование эмбрионального гистогенеза мышечных тканей стенки влагалища крыс. С помощью световой и электронной микроскопии установлены этапы формирования органа, источники развития гладкой и поперечно-полосатой мышечных тканей. Мезенхима является источником развития для лейомиоцитов. Миобласты исчерченной мышечной ткани выселяются, скорее всего, из общих зачатков с мышцами промежности и имеют миотомное происхождение. Для эмбрионального гистогенеза характерны основные базисные процессы: пролиферация, специфическая дифференцировка, интеграция, апоптоз. Для процесса специфической дифференцировки обоих видов тканей характерна гетерохронность, которая проявляется присутствием малодифференцированных, дифференцирующихся и дифференцированных миоцитов для гладкой мышечной ткани. Для исчерченной ткани также характерна гетерохронность: наряду с уже образованными молодыми мышечными волокнами, присутствуют миотубы, также идет активное слияние миобластов. Вместе с тем сохраняется последовательность этапов процесса специфической дифференцировки исчерченной мышечной ткани: премиобласты, миобласты, мышечные трубочки и мио-симпласты.

**Ключевые слова:** мышечные ткани, влагалище, крыса, эмбриональное развитие.

## THE EMBRYONIC DEVELOPMENT OF MUSCULAR TISSUES OF THE WALL MAMMALS VAGINA

<sup>1</sup>Shurygina O.V., <sup>1</sup>Yamshikov N.V., <sup>2</sup>Abramov V.N., <sup>2</sup>Balashov V.P.

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara;

<sup>2</sup>Ogarev Mordovia State University, e-mail: oks-shurygina@yandex.ru

We carried out the histological research of the embryonic hystogenesis of the muscular tissues of wall vagina rats. The help of light and electronic mycroscopies we defined the stages of forming the organ, the origins of the development of smooth and striated tissues with. The mesenchyme is the source of the origin of smooth muscular tissue. The myoblasts of the striated tissue come from general origins with the muscles of the perineum and have a myotomus development. The embryonic hystogenesis has the main fundamental processes: proliferation, special differentiation, integration and apoptosis. The heterochronity is characteristic of the specific development for both types of tissues. It shows the little differentiated, differentiating and differentiated myocytes for the smooth muscular tissue. The heterochronity is specific for the striated muscular tissue. The young muscle fibers exist with myotubes and myoblasts. And together with this the sequence of the specific differentiation of the striated muscular tissue (premyoblasts, myoblasts, myotubes and muscular fibers) is saved.

**Keywords:** muscular tissues, vagina, rat, embryonic development.

Наибольшим воздействиям и изменениям организм подвержен на ранних стадиях эмбриогенеза. Отсюда понятен огромный интерес, который проявляется к эмбриологическим исследованиям. Происхождение различных форм пороков органов репродуктивной системы зависит от того, на каком этапе эмбриогенеза оказал действие тератогенный фактор или реализовалась наследственная патология [2,5,6,10]. В связи с этим необходимо глубоко понимать не только ход самого процесса эмбрионального развития тканей и органов, но и роль базисных закономерностей гистогенеза и их органоспецифические особенности [3,7,9]. Анализ данных литературы показывает, что вопросы гистогенеза тканей влагалища, образующих стенку органа, а особенно мышечных, изучены недостаточно [1,4, 8]. Полученные

данные нуждаются в дальнейшем накоплении фактического материала.

**Цель работы** – изучить ход эмбрионального гистогенеза мышечных тканей влагалища.

### Материалы и методы исследования

В работе использован материал от плодов крыс женского пола с 14,5 по 21-е сутки пренатального развития в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для проведения светового исследования использовали фиксацию материала в 10 % нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH-7,4), заливку в парафин. Для электронной микроскопии использовали префиксацию в 2,5 % глутаральдегиде на 0,2 М какодилатном буфере (pH 7,4), фиксацию в 1 % OsO4 и заливали в аралдит. Для обеспечения прицельного электронно-микроскопического анализа получали серийные полутонкие срезы толщиной 1-2 мкм, которые окрашивали 1 % раствором метиленового синего. Прицельные ультратонкие срезы толщиной

200-500 нм просматривали в электронном микроскопе Hitachi-HU-12.

### Результаты исследования и их обсуждение

Во время органной дифференцировки (14,5-15,5 сутки развития) у плодов крыс, матка и влагалище приобретают характерные черты для каждого органа. Многослойный плоский эпителий является уникальным для влагалища, происходящего из Мюллерова протока, нечувствительного к действию АМГ. Эпителий спонтанно подвергается трансформации из напоминающего маточный, цилиндрического, в многослойный плоский. У крыс период чувствительности к АМГ («окно» чувствительности) приходится на 14-15 сутки внутриутробного развития. В развивающихся органах репродуктивной системы, как и во многих других (кишечник, мочевой пузырь и др.), мезенхимальные клетки в тесной близости к эпителию дифференцируются в фибробласты, чтобы образовать слизистую оболочку, тогда как наиболее отдаленные дифференцируются в гладкие миоциты, формируя мышечную оболочку.

В области формирования мышечной оболочки влагалища клетки располагаются как одиночно, так и небольшими скоплениями. Соседние клетки часто образуют протяженные простые контакты, интердигитации, а иногда и щелевидные контакты. Большая часть клеток имеет форму близкую к округлой, некоторые несколько вытянуты. Они несколько отличаются по ядерно-цитоплазматическому соотношению, но большинство характеризуется его высоким соотношением. В таких клетках ядра чаще округлые, с небольшими инвагинациями оболочки и высоким содержанием эухроматина. Ядрышки наблюдаются не часто и обычно не крупные. В цитоплазме встречаются немногочисленные митохондрии, единичные короткие канальца гранулярной ЭПС, много свободных рибосом и гранул гликогена. Иногда наблюдаются единичные диктиосомы комплекса Гольджи. По своей ультраструктурной организации они соответствуют премиобластам (рис. 1).

О запуске процессов морфологической дифференцировки свидетельствует более быстрое накопление органелл общего значения. Кроме большого количества свободных рибосом, в этих клетках становится больше канальцев гранулярной ЭПС, появляются диктиосомы комплекса Гольджи. Крупные рыхлые ядрышки также подтверждают интенсификацию синтетических процессов. Морфология подавляющего большинства клеток не позволяет достоверно судить об их тканеспецифичности.

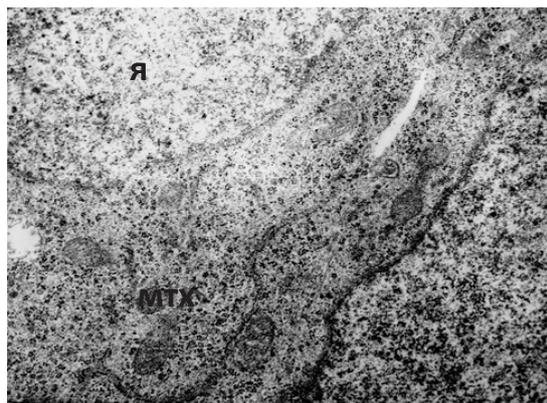


Рис. 1. Ультраструктурная организация премиобластов, 15-е сутки эмбрионального развития. Я – ядро, мх – митохондрии. Ув. 12000.

Однако их компактизация с установлением простых контактов и десмосом позволяет рассматривать эти клетки как предшественники мышечных элементов. На 16-е сутки эмбрионального развития крыс при электронно-микроскопическом исследовании удастся обнаружить появление миофиламентов. Это дает возможность идентифицировать часть клеток как миобласты. Они характеризуются снижением ядерно-цитоплазменного соотношения за счет увеличения объема цитоплазмы. Миофиламенты расположены небольшими скоплениями, обычно ближе к периферии клетки, вдоль ее длинной оси, между ними располагается большое количество рибосом и полисом. Таким образом, проявления дивергентной дифференцировки мезенхимных клеток дистальных отделов парамезонефральных протоков в элементы гладкой мышечной ткани отмечаются на 15-16 сутки, становясь очевидными на 17 сутки эмбрионального развития.

На 17-е сутки эмбрионального развития влагалище представляет собой трубку, растущую к преддверию (рис. 2).

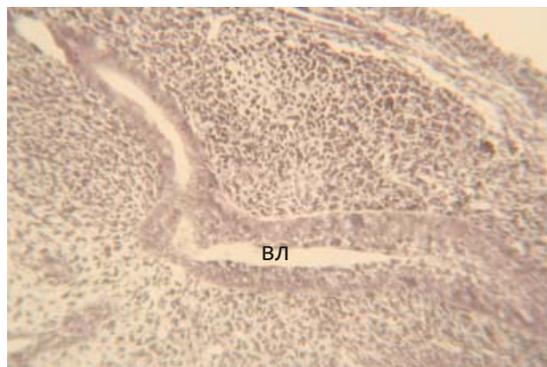


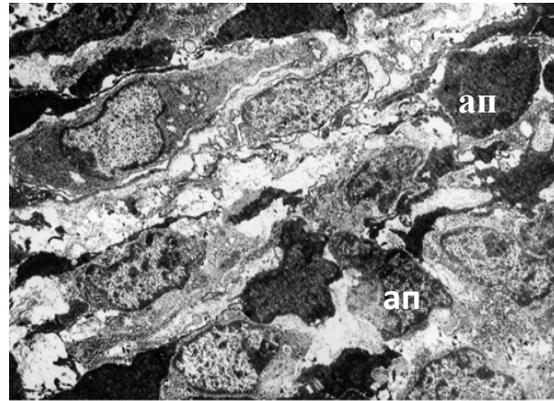
Рис. 2. Фрагмент стенки влагалища, 17 сутки эмбрионального развития крысы. Окраска по Ван-Гизон. Об. 20, ок. 10.

В просвете органа имеются слущенные клетки, многослойный плоский эпителий имеет признаки вертикальной анизоморфии. В подлежащей ткани мезенхима активно дифференцируется в соединительнотканые и мышечные элементы.

К концу 17 суток миобласты вытягиваются, в них наблюдается накопление органелл общего значения, концентрирующихся ближе к полюсам ядра. Начинается формирование кластеров из двух-трех клеток с образованием протяженных простых контактов и десмосом между ними. На 18-е сутки пренатального развития происходит дальнейший рост органа. В области развивающейся мышечной оболочки клетки компактизируются, можно достаточно четко определить ее границы. Миобласты приобретают вытянутую форму и начинают объединяться в группы. Соседние клетки в компартменте формируют, наряду с простыми контактами, нексусы и десмосомы. В популяции лейомиоцитарного ряда усиливается гетероморфность и гетерохронность морфологической дифференцировки. Это подтверждается обнаружением клеток на разном этапе процесса специфической дифференцировки в первую очередь, а также разной синтетической активностью клеток. Так, ядра миобластов отличаются разным количеством гетерохроматина и размером ядрышек. Хотя в среднем можно говорить о высокой синтетической активности клеток этой популяции. Как следствие разной интенсивности синтетических процессов клетки содержат и разное количество миофиламентов. Их уровень развития соответствует малодифференцированным лейомиоцитам. Большая плотность расположения филаментов создает высокую электронную плотность цитоплазмы и такие клетки выглядят более темными. При этом, накопив больше сократительных структур, они содержат несколько меньше органелл общего значения, в первую очередь ЭПС и комплекса Гольджи.

Ближе к периоду рождения, с увеличением возраста плодов, по мере увеличения количества миофиламентов в клетках, они располагаются в цитоплазме все более равномерно. В участках начала их синтеза, они располагаются в виде небольших пучков, обычно на периферии клетки. С увеличением количества сократительных структур, они занимают не только периферическую часть клетки, но и области цитоплазмы, расположенные ближе к ядру. Лейомиоциты с подобной ультраструктурной организацией можно отнести к дифференцирующимся клеткам.

Формирование мышечной оболочки к 19-м суткам эмбрионального развития, наряду с дифференцировкой клеток, сопровождается и элиминацией части клеток. Среди нормально развивающихся клеток сравнительно часто отмечаются клетки в состоянии апоптоза (рис.3).



*Рис. 3. Ультраструктурная организация мышечной оболочки с большим количеством апоптотических клеток (ap), 19-е сутки эмбрионального развития. Ув. 3600.*

Вероятно, это объясняется конкуренцией среди миобластов за факторы, влияющие на их рост и дифференцировку. По нашему мнению, источником подобных факторов на этом этапе гистогенеза могут являться нервные элементы.

К концу эмбриогенеза становится возможным наблюдать образование симпластических структур поперечно-полосатого компонента мышечной оболочки. Дистальнее от эпителия, ближе к наружи, в нижней трети влагалища, определяются скопления клеток, напоминающих своим строением премиобласты. Они имеют ядро округлой или овальной формы, дисперсно расположенный хроматин. Цитоплазма слабо развита, содержит единичные неразвитые митохондрии, небольшое количество рибосом, полисом, небольшие цистерны ЭПС, комплекс Гольджи. Дифференцируясь, эти клетки становятся миобластами. Их размеры увеличиваются, развивается цитоплазма и органеллы общего значения. Так же, как и дифференцировка гладкомышечных элементов, дифференцировка мышечных волокон характеризуется гетерохронностью. Слияние клеток, образование мышечных трубочек происходит, по-видимому, за счет постепенного разрушения небольших участков плазмолеммы и объединения цитоплазмы. Вероятно, есть и другой механизм слияния миобластов. Некоторые клетки сближаются, не образуя контактов, и между

ними остается щелевидное пространство. Клетки в нескольких участках сразу образуют небольшие выпячивания, комплементарные подобным же инвагинациям плазмолеммы соседней клетки. В этих участках и начинается слияние мембран клеток. Практически сразу после этого начинается активный миофибриллогенез. «Пионерские» миофибриллы первоначально располагаются в перинуклеарной области или в глубине цитоплазмы (рис. 4). Дальнейшее накопление миофиламентов приводит к удлинению и утолщению миофибрилл. В них появляются плохо выраженные Z-полоски.

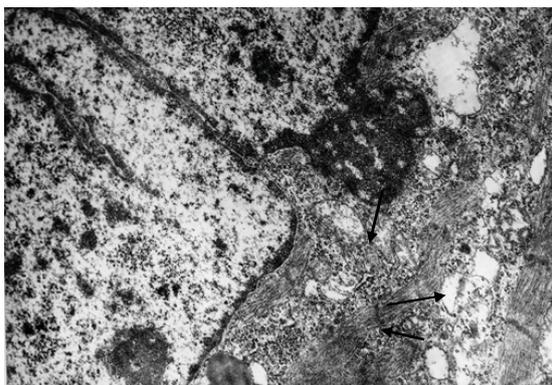


Рис. 4. Ультраструктурная организация первых миосимпласмов мышечной оболочки влагалища, 20-е сутки эмбрионального развития. ↑ – миофибриллы. Ув. 10000.

На 21 сутки пренатального гистогенеза темп специфической дифференцировки нарастает и в стенке влагалища можно обнаружить элементы разной степени дифференцировки гладкой и поперечно-полосатой мышечной тканей. Обнаруживается послойная ориентация гладкомышечных клеток.

Таким образом, тканевая состав мышечного компонента стенки влагалища имеет различные (гетерогенные) эмбриональные источники развития. Обнаружение клеток мезенхимной природы в области закладки мышечной оболочки влагалища показывает их неоднородность: можно различить «темные» и «светлые» мезенхимные клетки, окружающие эпителий. По характеру удаленности от эпителия, выстилающего влагалище, можно предположить, что «темные» мезенхимные клетки можно рассматривать как премиобласты, исходя из их последующей клеточной дифференцировки. «Светлые» мезенхимные клетки, локализуясь субэпителиально, дифференцируются, в дальнейшем, в фибробласты. Для них характерно отсутствие каких-либо контактных взаимодействий и высокий внутри-

клеточный объем цистерн ЭПС. В ходе дифференцировки лейомиоцитов происходит не только усложнение ультраструктурной организации и формирование различных фенотипов лейомиоцитов, но и усложнение уровня межклеточных контактов.

Источником развития исчерченной мышечной ткани служат миобласты, которые скорее всего мигрировали из зачатков мышц промежужности. Гетерохронность развития мышечных элементов в процессе специфической дифференцировки наиболее отчетливо проявляется в период слияния миобластов (даже при еще не полном объединении), когда некоторые клетки уже содержат толстые длинные миофибриллы, а часть миобластов лишена сократительных структур. В процессе специфической дифференцировки для исчерченной мышечной ткани влагалища характерна последовательная смена стадий развития: премиобласты, миобласты, мышечные трубочки и миосимпласмы. На миотомное происхождение данного вида ткани указывает также наличие миосателлитных клеток в мышечных волокнах.

#### Список литературы

1. Зашихин А., Селин Я. Гладкая мышечная ткань. – Архангельск: Умео, 2001. – 172 с.
2. Мирошников В.В. Промежность человека: анатомо-эмбриологические и клинические аспекты. – Астрахань, 2001. – 236 с.
3. Молдавская А.А., Федорова Н.Н. Развитие производных парамезонефральных каналов в раннем онтогенезе человека. – Астрахань, 2000. – 347 с.
4. Шубникова Е.А., Юрина Н.А., Гусев Н.Б., Балежина О.П., Большакова Г.Б. Мышечные ткани. – М.: Медицина, 2001.
5. Aci et al. / Embryological observations of the female genetic tract // Hum. Reprod, 1992. April; 7 (4): 437-45.
6. Arango N.A., Kobayachi A. et al. / A mesenchymal perspective of Mjllerian duct differentiation end regression in Amhr2-lacZ mice // Mol Reprod. Dev. 2008 Jul 75 (7): 1154-62.
7. Bok G., Drews U. / The role of the Wolffian ducts in the formation of the sinus vagina: an organ culture study // J. Embryol. Exp. Morphol. 1983 Feb; 73: 275-95.
8. Drews U., Sulak O., Schenck P.A. / Androgens and the development of the vagina // Biol. Reprod., 2002 Oct.; 67 (4): 1353-9.
9. Drews U. / Helper function of the Wolffian ducts and role androgens in the development of the vagina // Sex. Dev. 2007; 1 (2): 100-10.
10. Marshall F.F., Jeffs R.D., Sarafyan W.K. / Urogenital sinus abnormalities in the female patients // J. Urol. 1979 Oct; 122 (4): 568-572.

#### References

1. Zashikhin A., Selin Ya. Gladkaya myshechnaya tkan, Arkhangel'sk-Umeo, 2001. 172 s.
2. Miroshnikov V.V. Promezhnost cheloveka: anatomo-embriologicheskie i klinicheskie aspekty. Astrakhan, 2001. 236 s.
3. Moldavskaya A.A., Fedorova N.N. Razvitie proizvodnykh paramezoneftralnykh kanalov v rannem ontogeneze cheloveka. Astrakhan, 2000. 347 s.
4. Shubnikova Ye.A., Yurina N.A., Gusev N.B., Balezina O.P., Bolshakova G.B. Myshechnye tkani. Moskva, «Meditsina», 2001.

5. Aci et al. / Embryological observations of the female genetic tract // Hum. Reprod, 1992. April; 7 (4): 437-45.

6. Arango N.A., Kobayachi A. et al. / A mesenchymal perspective of Mjllerian duct differentiation end regression in Amhr2-lacZ mice // Mol Reprod. Dev. 2008 Jul 75 (7) : 1154-62.

7. Bok G., Drews U. / The role of the Wolffian ducts in the formation of the sinus vagina: an organ culture study//J. Embryol. Exp. Morphol. 1983 Feb; 73: 275-95.

8. Drews U., Sulak O., Schenck P.A. / Androgens and the development of the vagina // Biol. Reprod., 2002 Oct.; 67 94): 1353-9.

9. Drews U. / Helper function of the Wolffian ducts and role androgens in the development of the vagina // Sex. Dev. 2007; 1 (2): 100-10.

10. Marshall F.F., Jeffs R.D., Sarafyan W.K. / Urogenital sinus abnormalities in the female patients // J. Urol. 1979 Oct; 122 (4); 568-572.

**Рецензенты:**

Суворова Г.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой анатомии человека, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара;

Колсанов А.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии человека с курсом инновационных технологий ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 574.2:615.9:632.951.2:547.322

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ХЛОРФЕНОКСИГЕРБИЦИДОВ**<sup>1</sup>Ахметченко З.А., <sup>2</sup>Муфазалова Н.А., <sup>2</sup>Муфазалова Л.Ф.<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет», Уфа;<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,  
e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

В обзоре литературы представлены сведения об использовании хлорфеноксигербицидов в сельском хозяйстве в связи с их высокой эффективностью, широким спектром действия и невысокой стоимостью. Вместе с тем, гербициды этой группы являются весьма токсичными соединениями. Рассмотрены пути миграции хлорфеноксигербицидов в природе, а также пути поступления в организм человека и основные фармакокинетические характеристики соединений данной группы. Авторами проанализированы имеющиеся в литературе данные о воздействии хлорфеноксигербицидов (на примере гербицида аминной соли 2,4 – дихлорфеноксиуксусной кислоты) на организм человека и животных. Рассмотрено влияние гербицидов данной группы на состояние нервной, эндокринной систем, на костномозговое кроветворение. Показано наличие у хлорфеноксигербицидов эмбрио- и генотоксического действия, возможное канцерогенное воздействие, аллергенное и нефротоксическое действие. Проведен анализ имеющихся в литературе сведений и результатов собственных исследований о воздействии аминной соли 2,4 – дихлорфеноксиуксусной кислоты на состояние гепатобилиарной и иммунной систем, а также влияния гербицида на монооксигеназную систему печени.

**Ключевые слова:** хлорфеноксигербициды, аминная соль 2,4 – дихлорфеноксиуксусной кислоты, человек, влияние, нервная система, эндокринная система, иммунная система, печень, почки, генотоксичность.

**BIOLOGICAL EFFECTS OF CHLOROPHENOXYHERBICIDES**<sup>1</sup>Akhmetchenko Z.A., <sup>2</sup>Mufazalova N.A., <sup>2</sup>Mufazalova L.F.<sup>1</sup>Bashkirian State University, Ufa;<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru

The review presents data about the use of chlorophenoxyherbicides in agriculture due to their high efficiency, wide range of activity and low cost. However, herbicide this group are highly toxic compounds. Ways of migration of chlorophenoxyherbicides in nature, and the ways of exposure of human rights and basic pharmacokinetic characteristics of the compounds of this group were considered. The authors analyzed the literature data on the impact of chlorophenoxyherbicides (on the example of herbicide amine salt of 2,4 – dichlorophenoxyacetic acid) in the body of humans and animals. The influence of herbicides this group on the state of the nervous, endocrine systems, on bone marrow bleeding was examined. It was shown that chlorophenoxyherbicides had embryo – and genotoxic effects, the possible carcinogenic, allergenic and nephrotoxic effects. Analyzed the published data and the results of own research on the effects of the amine salt of 2,4 – dichlorophenoxyacetic acid on the state of hepatobiliary and immune systems, and the effects of the herbicide on the liver monoxygenase system.

**Keywords:** chlorophenoxyherbicides, amine salt of 2,4 – dichlorophenoxyacetic acid, human, effect, nervous system, endocrine system, immune system, liver, kidneys, genotoxicity.

Одной из глобальных экологических проблем современности является загрязнение окружающей среды стойкими органическими загрязнителями (СОЗ), к которым относятся и средства защиты растений – пестициды, применение которых, однако, неизбежно [6, 10, 18, 26, 27]. Ежегодно в мире производится более 2 млн тонн пестицидов [18].

К наиболее эффективным и широко применяемым гербицидам в Канаде, Австралии, США и России относятся хлорфеноксигербициды (ХФГ), среди которых ведущее место занимают производные 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4 – Д) [17, 27, 28, 47].

В России ежегодно применяется более 70000 тонн ХФГ [12, 19], а производство 2,4-Д аминной соли (2,4 – ДА) составляет около 20 тыс. тонн в год, что позволяет обрабатывать до 10 млн га посевов зерновых

культур (общая площадь зерновых в России – 57 млн га) [18].

В республике Башкортостан более 1 млн 300 тысяч гектаров сельскохозяйственных земель обрабатываются гербицидами различных групп, из них на долю производных 2,4 – Д приходится 35-40 %, то есть около 38 % пахотных земель республики загрязнены гербицидами этой группы [19]. При этом загрязнение окружающей среды происходит не только при применении, но и при производстве этих соединений [7, 10, 12].

Широкое применение 2,4-Д и ее производных в сельском хозяйстве обусловлено широким спектром действия и невысокой стоимостью [11, 17, 18, 21].

2,4 – Д – быстродействующий гербицид системного действия, эффект которого проявляется уже на 2 – 3 день. 2,4 – Д чаще используется в виде солей и эфиров: диметил-аминная (аминная), натриевая и диэтила-

минная соли, диэтиленгликолевый, этилгексилловый и октиловый эфиры [18]. В связи с изменением видового состава сорняков в зерновых полях севооборотов чаще используются комбинированные формы гербицидов: диален – смешевый препарат на основе 2,4 – ДА и дикамбы, чисталан, октиген, аминка. 2,4-ДА смешивается со всеми гербицидами, рекомендованными против широколистных сорняков, и с противозлаковыми гербицидами, применяемыми на зерновых [12, 18].

Около 34 производных гербицидов группы 2,4 – Д разрешены к применению на территории РФ, в том числе 8 из них – содержащие 2,4 – ДА: Луварам, Октиген, Дикопур Ф, Дикамин-Д, Аминопелик, Диален супер, Дуплет, Трезор гранд [18]. В 2011 г. этот список пополнился такими гербицидами, как Аминка, Диамакс, Микодин, Дикопур Топ, Метис, Анкор-85 [18].

2,4 – Д относительно недолго живет в объектах окружающей среды, разрушается примерно за 30 – 40 суток. Гербициды группы 2,4-Д обладают крайне высокой миграционной способностью – в 28 % лесных почв обнаружено их повышенное содержание [7, 10].

При обработке сельскохозяйственных земель гербицид попадает в воду, где до 60 % 2,4-Д метаболизируется в растительном материале в виде конъюгатов, 5-10 % адсорбируется донными осадками, песком и 30 % остается в воде [5, 31, 50]. 2,4-Д обнаруживается в водопроводной сети в концентрациях 15-30 нг/л [7].

Содержание 2,4 – ДА в объектах окружающей среды по гигиеническим нормативам ГН 1.2.1323-03 должно составлять: ПДК/ОДК в почве (мг/кг) – 0,1/(тр.), ПДК/ОДУ в воде водоемов (мг/дм<sup>3</sup>) – 0,0002/(с.т.), ПДК/ОБУВ в воздухе рабочей зоны (мг/м<sup>3</sup>) – 1,0, ПДК/ОБУВ в атмосферном воздухе (мг/м<sup>3</sup>) – 0,0001, МДУ в продукции (мг/кг) – 0,005.

Однако при экспозиции любых концентраций 2,4 – Д обнаружено изменение физико-химических свойств почвы, рост смертности земляных червей (*Eisenia foetida*) на 30 – 40 %, изменения соотношения полов, увеличение экспрессии генов белков теплового шока (HSP70, HSP40, HSP90), ферритина и глутатион – S- трансферазы у *Chironomus riparius*, мальформации тонкого кишечника, нарушения развития скелетных мышц у *Xenopus laevis* [25, 41].

Природные биологические системы не в состоянии в короткий срок обезвредить большой объем применяемых пестицидов, вследствие чего они попадают в организм человека и могут кумулировать в нем [6, 10].

2,4 – Д может поступать в организм человека и теплокровных через кожу, дыхательные пути, пищеварительный тракт [24, 43].

Показано, что 92 % проб кормов, 63 % – продуктов животноводства, 39 % – молока и 42 % – рационов столовых содержат 0,025-0,13 мг остаточных количеств 2,4-Д, при этом главным пищевым источником являются животные жиры – гербицид попадает в организм человека преимущественно с мясом и молоком (92-95 %) [12].

2,4-ДА, обладающая высокой кумулятивной способностью, легко проникает во все органы и ткани, в том числе защищенные гистогематическим барьером изолирующего типа [4]. Наибольшие количества 2,4 – Д обнаруживаются в жировой ткани, почках, печени, легких и эндокринных железах [12].

Период биологического полувыведения 2,4-ДА для крыс составляет 48 дней, для человека – 240- 480 дней [25]. Из организма человека гербицид выводится с мочой и калом, при этом часть 2,4-Д аккумулирует в жировой ткани в течение 7-10 лет [12]. Установлено, что следы ХФГ обнаруживаются и в материнском молоке [30, 40].

ХФГ оказывают плеiotропное негативное воздействие на организм человека [11, 14, 22, 24, 43]. Они обладают иммуно-, гепато-, нейро-, гонадотоксичными свойствами, оказывают эмбрио-, цито-, генотоксическое, а также терато- и мутагенное действие [2, 6, 9, 20, 22, 23, 31, 46, 48].

Основным механизмом повреждающего воздействия ХФГ является активация ПОЛ, развитие оксидативного стресса, что сопровождается нарушением функции транспортных и рецепторных белков клеточных мембран, снижением активности антиоксидантных систем [8, 21, 23, 28, 36]. При воздействии гербицидов на основе 2,4-Д нарушаются процессы тканевого дыхания, продукция макроэргов, усиливаются анаэробные процессы, снижается энергетический потенциал клеток [8, 47].

Известно, что оксидативный стресс лежит в основе развития ряда сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, опухолевых и других заболеваний [47].

При интоксикации крыс гербицидом 2,4-Д установлено снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы), ключевых ферментов дихотомического и апотомического путей окисления глюкозы, рост уровня малонового диальдегида, нарушение гистоархитектоники печени с увеличением активности трансаминаз, повышение уровня ЛПНП [2, 8, 36].

Подострая интоксикация гербицидом 2,4-ДА в суммарных дозах 1/10 ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>50</sub> приводит к дозозависимому снижению активности ферментов энергетического метаболизма сукцинат-, малат- и глутаматдегидрогеназы, лимитирующих энзимов мочевинообразования – карбамоилфосфатсинтетазы и аргиназы, а также замедлению использования глюкозо-6-фосфата в пентозофосфатном шунте. 2,4-ДА снижает активность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы печени, что свидетельствует об угнетении аэробного апотомического пути окисления глюкозы и, следовательно, об уменьшении внутриклеточного содержания НАДФЧ Н<sub>2</sub> [8, 47].

У людей при остром отравлении 2,4-ДА появляются признаки интоксикации, раздражение кожи, слизистых оболочек, анемия, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, гиперферментемия, воспалительные изменения слизистой желудочно-кишечного тракта, а у погибших на вскрытии – отек легких, асцит [1, 4, 15, 33]. Экспериментально показано, что острая интоксикация ХФГ вызывает мышечную слабость, дискоординацию и снижение двигательной активности, морфологически выявляется дегенерация гепатоцитов, геморрагии в стенке кишечника, нефроз [23, 26, 31, 35, 37].

Хроническая интоксикация 2,4-ДА в условиях промышленного производства ведет к поражению слизистых оболочек, печени, нервной, пищеварительной системы, развитию диффузного пневмосклероза, вегетосудистой дистонии, бронхита, ишемической болезни сердца [27, 32, 43, 47].

Анализ использования гербицида 2,4-ДА в растениеводческом комплексе Курской области за 2000-2010 гг. выявил повышение риска формирования детской патологии (увеличение в 1,19 раза риска формирования врожденных пороков сердца, в 1,47 раза – бронхиальной астмы, в 1,65 раза – гиперплазии щитовидной железы), экзозависимых патологий акушерско-гинекологического профиля (увеличение частоты аномалий развития плода, родовой деятельности, мертворождаемости) [15].

Эти данные согласуются с результатами ряда исследователей, выявивших генотоксическое, мутагенное и эмбриотоксическое действие 2,4-Д и ее производных [6, 39, 44, 46, 48].

Показано, что 2,4-ДА при повторном внутрижелудочном введении экспериментальным животным уже в дозе 1/400 ЛД<sub>50</sub> оказывает слабый мутагенный эффект [39]. Выраженное эмбриотоксическое воздействие гербицида 2,4-Д показано Aronzon С.М. и соавторами (2011) у жаб Южной Америки *Rhinella arenaum* [48].

Довольно много исследований посвящено изучению канцерогенности гербицидов, «стартовым процессом» развития которого может явиться оксидативный стресс и снижение физиологической антиоксидантной защиты [8, 34]. Многие зарубежные исследования выявили, что при многократном и систематическом применении ХФГ может наблюдаться достаточно выраженный канцерогенный эффект: увеличение риска развития саркомы мягких тканей, лимфом Ходжкина, рост заболеваемости и смертности от опухолей печени, простаты, мочевого пузыря, половых органов, желудка, прямой кишки и лейкозов [17, 27, 34], что, безусловно, требует дальнейших исследований в этом направлении.

Рядом авторов выявлено нефротоксическое действие подострой интоксикации 2,4-Д, что проявилось развитием оксидативного стресса, нарушением гистоморфологической структуры почек взрослых крыс и их потомства [21, 26, 37]. J. Jurawicz, W. Hanke и соавт. (2012) методами высокоэффективной жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии показано увеличение на 35 – 40% уровня 2,4-Д и рост креатинина в сыворотке крови у фермеров, даже не участвующих непосредственно в процессе распыления гербицида [32].

При длительном воздействии ХФГ в первые 1-2 месяца может наблюдаться активация метаболических процессов в клетках крови, но далее происходит резкое уменьшение числа лейкоцитов, макрофагов, базофилов, снижение их метаболической активности, усиливаются процессы дезинтеграции структурно-функциональных характеристик клеток крови, наблюдаются дозозависимые гематологические нарушения: ускоряются процессы разрушения эритроцитов, угнетается эритропоэз, формируется анемия [4, 8].

Длительное введение 2,4-ДА в дозах 1/2 и 1/20 ЛД<sub>50</sub> оказывает раздражающий эффект на костный мозг: снижается содержание предшественников моноцитопоза, повышается клоногенная активность в отношении предшественников моноцитов-макрофагов, увеличивается число моноцитов в циркуляции [4, 8]. 2,4-ДА ограничивает функциональные резервы костного мозга, снижает интенсивность формирования эритробластических островков и тормозит созревание эритроидных элементов в «короне» эритробластических островков [4].

2,4-ДА вызывает у мышей гемолиз эритроцитов, а также эозинофилию, что может свидетельствовать о сенсibilизации животных при воздействии гербицида [1]. Производные 2,4-Д увеличивают выраженность

реакции ГЗТ к клеточным антигенам [8], значительно снижают РТПХ у мышей [11].

Показано, что 2,4-Д является дыхательным и контактным аллергеном, способствующим развитию аллергических ринитов и бронхиальной астмы [24, 43].

2,4-Д оказывает выраженное нейротоксическое действие [4, 31]. Bongiovanni В. и соавторами (2011) при воздействии 2,4-Д было выявлено усиление процессов апоптоза и некроза клеток мозжечка крыс, что сопровождалось увеличением количества реактивных форм кислорода, падением уровня глутатиона, дисбалансом ферментных систем. Также показано уменьшение активности ацетилхолинэстеразы мозга, супероксиддисмутазы, развитие оксидативного стресса у пресноводных рыб *Lepoginus obtusidens* под влиянием 2,4-Д [49].

Исследования Konjuh С. и соавторов выявили уменьшение образования миелиновых белков у потомства крыс, подвергшихся интоксикации 2,4-Д, коррелирующее со степенью уплотнения миелина, что свидетельствует о гипомиелинизирующем влиянии гербицида 2,4-Д [42].

Воздействие 2,4-Д на самок крыс в период лактации приводит к развитию деструктивных изменений мозга детенышей преимущественно в среднем мозге, стриатуме и префронтальной коре, т.е. структур, связанных с функционированием дофаминергической системы мозга, и показано, что в основе этих нарушений лежит развитие оксидативного стресса [40].

Выявлено, что у животных при воздействии 2,4-ДА появляются нарушения со стороны высшей нервной деятельности в виде изменения поведенческих реакций и инстинктов и отрицательные показатели омега-потенциала головного мозга [4, 23].

В литературе имеются данные о токсическом воздействии феноксигербицидов на эндокринные органы [20, 47]. Показано, что 2,4-ДА оказывает тиреотоксическое [20] и гонадотоксическое действие [8]. Yesilkaya Е.И соавторы (2009) установили прямую зависимость увеличения апоптоза клеток в гонадах крыс от концентрации ХФГ [44].

Методом радиоиммунного анализа выявлено снижение уровня пролактина и окситоцина у кормящих крыс, что сопровождалось кальцийзависимой и кальцийнезависимой активацией синтазы оксида азота, падением выброса серотонина в гипоталамусе при воздействии гербицида 2,4-Д, а также подавление материнского инстинкта у кормящих крыс [30].

Многие авторы подтвердили, что ХФГ являются одними из этиологических и пато-

генетических факторов развития вторичного иммунодефицита [1, 3, 9, 11, 22].

ХФГ проявляют иммунотоксичность на органном, клеточном и молекулярном уровнях. Наблюдаются атрофия тимуса, спленомегалия, уменьшение клеточности тимуса, костного мозга. Отмечается снижение цитотоксичности НК-клеток, микробицидной и поглотительной способности макрофагов. Выявлено нарушение адаптивного иммунного ответа, подавление активности Т-клеток и продукции ими цитокинов, угнетение гуморального иммунного ответа, антителозависимой клеточной цитотоксичности [8, 22].

При хронической интоксикации в органах и тканях обнаруживаются явления альтерации, нарушения метаболизма, в местах отложения 2,4-ДА развивается иммунное воспаление. Так, ко 2-3 неделе при хронической интоксикации крыс низкими дозами 2,4-ДА выявляются комплексы гербицид-белок, увеличиваются титры гемагглютинирующих и комплементсвязывающих антител к антигенам печени, почек, легких [20].

У людей, контактирующих с ХФГ, отмечено аллергизирующее действие, а также повышение CD4, CD72, CD4/CD8, IgM, IgG, снижение лизоцима сыворотки и угнетение фагоцитоза, снижение HLA-DR-клеток [24, 43].

S. Sandal, В. Yilmaz (2011) установили ДНК-повреждающее действие 2,4-Д в лимфоцитах человека, более выраженное у курящих [46].

Согласно литературным данным, 2,4 – ДА оказывает дозозависимое супрессивное действие на показатели основных звеньев иммунного ответа мышей: клеточноопосредованные (трансплантат против хозяина), атнтелоопосредованные реакции (количество антителообразующих клеток, титр гемагглютининов), активность перитонеальных макрофагов (фагоцитарная активность, спонтанная миграция, Fc – розеткообразование, включение акридинового оранжевого в лизосомы), а также активность естественных киллеров [8, 11].

Выраженно подавляются факторы неспецифической защиты организма, снижается поглотительная и метаболическая активность нейтрофилов [3, 13].

При интоксикации 2,4-ДА в лимфоидных узлах выявлены изменения, свидетельствующие о снижении их функции [4], у животных повышается количество лимфоцитов, реализующих апоптоз [4, 23].

Помимо иммунотоксического воздействия, производные 2,4 – Д оказывают выраженное повреждающее действие на гепатобилиарную систему [2, 14, 26, 29, 35].

Известно, что печень и система иммунитета наиболее уязвимы к влиянию экотоксикантов [13, 14, 16]. Биотрансформация ксенобиотиков осуществляется преимущественно печенью, в процессе чего участвуют и микросомальные ферментные системы, ключевым ферментом является цитохром P-450 [8, 16].

Рядом авторов показано, что механизм непрямого действия ХФГ сопровождается активацией системы цитохром P-450-зависимых оксигеназ, что ведет к ускорению метаболизма соединений с образованием высокорепреактивных алкилирующих продуктов, подавляющих иммунитет. Механизмы индукции различны и реализуются на генетическом уровне [45].

Повышение активности монооксигеназ печени под влиянием 2,4 – Д и ее производных наблюдается при поступлении в организм сравнительно небольших количеств гербицидов [9].

При анализе метаболизма дибензилфлюоресцеина была установлена мощная, почти трехкратная индукция дибензилфлюоресцеин-дебензилазной активности в субмитохондриальной фракции печени крыс, получавших 2,4-ДА, что отражает адаптивное возрастание активности тех семейств изоформ цитохрома P450 (CYP2C и CYP3A), которые участвуют в метаболизме данного ксенотоксиканта и чрезмерная активация которых весьма нежелательна для организма [9, 45]. 2,4-ДА в дозах 1/5 и 1/10 ЛД<sub>50</sub> повышает активность аминопириндемтилазы печени и скорость гидроксилирования анилина [8].

В свою очередь увеличение активности определенных изоформ цитохромов у живых организмов является “маркерным” процессом загрязнения окружающей среды различными ксенобиотиками [16, 8].

Многие авторы отмечают, что активация микросомального окисления под влиянием 2,4-Д сопровождается образованием АФК, что ведет к развитию оксидативного стресса, при этом нарушаются функции транспортных и рецепторных белков клеточных мембран, возможна частичная или полная деструкция мембран, что ведет в последующем к инактивации цитохрома P-450 и усугублению токсикоза [14, 50]. С другой стороны, повышенное образование АФК является причиной окислительного повреждения нуклеиновых кислот, белков, липидов, нарушения клеточного метаболизма и гибели гепатоцитов [8, 13, 14, 28].

В патогенезе токсического поражения печени имеют значение нарушения механизмов физиологической регенерации, индукция синтеза соединительной ткани и формирование фиброза [13, 14, 26].

Установлено, что подострая интоксикация крыс 2,4-Д ведет к развитию гистоморфологических нарушений структуры печени (фокальные некрозы, увеличение апоптоза, кариопикноза, отек и набухание гепатоцитов, венозный застой), падению активности антиоксидантных ферментов (каталаза, глутатионредуктаза) [13, 14, 35].

При длительном воздействии низких доз гербицида 2,4 – ДА были выявлены нарушения гемодинамики, дистрофические и некротические процессы в гепатоцитах с замещением их грубоволокнистой соединительной тканью [13].

Прогрессирующая гепатоцеллюлярная недостаточность сопровождается нарушением процессов холегенеза, экскреции желчи, биотрансформации токсических метаболитов и недоокисленных продуктов распада, а также усилением интоксикации [9, 26].

Таким образом, применение гербицидов – производных 2,4 – Д оказывает многостороннее воздействие на организм человека. Однако, учитывая необходимость их использования в сельском хозяйстве, эффекты ХФГ требуют дальнейшего изучения с целью изыскания возможных путей их коррекции.

#### Список литературы

1. Абелгузина Р.Р. Исследование влияния производных 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на систему крови / Р.Р. Абелгузина, Э.А. Имельбаева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 2. – С. 20-22.
2. Ахметченко З.А. Функциональное состояние нейтрофилов при интоксикации аминной солью 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты / З.А. Ахметченко, Н.А. Муфазалова, Л.Ф. Муфазалова, А.Д. Ремезова, А.Я. Мухаметзянова // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, №5. – С. 649-651.
3. Ахметченко З.А. Эффективность Тактивина и токоферола для коррекции гепатотоксического действия аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты / З.А. Ахметченко, Н.А. Муфазалова, Л.Ф. Муфазалова, А.Д. Ремезова, А.Я. Мухаметзянова // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, №5. – С. 651-655.
4. Влияние гербицида 2,4 ДА на организм в эксперименте / Л.Г. Нагорная, А.Ф. Каюмова, Д.А. Еникеев, Э.Н. Хисамов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 155-156.
5. Галиулин Р.В. Особенности разложения гербицида 2,4-Д в системе почва-вода-донные отложения / Р.В. Галиулин, Р.А. Галиулина // Вода: химия и экология. – 2012. – № 1. – С. 86-89.
6. Гербициды как потенциально опасные генотоксические соединения / Н.А. Ибрагимова, Р.А. Исламов, С.Ж. Кадьралиева, К. Черикбаева // Биологические науки / 10. Генетика и цитология. – 2011. – URL: [http://www.rusnauka.com/18\\_DNI\\_2011/Biologia/10\\_90102.doc.htm](http://www.rusnauka.com/18_DNI_2011/Biologia/10_90102.doc.htm)
7. Горячева Л.В. Методические подходы к лабораторному контролю остаточных количеств гербицидов на основе 2,4-Д в объектах окружающей среды / Л.В. Горячева // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2009. – № 3. – С. 32-36.
8. Камиллов Ф.Х. Патохимия токсического действия хлороорганических и ароматических соединений / Ф.Х. Камиллов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – Т. 2, № 6. – С. 76-80.

9. Камиллов Ф.Х. Влияние Тактивина, витамина Е и их комбинации на функциональное состояние фагоцитов и монооксигеназную систему печени при воздействии хлорфеноксигербицидов / Ф.Х. Камиллов, Н.А. Муфазалова, З.А. Ахметченко // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. – № 5. – С. 19-22.
10. Крятов И.А. Эколого-гигиеническая проблема загрязнения почв / И.А. Крятов, Н.В. Русаков, Н.И. Тонкопий // Вестник РАМН. – 2006. – № 5. – С. 18-20.
11. Лебедева С.Н. Использование пептидных биорегуляторов при отравлении гербицидом 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты / С.Н. Лебедева, С.Д. Жамсаранова // Гигиена и санитария. – 2004. – № 4. – С. 68-70.
12. Майстренко В.Н. Эколого-аналитический мониторинг стойких органических соединений / В.Н. Майстренко, Н.А. Клюев. – М.: Бином, 2004. – 324 с.
13. Муфазалова Н.А. Фармакологическая коррекция иммуно- и гепатотоксических эффектов ксенобиотиков / Н.А. Муфазалова. – Уфа: РИО ГУП «Иммунопрепарат», 2002. – 136с.
14. Мышкин В.А. Поражение печени химическими веществами (функционально-метаболические нарушения, фармакологическая коррекция) / В.А. Мышкин, Р.Б. Ибатуллина, А.Б. Бакиров. – Уфа: Гилем, 2007. – С. 45-65.
15. Относительный экологический риск формирования акушерско-гинекологической патологии в условиях интенсивного применения гербицида 2,4 ДА / В.А. Королев, В.К. Шорманов, А.А. Алтухова, Т.Ф. Коропова // Проблемы региональной экологии. – 2012. – № 1. – С. 174-178.
16. Сибиряк С.В. Цитокиновая регуляция биотрансформации ксенобиотиков и эндогенных липофильных соединений / С.В. Сибиряк, В.А. Черешнев, А.С. Симбирцев, Д.С. Сибиряк, Т.В. Гаврилова. – Екатеринбург: УрО РАН, 2006. – 148 с.
17. Спиридонова Ю.Я. Современные проблемы изучения гербицидов (2006-2008 гг.) / Ю.Я. Спиридонова, С.Г. Жемчужин // Агрохимия. – 2010. – № 7. – С. 73-91.
18. Справочник пестицидов и агрохимикатов, разрешённых к применению на территории Российской Федерации в 2012 году // Защита и карантин растений: прил. к журналу. – 2012. – № 6. – 850 с.
19. Хизбуллин Ф.Ф. Диоксины в жизненном цикле хлорорганических химических продуктов / Ф.Ф. Хизбуллин. – Уфа: Изд-во «Реактив», 2005. – 180 с.
20. Шакирова Г.Р. Морфофункциональное состояние щитовидной железы при воздействии гербицида 2,4 ДА и последующей коррекции токоферолом и миелином / Г.Р. Шакирова, А.В. Имашев, Н.А. Муфазалова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 3. – С. 87.
21. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid effects on nephrotoxicity in rats during late pregnancy and early postnatal periods / A. Troudi, N. Soudani, A. Mahjoubi Samet [et al.] // Ecotoxicol. Environ. Saf. – 2011. – Vol. 74, № 8. – P. 2316-23.
22. A review of the immunotoxicity of the pesticide 3,4-dichloropropionanilide / K.D. Salazar, I.V. Ustyugova, K.M. Brundage [et al.] // J. Toxicol. Envir. Health. Part B. – 2008. – Vol. 11, № 8. – P. 630-45.
23. Adverse effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on rat cerebellar granule cell cultures were attenuated by amphetamine / B. Bongiovanni, A. Ferri, A. Brusco [et al.] // Neurotoxic. Res. – 2011. – Vol. 19, № 4. – P. 544-55.
24. Allergic reaction induced by dermal and/or respiratory exposure to low-dose phenoxyacetic acid, organophosphorus, and carbamate pesticides / T. Fukuyama, Y. Tajima, H. Ueda [et al.] // Toxicology. – 2009. – Vol. 261, № 3. – P. 152-61.
25. Biological and molecular responses of *Chironomus riparius* (Diptera, Chironomidae) to herbicide 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) / K. Park, J. Park, J. Kim, I.S. Kwak // Comparat. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 151, № 4. – P. 439-46.
26. Butchiram M. Studies on histopathological changes in the gill, liver and kidney of *Channa punctatus* (Bloch) exposed to Alachlor / M. Butchiram, K. Tilak, P. Raju // J. Environ. Biol. – 2009. – № 2. – P. 303-306.
27. Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers / D. Boers, L. Portengen, H.B. Bueno-de-Mesquita [et al.] // Occup. Environ. Med. – 2010. – Vol. 67, № 1. – P. 24-31.
28. Differential response of young and adult leaves to herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in pea plants: role of reactive oxygen species / D.M. Pazmino, M. Rodriguez-Serrano, M.C. Romero-Puertas [et al.] // Plant Cell Environm. – 2011. – Vol. 34, № 11. – P. 1874-89.
29. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid formulation on medulla spinalis of *Poecilia reticulata*: a histopathological study / Y. Uyanikgil, M. Yalcinkaya, U. Ates [et al.] // Chemosphere. – 2009. – Vol. 76, № 10. – P. 1386-91.
30. Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on milk transfer to the litter and prolactin release in lactating rats / N. Sturtz, G.A. Jahn, R.P. Deis [et al.] // Toxicology. – 2010. – Vol. 271, № 1-2. – P. 13-20.
31. Evidence for behavioral preference toward environmental concentrations of urban-use herbicides in a model adult fish / K.B. Tierney, M.A. Sekela, C.E. Cobler [et al.] // Environm. Toxicol. Chem. – 2011. – Vol. 30, № 9. – P. 2046-54.
32. Exposure to phenoxyacetic acid herbicides and predictors of exposure among spouses of farmers / J. Jurewicz, W. Hanke, W. Sobala, D. Ligocka // Ann. Agricult. Environ. Med. – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 51-56.
33. Fatal poisoning caused by the ingestion of a concentrated solution of 2,4-D and MCPP / P. Nisse, C. Cezard, D. Peucelle [et al.] // Acta Clin. Belg. Suppl. – 2006. – № 1. – P. 68-70.
34. Hardell L. Pesticides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma—historical aspects on the precautionary principle in cancer prevention / L. Hardell // Acta Oncol. – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 347-54.
35. Hepatotoxicity induced by sub-acute exposure of rats to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid based herbicide “Desormone loud” / W. Tayeb, A. Nakbi, M. Trabelsi [et al.] // J. Hazardous Mater. – 2010. – Vol. 180, № 1-3. – P. 225-33.
36. Hypolipidemic and antioxidant activities of virgin olive oil and its fractions in 2,4-dichlorophenoxyacetic acid-treated rats / A. Nakbi, W. Tayeb, S. Dabbou [et al.] // Nutrition. – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 81-91.
37. Immunohistochemical and histopathological evaluation of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid-induced changes in rat kidney cortex / Y. Uyanikgil, U. Ates, M. Baka [et al.] // Bull. Environ. Contaminat. Toxicol. – 2009. – Vol. 82, № 6. – P. 749-55.
38. Impacts of mixtures of herbicides on molecular and physiological responses of the European flounder *Platichthys flesus* / E. Evrard, J. Marchand, M. Theron [et al.] // Compar. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. – 2010. – Vol. 152, № 3. – P. 321-31.
39. In situ assessment of genotoxic and mutagenic potential of polluted river water in *Channa punctatus* and *Mystus vittatus* / B. Kushwaha, S. Pandey, S. Sharma [et al.] // Int. Aquatic Res. – 2012. – № 4. – P. 16.
40. Ferri A. Selective oxidative stress in brain areas of neonate rats exposed to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid through mother's milk / A. Ferri, R. Duffard, A.M. de Duffard // Drug Chem. Toxicol. – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 17-30.
41. Lenkowski J.R. Low concentrations of atrazine, glyphosate, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and triadimefon exposures have diverse effects on *Xenopus laevis* organ morphogenesis / J.R. Lenkowski, G. Sanchez-Bravo, K.A. McLaughlin // J. Environ. Sci. (China). – 2010. – Vol. 22, № 9. – P. 1305-8.
42. Neonatal hypomyelination by the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. Chemical and ultrastructural studies in rats / C. Konjuh, G. Garcia, L. Lopez [et al.] // Toxicol. Sci. – 2008. – Vol. 104, № 2. – P. 332-40.
43. Pesticide risk assessment: A study on inhalation and dermal exposure to 2,4-D and paraquat among Malaysian paddy farmers / M.R. Baharuddin, I.B. Sahid, M.A. Noor [et al.] // J.

Environm. Sci. Health – Part B: Pesticides, Food Contaminants, & Agricultural Wastes. – 2011. – Vol. 46, № 7. – P. 600-7.

44. Plant growth regulator (4-chlorophenoxy acetic acid) increases apoptosis in gonads of rats without changing hormonal levels / E. Yesilkaya, A. Bideci, C. Ozer [et al.] // *Hormon. Res.* – 2009. – Vol. 72, № 4. – P. 225-35.

45. Quattrochi L. Cyp3A regulation: from pharmacology to nuclear receptors / L.C. Quattrochi, P.S. Guzelian // *Drug Metab. Dispos.* – 2001. – Vol. 29, № 5. – P. 615-22.

46. Sandal S. Genotoxic effects of chlorpyrifos, cypermethrin, endosulfan and 2,4-D on human peripheral lymphocytes cultured from smokers and nonsmokers / S. Sandal, B. Yilmaz // *Environ. Toxicol.* – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 433-42.

47. Schreinemachers, D.M. Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: a cross-sectional study of NHANES III data, 1988-1994 / D.M. Schreinemachers // *Environm. Health.* – 2010. – № 9. – P. 11.

48. Stage-dependent toxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on the embryonic development of a South American toad, *Rhinella arenarum* / C.M. Aronzon, M.T. Sandoval, J. Herkovits, C.S. Perez-Coll // *Environm. Toxicol.* – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 373-81.

49. The 2,4-D herbicide effects on acetylcholinesterase activity and metabolic parameters of piava freshwater fish (*Leporinus obtusidens*) / M.B. da Fonseca, L. Gluszczak, B.S. Moraes [et al.] // *Ecotoxicol. Environm. Safety.* – 2008. – Vol. 69, № 3. – P. 416-20.

50. Ddidigwu, Nwani C. Toxicity of the Herbicide Atrazine: Effects on Lipid Peroxidation and Activities of Antioxidant Enzymes in the Freshwater Fish *Channa Punctatus* (Bloch) / C. Ddidigwu Nwani, W. Singh Lakra, N. Sahebrao Nagpure [et al.] // *J. Environ. Res. Public Health.* – 2010. – № 8. – P. 3298-3312.

## References

1. Abelguzina P.P. Issledovanie vlijaniya proizvodnyh 2,4-dihlorfenoksiusksusnoj kisloty na sistemu krovi / P.P. Abelguzina, Je.A. Imelbaeva // *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija.* – 2004. – № 2. – S. 20-22.

2. Akhmetchenko Z.A. Funkcionalnoe sostojanie nejtrofilov pri intoksikacii aminnoj sol ju 2,4 – dihlorfenoksiusksusnoj kisloty / Z.A. Ahmetchenko, N.A. Mufazalova, L.F. Mufazalova, A.D. Remezova, A.Ja. Muhametdzhanova // *Kazanskij medicinskij zhurn.* – 2013. – T. 94, №5. – S. 649-651.

3. Akhmetchenko Z.A. Jeffektivnost' Taktivina i tokoferola dlja korekcii gepatotoksicheskogo dejstvija aminnoj soli 2,4 – dihlorfenoksiusksusnoj kisloty / Z.A. Ahmetchenko, N.A. Mufazalova, L.F. Mufazalova, A.D. Remezova, A.Ja. Muhametdzhanova // *otlozhenija / R.V. Galiulin, R.A. Galiulina // Voda: himija i jekologija.* – 2012. – № 1. – S. 86-89.

6. Gerbicydy kak potencial'no opasnye genotoksicheskie soedinenija / N.A. Ibragimova, R.A. Islamov, S.Zh. Kadyralieva, K. Cherikbaeva // *Biologicheskie nauki/10. Genetika i citologija.* – 2011. – URL: [http://www.rusnauka.com/18\\_DNI\\_2011/Biologia/10\\_90102.doc.htm](http://www.rusnauka.com/18_DNI_2011/Biologia/10_90102.doc.htm)

7. Gorjacheva L.V. Metodicheskie podhody k laboratornomu kontrolju ostatochnyh količestv gerbicydov na osnove 2,4-D v ob'ektah okružhajushhej sredy / L.V. Gorjacheva // *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova.* – 2009. – № 3. – S. 32-36.

8. Kamilov F.H. Patohimija toksicheskogo dejstvija hloriganicheskikh i aromatičeskikh soedinenij / F.H. Kamilov // *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* – 2007. – T. 2, № 6. – S. 76-80.

9. Kamilov F.H. Vlijanie Taktivina, vitamina E i ih kombinacii na funkcional'noe sostojanie fagocitov i monoooksigenaznuju sistemu pečeni pri vozdeystvii hloriganicheskikh gerbicydov / F.H. Kamilov, N.A. Mufazalova, Z.A. Ahmetchenko // *Medicinskaja nauka i obrazovanie Urala.* – 2007. – № 5. – S. 19-22.

10. Krjatov I.A. Jekologo-gigienicheskaja problema za-grjaznenija pochv / I.A. Krjatov, N.V. Rusakov, N.I. Tonkopij // *Vestnik RAMN.* – 2006. – № 5. – S. 18-20.

11. Lebedeva S.N. Ispol'zovanie peptidnyh bioregulatorov pri otravlenii gerbicydom 2,4-dihlorfenoksiusksusnoj kisloty / S.N. Lebedeva, S. D. Zhamsaranova // *Gigiena i sanitarija.* – 2004. – № 4. – S. 68-70.

12. Majstrenko V.N. Jekologo-analitičeskij monitoring stojkih organicheskikh soedinenij / V.N. Majstrenko, N.A. Kljuev. – M.: Binom, 2004. – 324 s.

13. Mufazalova N.A. Farmakologicheskaja korekcija immuno- i gepatotoksicheskikh jeffektov ksenobiotikov / N.A. Mufazalova. – Ufa: RIO GUP «Immunopreparat», 2002. – 136 s.

14. Myshkin V.A. Porazhenie pečeni himicheskimii veshhestvami (funkcional'no-metabolicheskie narusheniya, farmakologicheskaja korekcija) / V.A. Myshkin, R.B. Ibatullina, A.B. Bakirov. – Ufa: Gilem, 2007. – S. 45-65.

15. Otnositel'nyj jekologicheskij risk formirovaniya akusherko-ginekologicheskoy patologii v uslovijah intensivnogo primenenija gerbicyda 2,4 DA / V.A. Korolev, V.K. Shormanov, V.A. Altuhovala, T.F. Koropova // *Problemy regional'noj jekologii.* – 2012. – № 1. – S. 174-178.

16. Sibirjak S.V. Citokinovaja reguljacija biotransformacii ksenobiotikov i jendogennyh lipofil'nyh soedinenij / S.V. Sibirjak, V.A. Chereshev, A.S. Simbircev, D.S. Sibirjak, T.V. Gavrilova. – Ekaterinburg: UrO RAN, 2006. – 148 s.

17. Spiridonova Ju.Ja. Sovremennye problemy izuchenija gerbicydov (2006-2008 gg.) / Ju.Ja. Spiridonova, S.G. Zhemchuzhin // *Agrohimiya.* – 2010. – № 7. – S. 73-91.

18. Spravočnik pesticidov i agrohimitov, razreshjonyh k primeneniju na territorii Rossijskoj Federacii v 2012 godu // *Zashhita i karantin rastenij: pril. k zhurnalu.* – 2012. – № 6. – 850 s.

19. Hizbullin F.F. Dioksiny v zhizennom cikle hloriganicheskikh himicheskikh produktov / F.F. Hizbullin. – Ufa: Izd-vo «Reaktiv», 2005. – 180 s.

20. Shakirova G.R. Morfofunkcional'noe sostojanie shhitovidnoj zhelezy pri vozdeystvii gerbicyda 2,4 DA i posledujushhej korekcii tokoferolom i mielopidom / G.R. Shakirova, A.V. Imashev, N.A. Mufazalova // *Uspehi sovremennogo estvestvoznaniya.* – 2006. – № 3. – S. 87.

21. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid effects on nephrotoxicity in rats during late pregnancy and early postnatal periods / A. Troudi, N. Soudani, A. Mahjoubi Samet [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2011. – Vol. 74, № 8. – P. 2316-23.

22. A review of the immunotoxicity of the pesticide 3,4-dichloropropionanilide / K.D. Salazar, I.V. Ustyugova, K.M. Brundage [et al.] // *J. Toxicol. Envir. Health. Part B.* – 2008. – Vol. 11, № 8. – P. 630-45.

23. Adverse effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on rat cerebellar granule cell cultures were attenuated by amphetamine / B. Bongiovanni, A. Ferri, A. Brusco [et al.] // *Neurotoxic. Res.* – 2011. – Vol. 19, № 4. – P. 544-55.

24. Allergic reaction induced by dermal and/or respiratory exposure to low-dose phenoxyacetic acid, organophosphorus, and carbamate pesticides / T. Fukuyama, Y. Tajima, H. Ueda [et al.] // *Toxicology.* – 2009. – Vol. 261, № 3. – P. 152-61.

25. Biological and molecular responses of *Chironomus riparius* (Diptera, Chironomidae) to herbicide 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) / K. Park, J. Park, J. Kim, I.S. Kwak // *Comparat. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 151, № 4. – P. 439-46.

26. Butchiram M. Studies on histopathological changes in the gill, liver and kidney of *Channa punctatus* (Bloch) exposed to Alachlor / M. Butchiram, K. Tilak, P. Raju // *J. Environ. Biol.* – 2009. – № 2. – P. 303-306.

27. Cause-specific mortality of Dutch chlorophenoxy herbicide manufacturing workers / D. Boers, L. Portengen, H.B. Bueno-de-Mesquita [et al.] // *Occup. Environ. Med.* – 2010. – Vol. 67, № 1. – P. 24-31.

28. Differential response of young and adult leaves to herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in pea plants: role of reactive oxygen species / D.M. Pazmino, M. Rodriguez-Serrano, M.C. Romero-Puertas [et al.] // *Plant Cell Environm.* – 2011. – Vol. 34, № 11. – P. 1874-89.

29. Effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid formulation on medulla spinalis of *Poecilia reticulata*: a histopathological study / Y. Uyanikgil, M. Yalcinkaya, U. Ates [et al.] // *Chemosphere*. – 2009. – Vol. 76, № 10. – P. 1386-91.
30. Effect of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on milk transfer to the litter and prolactin release in lactating rats / N. Sturtz, G.A. Jahn, R.P. Deis [et al.] // *Toxicology*. – 2010. – Vol. 271, № 1-2. – P. 13-20.
31. Evidence for behavioral preference toward environmental concentrations of urban-use herbicides in a model adult fish / K.B. Tierney, M.A. Sekela, C.E. Cobble [et al.] // *Environm. Toxicol. Chem.* – 2011. – Vol. 30, № 9. – P. 2046-54.
32. Exposure to phenoxyacetic acid herbicides and predictors of exposure among spouses of farmers / J. Jurewicz, W. Hanke, W. Sobala, D. Ligocka // *Ann. Agricult. Environ. Med.* – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 51-56.
33. Fatal poisoning caused by the ingestion of a concentrated solution of 2,4-D and MCPP / P. Nisse, C. Cezard, D. Peucelle [et al.] // *Acta Clin. Belg. Suppl.* – 2006. – № 1. – P. 68-70.
34. Hardell L. Pesticides, soft-tissue sarcoma and non-Hodgkin lymphoma—historical aspects on the precautionary principle in cancer prevention / L. Hardell // *Acta Oncol.* – 2008. – Vol. 47, № 3. – P. 347-54.
35. Hepatotoxicity induced by sub-acute exposure of rats to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid based herbicide “Desormone lourde” / W. Tayeb, A. Nakbi, M. Trabelsi [et al.] // *J. Hazardous Mater.* – 2010. – Vol. 180, № 1-3. – P. 225-33.
36. Hypolipidemic and antioxidant activities of virgin olive oil and its fractions in 2,4-dichlorophenoxyacetic acid-treated rats / A. Nakbi, W. Tayeb, S. Dabbou [et al.] // *Nutrition*. – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 81-91.
37. Immunohistochemical and histopathological evaluation of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid-induced changes in rat kidney cortex / Y. Uyanikgil, U. Ates, M. Baka [et al.] // *Bull. Environ. Contaminat. Toxicol.* – 2009. – Vol. 82, № 6. – P. 749-55.
38. Impacts of mixtures of herbicides on molecular and physiological responses of the European flounder *Platichthys flesus* / E. Evrard, J. Marchand, M. Theron [et al.] // *Compar. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 152, № 3. – P. 321-31.
39. In situ assessment of genotoxic and mutagenic potential of polluted river water in *Channa punctatus* and *Mystus vittatus* / B. Kushwaha, S. Pandey, S. Sharma [et al.] // *Int. Aquatic Res.* – 2012. – № 4. – P. 16.
40. Ferri A. Selective oxidative stress in brain areas of neonate rats exposed to 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid through mother's milk / A. Ferri, R. Duffard, A.M. de Duffard // *Drug Chem. Toxicol.* – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 17-30.
41. Lenkowski J.R. Low concentrations of atrazine, glyphosate, 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, and triadimefon exposures have diverse effects on *Xenopus laevis* organ morphogenesis / J.R. Lenkowski, G. Sanchez-Bravo, K.A. McLaughlin // *J. Environ. Sci. (China)*. – 2010. – Vol. 22, № 9. – P. 1305-8.
42. Neonatal hypomyelination by the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. Chemical and ultrastructural studies in rats / C. Konjuh, G. Garcia, L. Lopez [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2008. – Vol. 104, № 2. – P. 332-40.
43. Pesticide risk assessment: A study on inhalation and dermal exposure to 2,4-D and paraquat among Malaysian paddy farmers / M.R. Baharuddin, I.B. Sahid, M.A. Noor [et al.] // *J. Environm. Sci. Health – Part B: Pesticides, Food Contaminants, & Agricultural Wastes*. – 2011. – Vol. 46, № 7. – P. 600-7.
44. Plant growth regulator (4-chlorophenoxy acetic acid) increases apoptosis in gonads of rats without changing hormonal levels / E. Yesilkaya, A. Bideci, C. Ozer [et al.] // *Hormon. Res.* – 2009. – Vol. 72, № 4. – P. 225-35.
45. Quattrochi L. Cyp3A regulation: from pharmacology to nuclear receptors / L.C. Quattrochi, P.S. Guzelian // *Drug Metab. Dispos.* – 2001. – Vol. 29, № 5. – P. 615-22.
46. Sandal S. Genotoxic effects of chlorpyrifos, cypermethrin, endosulfan and 2,4-D on human peripheral lymphocytes cultured from smokers and nonsmokers / S. Sandal, B. Yilmaz // *Environ. Toxicol.* – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 433-42.
47. Schreinemachers D.M. Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: a cross-sectional study of NHANES III data, 1988-1994 / D.M. Schreinemachers // *Environm. Health*. – 2010. – № 9. – P. 11.
48. Stage-dependent toxicity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on the embryonic development of a South American toad, *Rhinella arenarum* / C.M. Aronson, M.T. Sandoval, J. Herkovits, C.S. Perez-Coll // *Environm. Toxicol.* – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 373-81.
49. The 2,4-D herbicide effects on acetylcholinesterase activity and metabolic parameters of piava freshwater fish (*Leporinus obtusidens*) / M.B. da Fonseca, L. Gluszcak, B.S. Moraes [et al.] // *Ecotoxicol. Environm. Safety*. – 2008. – Vol. 69, № 3. – P. 416-20.
50. Ddidigwu, Nwani C. Toxicity of the Herbicide Atrazine: Effects on Lipid Peroxidation and Activities of Antioxidant Enzymes in the Freshwater Fish *Channa Punctatus* (Bloch) / C. Ddidigwu Nwani, W. Singh Lakra, N. Sahebrao Nagpure [et al.] // *J. Environ. Res. Public Health*. – 2010. – № 8. – P. 3298-3312.

#### Рецензенты:

Медведев Ю.А., д.м.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории №9 Научно-исследовательского технологического института гербицидов и регуляторов роста растений Академии наук республики Башкортостан, г. Уфа;

Корженевский А.А., д.м.н., врач-иммунолог хирургического отделения №5 Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, г. Уфа.

Работа поступила в редакцию: 24.06.2014

УДК 614.2 : 615.38

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ПРОБЛЕМ РАЗВИТИЯ ДОНОРСТВА В РОССИИ

<sup>1</sup>Дронов Е.В., <sup>2</sup>Гильмутдинов Р.Г., <sup>2</sup>Захарова И.В., <sup>1</sup>Бегун Д.Н.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, Оренбург, e-mail: orgma@esoo.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ Оренбургская областная клиническая станция переливания крови, Оренбург, e-mail: orspk@mail.ru.

По данным отечественной и зарубежной литературы проанализировано состояние основных вопросов развития донорства. Значительная часть исследований современных авторов направлена на изучение социально-демографического портрета доноров, психологических аспектов, мотивации и агитации доноров, ряд работ посвящены проблеме временных и постоянных медицинских отводов, в частности, по причине низкого уровня гемоглобина крови и выявлению маркеров гемотрансмиссивных инфекций. Охарактеризовано развитие службы крови до и после реализации национального проекта «Здоровье» в России. Отмечены положительные результаты реализации Программы по развитию службы крови в рамках национального проекта «Здоровье». Выявлено недостаточное освещение в литературе вопросов оптимизации работы с донором, формирования и рационального использования донорского контингента, в связи с чем перспективно изучение проблемы в этой плоскости.

**Ключевые слова:** донорство, служба крови, мотивация доноров.

## CHARACTERISTICS OF MAIN PROBLEMS DEVELOPMENT DONATION IN RUSSIA

<sup>1</sup>Dronov E.V., <sup>2</sup>Gilmutdinov R.G., <sup>2</sup>Zakharova I.V., <sup>1</sup>Begun D.N.

<sup>1</sup>Orenburg State Medical Academy, Orenburg, e-mail: orgma@esoo.ru;

<sup>2</sup>Orenburg regional clinical station of a hemotransfusion, Orenburg, e-mail: orspk@mail.ru

According to domestic and foreign literature analyzes key development issues donation. Much of the research focused on contemporary authors study the socio-demographic profile of donors, psychological aspects, motivation and promotion of donors, a number of papers devoted to the problem of temporary and permanent medical exemption, in particular due to the low level of hemoglobin in the blood and to identify markers of blood-borne infections. Characterized by the development of service levels before and after the implementation of the national project "Health" in Russia. The positive results of the Programme for the Development of the blood service in the framework of the national project "Health". Revealed inadequate lighting in the literature questions optimize the donor, the formation and management of donor contingents, in connection with what is promising to study the problem in the plane.

**Keywords:** donorship, blood service, motivation of donors.

Развитие донорства – одна из социально значимых задач российского общества. Донор является центральным звеном в работе службы крови и клинической трансфузиологии. За период 1992-2007 гг. в России были утрачены многие существовавшие ранее методы поощрения и формирования престижа донорства. В результате снижения пропаганды донорства, отмены льгот, материального вознаграждения отмечалось сокращение числа доноров, увеличился их средний возраст [25]. По данным совета Европы, для самообеспечения страны кровью и ее компонентами необходимо иметь 40-60 донаций на 1 тыс. населения [23]. В России в 2008 году этот показатель составил 13 [26]. С 2008 года в рамках национального проекта «Здоровье» стала реализовываться программа по развитию службы крови [27], которая включала в себя три основных направления: техническое переоснащение учреждений службы крови; информатизацию процессов; развитие массового доброволь-

ного донорства [26]. За период реализации Программы в учреждениях службы крови России осуществлялась поставка высокотехнологичного медицинского оборудования, сформировано единое информационное пространство для оптимизации работы службы крови, были проведены массовые мероприятия, направленные в поддержку донорского движения России [5, 27]. В результате увеличилось число доноров клеток крови, плазмы, иммунных доноров, число кроводач. Отмечается омоложение донорских кадров. Увеличился объем дозы крови, плазмы, объем заготовки плазмы методом автоматического плазмафереза. Улучшилось качество и безопасность выпускаемой продукции компонентов крови. Последовательно внедрялись новые технологии при производстве компонентов крови: лейкофильтрация, вирусинактивация плазмы, облучение компонентов крови и другие. [4, 25]. В настоящее время острого дефицита компонентов крови нет, отсутствует необходи-

мость резкого увеличения донорского контингента. Значительное количество проблем службы крови решено, но не все поставленные цели достигнуты. На современном этапе развития службы крови основная задача – это увеличение кадровых доноров [11]. Минздрав подчеркивает важность не только количества доноров, но и важность регулярного донорства, которое позволит обеспечить систему стабильными донорами, повысит безопасность крови [33]. На первый план выходят пути оптимизации работы с донором, формирование стабильного донорского контингента.

В целях совершенствования работы с донорским контингентом, формирования приверженности к донорству, оптимальной агитации донорства необходимо иметь представление о социально-демографических, психологических характеристиках доноров и их физиологических параметрах. Ряд исследователей изучали данную проблему. Особое внимание уделено изучению мотивов кроводач [3, 4, 6, 14, 15, 20, 21, 22, 31, 32]. Баклушина Е.К с соавт. (2009) установили, что более половины всех активных доноров в возрасте от 18 до 24 лет составляют мужчины (61 %). Среди них основной контингент представлен работающими (64 %), учащиеся составили 18 %, на долю безработных и лиц без указания рода занятий пришлось 8,2 % и 9,8 % соответственно. Распределение по социальному статусу женщин-доноров аналогично таковому у мужчин: большинство составили работающие женщины (59 %), на втором месте находятся учащиеся высших и средних учебных заведений (23 %) [1]. Однако характеристики доноров имеют и региональные отличия [9, 12]. Особый интерес представляет вопрос формирования контингента доноров. Анализ донорских кадров, проведенный Гришиной О.В. (2009), показал, что кадровые доноры составляют 78,6 % среди всех доноров. Изучение донорской активности выявило, что основная масса доноров (73,1 %) сдает кровь 1 раз в год. Каждый десятый донор участвует в кровосдачах в среднем 2 раза в год, примерно одинаковое число доноров имеет низкую (сдающие кровь не каждый год) (7,6 %) и высокую (3 и более донаций в год) (7,8 %) степень донорской активности [5]. Зарубин М.В. с соавт. (2014) провели анализ продолжительности донорского стажа и выявили, что самая многочисленная группа – это доноры со стажем до 5 лет, она представляет 62 % всех доноров. В ее состав входили: все первичные доноры, которые составляют 9 % всех респондентов; 11 % – доноры резерва и 41 % – активные доноры. Из 21 % доноров со ста-

жем от 5 до 10 лет – 2 % представлены донорами резерва и 19 % – активными донорами, 2 % доноров резерва и 16 % активных доноров в совокупности дали 18 % доноров с донорским стажем более 10 лет. В целом, первичные доноры составили 9 % от всей массы доноров, 15 % – это доноры резерва, 76 % активные доноры [12]. Большинство авторов считают, что основной мотив заключается в желании помочь людям, альтруизме [3, 4, 6, 14, 20, 21, 24]. Однако показано, что донорская практика альтруистов характеризуется меньшей активностью и альтруисты в меньшей степени уверены в продолжении своей донорской практики, поэтому материальная заинтересованность доноров также должна учитываться. Кроме того, при изучении приверженности у доноров Ивановской области, было установлено, что формирование приверженности к донорству связано с удобством места донации, хорошим общим впечатлением и самочувствием донора. Около половины доноров отмечают важность льгот и социального статуса нагрудного знака «Почетный донор России». Грамотная, профессиональная работа с первичными донорами способствует формированию приверженности к донорству [28]. Интересен опыт японских коллег в сфере пропаганды и формирования приверженности к донорству. Так, Жибурт Е.Б. с соавт.(2010) сообщает, что в Японии проводится ежегодная церемония вручения Национальных призов за пропаганду донорства [8]. Были изучены причины, которые препятствуют участию в донорстве. Оказалось, что большинство доноров (64,8 %) не видит каких-либо существенных причин для этого. Однако более 20 % анкетированных ответили, что нежелание участвовать в донорстве связано с опасением за свое здоровье, боязнью заразиться во время донации, дефицитом времени [30]. Отмечено ухудшение самочувствия доноров после кровосдачи [25]. В литературе имеются сведения о влиянии гендерных и социально-экономических факторов на приверженность донорству. Veldhuizen et al (2009) выяснил, что приверженность донорству в большей степени сохраняют мужчины (частота донаций в 5 раз больше, чем у женщин), доноры в возрасте старше 24 лет, с высоким доходом, проживающие в менее урбанизированных территориях, а также в многонациональных территориях [32]. Аналогичные данные представила Клюева Е.А. с соавт.(2010) [16]. Чугриев А.Н. с соавт. указывает на зависимость распространенности донорства от демографического развития, материального благосостояния, состояния здравоохранения, уровня образова-

ния в регионе, причем последний в отличие от первых трех влияет отрицательно [29].

Одно из центральных мест в проблеме донорства занимают временные и постоянные отводы от донаций. Исследования последних лет показали, что одними из ключевых моментов в указанной проблеме являются низкий уровень гемоглобина крови и маркеры гемотрансмиссивных инфекций (ГТИ). Согласно современным представлениям, распространенность ГТИ выше у первичных доноров, а железодефицитные состояния наиболее часто встречаются у активных доноров, в связи с чем происходит потеря донорских кадров.

Известно, что маркеры гемотрансмиссивных инфекций чаще выявляются у первичных доноров [2, 25]. Так, по данным исследования доноров Ростовской области, проведенном В.В. Беляковой и А.А. Рагимовым (2012), частота выявления маркеров ГТИ среди первичных доноров в 16,3 раза превышает таковую среди повторных доноров [2]. Сходные данные получил Жибурт Е.Б. с соавт. (2013) [10]. Среди первичных доноров инфицированность ВГС составила 4,32 %, а среди повторных – 0,15 %. Маркер вирусного гепатита В у первичных доноров выявлен в 1,43 % случаев, а среди повторных – 0,02 %. Частота выявляемости маркеров сифилиса среди первичных доноров в 7,9 раз выше, чем у повторных доноров, соответственно 2,39 % и 0,3 %. Выявление маркеров ВИЧ у первичных доноров в 3 раза превышает таковую среди повторных доноров. Жибурт Е.Б. с соавт. (2013) сообщает, что сходные данные отмечают и зарубежные авторы. Так, в США распространенность маркеров ВГВ, ВГС, ВИЧ значительно выше у первичных доноров, чем среди повторных [7]. Согласно современным представлениям, безвозмездные доноры наименее опасны в плане передачи вирусных инфекций при гемотрансфузиях [28]. А.Т. Коденев с соавт. (2010) считает, что систематическая работа по привлечению добровольных безвозмездных доноров приводит к сокращению распространенности маркеров гепатитов В и С в донорском контингенте [19].

Во многих работах отмечается высокая распространенность железодефицитных состояний среди доноров. Степень выраженности этих изменений нарастает с увеличением количества кровосдач и донорского стажа [8, 30]. Доля отвода от донации по причине низкого уровня гемоглобина крови от общего числа отводов в различных исследованиях неодинакова (от 2 % до 21 %). Важным является то обстоятельство, что, несмотря на то что отвод является времен-

ным, доля возврата к донациям у отстраненных невелика. Кроме того, в силу истощения запасов железа в организме в связи с донациями, все меньшее число доноров продолжают сдавать кровь, а многие доноры, получившие звание «Почетный донор России», прекращают донации. По истечению 3 лет только 20 % от исходного числа доноров продолжают сдавать кровь [3, 5, 8, 13, 17, 18, 23].

Можно отметить, что до реализации Национального проекта «Здоровье» служба крови переживала не лучшие времена: имелась выраженная нехватка донорских кадров, уровень материально-технического оснащения был явно недостаточным. Указанные проблемы донорства в ходе реализации проекта удалось решить: в настоящий момент острого дефицита донорских кадров не отмечается, материально-техническая база улучшена, внедрено высокотехнологичное оборудование, донорство вышло на качественно новый уровень. Однако продолжает сохранять свою актуальность проблема железодефицитных состояний среди доноров, что является частой причиной относительных (временных) отводов от донации. Не отмечается тенденции к снижению встречаемости маркеров гемотрансмиссивных инфекций у доноров, в связи с чем доноры получают абсолютные (пожизненные) отводы от донации. Один из возможных путей оптимизации работы службы крови в данных условиях – грамотная работа с первичными донорами и формирование стабильного контингента кадровых доноров, последние вопросы в доступной литературе освещены недостаточно и требуется проведение исследований в данной области.

#### Список литературы

1. Баклушина Е.К., Бурсикова Д.В., Лялюхина А.А. Некоторые проблемы донорства среди лиц молодого возраста // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2009. – Т. 14. № 1. – С. 14-16.
2. Белякова В.В., Рагимов А.А. Опыт работы по выявлению маркеров гемотрансмиссивных инфекций в России и за рубежом // Вестник службы крови России. – 2012. – № 3. – С. 59-64.
3. Вершинина О.А. Медико-социальная характеристика первичных доноров крови и ее компонентов: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2011. – 24 с.
4. Гильмутдинов Р.Г. Научное обоснование совершенствования организации службы крови в субъекте Российской Федерации: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2009. – 31 с.
5. Гришина О.В. Опыт и перспективы государственного регулирования проблем донорства крови // Трансфузиология. – 2009. – Т. 10. – № 3-4. – С. 4-10.
6. Гришина О.В. Формирование и управление донорским контингентом на модели ведомственной службы крови: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2008. – 30 с.
7. Жибурт Е.Б. Особенности национальной оценки риска передачи инфекций при переливании крови / Е.Б. Жи-

бурт, А.В. Караваев, Д.А. Вайсман, С.Р. Мадзаев // *Вестник Росздравнадзора*. – 2013. – № 1. – С. 75-77.

8. Жибурт Е.Б. Опыт службы крови Японии / Е.Б. Жибурт, Е.А. Клюева, Е.А. Шестаков, М.Н. Губанова // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. – 2010. – Т. 5. – № 2. – С. 103-107.

9. Жибурт Е.Б., Кучеренко В.З., Максимов В.А. Состояние и перспективы нормативно-правового регулирования донорства и службы крови // *Экономика здравоохранения*. – 2006. – № 3-4. – С. 41-46.

10. Жибурт Е.Б., Мадзаев С.Р., Магзумова Р.З. Методические вопросы скрининга инфекций у доноров // *Вестник службы крови России*. – 2013. – № 1. – С. 30-32.

11. Зангерова Е.Ю. Современное состояние донорства крови в республике Марий Эл // *Казанский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 94. – № 1. – С. 116-120.

12. Зарубин М.В. Социология и мотивация доноров Иркутской области // *Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск)*. – 2014. – Т. 124. – № 1. – С. 83-86.

13. Карпова М.В. Показатели обмена железа у доноров со снижением уровня гемоглобина в крови / М.В. Карпова, Г.А. Зайцева, М.М. Куликова, Л.Н. Тарасова, О.А. Вершинина // *Трансфузиология*. – 2009. – Т. 10. – № 1-2. – С. 38-39.

14. Клюева Е.А. Совершенствование клинической и производственной работы службы крови субъекта российской федерации: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2012. – 29 с.

15. Клюева Е.А., Спирина Е.В., Жибурт Е.Б. Социология и мотивация доноров Ивановской области. Часть I. Общая характеристика // *Вестник службы крови России*. – 2010. – № 3. – С. 5-7.

16. Клюева Е.А., Спирина Е.В., Жибурт Е.Б. Социология и мотивация доноров Ивановской области. Часть II. Гендерные особенности // *Вестник службы крови России*. – 2010. – № 3. – С. 8-10.

17. Коднев А.Т., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Годовой ритм низкой концентрации гемоглобина у потенциальных доноров юга России // *Вестник службы крови России*. – 2009. – № 4. – С. 26-29.

18. Коднев А.Т., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Гемци-тологический скрининг доноров крови // *Вестник службы крови России*. – 2010. – № 1. – С. 19-23.

19. Коднев А.Т., Губанова М.Н., Жибурт Е.Б. Скрининг маркеров инфекций у доноров крови // *Вестник службы крови России*. – 2010. – № 2. – С. 13-16.

20. Красняков В.К. Совершенствование донорства крови и ее компонентов в Санкт-Петербурге: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 21 с.

21. Лаврова В.А. Совершенствование агитации донорства крови с учетом психологических особенностей доноров: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2009. – 22 с.

22. Леонтьев И.Л., Штейгервальд М.Б. Некоторые направления оптимизации современной организационно-экономической модели службы крови Свердловской области // *Известия Иркутской Государственной Экономической Академии*. – 2010. – № 4. – С. 161-165.

23. Лукин С.Г. Медико-социальная характеристика донорских кадров: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.

24. Ренева Л.В. Мониторинг донорских кадров – основной способ изучения социального портрета доноров / Л.В. Ренева, Л.В. Волкова, Е.В. Орлова, А.В. Казьянин // *Вестник службы крови России*. – 2012. – № 3. – С. 13-17.

25. Селиванов Е.А. Современные проблемы донорства в Российской Федерации. / Е.А. Селиванов, С.С. Бессемельцев, И.Г. Дуткевич, И.Г. Данилова, В.А. Лаврова, А.В. Четчин, В.К. Красняков, Л.В. Щелкунова, И.Н. Дегтерева, М.Ш. Григорьян // *Вестник службы крови России*. – 2011. – № 1. – С. 5-14.

26. Селиванов Е.А., Дуткевич И.Г. Производственная и клиническая трансфузиология: достижения и перспективы развития // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. – 2010. – Т. 2. – № 2. – С. 151-157.

27. Уйба В.В. Программа развития – исторический шанс для службы крови // *Трансфузиология*. – 2012. – №2. – С. 4-13.

28. Филина Н.Г. Рациональный подход к решению вопросов организации безопасного донорства / Н.Г. Филина, Е.П. Паникаровская, И.В. Похабова, Е.Б. Жибурт // *Трансфузиология*. – 2012. – Т. 13. – № 2. – С. 34-39.

29. Чугриев А.Н., Шехорский А.О. Влияние социально-экономических факторов на состояние донорства в Житомирской области // *Вестник службы крови России*. – 2009. – № 4. – С. 23-25.

30. Шарыгин С.Л., Зайцева Г.А., Ковтунова М.Е. Состояние и перспективы развития донорства крови в Кировской области // *Вестник службы крови России*. – 2004. – № 2. – С.3-7.

31. France C.R., France J.L., Kowalsky J.M., Cornett T.L., Education in donation coping strategies encourages individuals to give blood: further evaluation of a donor recruitment brochure // *Transfusion*. – 2010. – Vol. 50. – № 1. – P. 85-91.

32. Veldhuizen I.G., Doggen C.J., Atsma F., Kort W.L. Donor profiles: demographic factors and their influence on the donor career // *Vox Sanguinis*. – 2009. – Vol. 97. – P.129-138.

33. Сайт Министерства Здравоохранения [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/04/20/1799-20-aprelya-otmechaetsya-natsionalnyy-den-donora> (дата обращения 10.06.14.)

## References

1. Baklushina E.K., Bursikova D.V., Lyalyuxina A.A. Nekotorye problemy donorstva sredi lic mladogo vozrasta. *Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii*. 2009. T. 14. № 1. S. 14-16.

2. Belyakova V.V., Ragimov A.A. Opyt raboty po vyyavleniyu markerov gemotransmissivnykh infekcij v Rossii i za rubezhom. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2012. № 3. S. 59-64

3. Vershinina O.A. Mediko-social'naya charakteristika pervichnykh donоров krovi i ee komponentov. Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Sankt-Peterburg, 2011. – 24 s.

4. Gil'mutdinov R.G. Nauchnoe obosnovanie sovershenstvovaniya organizacii sluzhby krovi v sub'ekte Rossijskoj Federacii. Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Moskva, 2009. – 31 s.

5. Grishina O.V. Opyt i perspektivy gosudarstvennogo regulirovaniya problem donorstva krovi. *Transfuziologiya*. 2009. T. 10. № 3-4. S. 4-10.

6. Grishina O.V. Formirovanie i upravlenie donorskim kontingentom na modeli vedomstvennoj sluzhby krovi. Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Moskva, 2008. – 30 s.

7. Zhiburt E.B. Osobennosti nacional'noj ocenki riska peredachi infekcij pri perelivani-krovi. / E.B. Zhiburt, A.V. Karavaev, D.A. Vajsman, S.R. Madzaev // *Vestnik Roszdraznadzora*. 2013. № 1. S. 75-77

8. Zhiburt E.B. Opyt sluzhby krovi Yaponii. / E.B. Zhiburt, E.A. Klyueva, E.A. Shestakov, M.N. Gubanov // *Vestnik Nacional'nogo mediko-xirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova*. 2010. T. 5. № 2. S. 103-107.

9. Zhiburt E.B., Kucherenko V.Z., Maksimov V.A. Sostoyanie i perspektivy normativno-pravovogo regulirovaniya donorstva i sluzhby krovi. *E'konomika zdravooxraneniya*. 2006. № 3-4. S. 41-46.

10. Zhiburt E.B., Madzaev S.R., Magzumova R.Z. Metodicheskie voprosy skringinga infekcij u donоров. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2013. № 1. S. 30-32.

11. Zangerova E.Yu. Sovremennoe sostoyanie donorstva krovi v respublike Marij E'l. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2013. T. 94. № 1. S. 116-120.

12. Zarubin M.V. Sociologiya i motivaciya donorov Irkutskoj oblasti. Sibirskij medi-cinskij zhurnal (g. Irkutsk). 2014. T. 124. № 1. S. 83-86.
13. Karpova M.V. Pokazateli obmena zheleza u donorov so snizheniem urovnya gemoglobina v krovi. / M.V. Karpova, G.A. Zajceva, M.M. Kulikova, L.N. Tarasova, O.A. Vershinina // Transfuziologiya. 2009. T. 10. № 1-2. S. 38-39.
14. Klyueva E.A. Sovershenstvovanie klinicheskoy i proizvodstvennoj raboty sluzhby krovi sub»ekta rossijskoj federacii. Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Moskva, 2012. –29 s.
15. Klyueva E.A., Spirina E.V., Zhiburt E.B. Sociologiya i motivaciya donorov Ivanovskoj oblasti. Chast' I. Obshhaya charakteristika. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2010. № 3. S. 5-7
16. Klyueva E.A., Spirina E.V., Zhiburt E.B. Sociologiya i motivaciya donorov Ivanovskoj oblasti. Chast' II. Gendernye osobennosti. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2010. № 3. S. 8-10
17. Kodenev A.T., Gubanova M.N., Zhiburt E.B. Godovoj ritm nizkoj koncentracii gemoglobina u potencial'nyx donorov yuga Rossii. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2009. № 4. S. 26-29.
18. Kodenev A.T., Gubanova M.N., Zhiburt E.B. Gemocitologicheskij skrining donorov krovi. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2010. № 1. S. 19-23
19. Kodenev A.T., Gubanova M.N., Zhiburt E.B. Skrining markerov infekcij u donorov krovi. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2010. № 2. S. 13-16.
20. Krasnyakov V.K. Sovershenstvovanie donorstva krovi i ee komponentov v Sankt-Peterburge. Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Sankt-Peterburg, 2009. –21 s.
21. Lavrova V.A. Sovershenstvovanie agitacii donorstva krovi s uchedom psixologicheskix osobennostej donorov. Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Sankt-Peterburg, 2009. –22 s.
22. Leont'ev I.L., Shtejgerval'd M.B. Nekotorye napravleniya optimizacii sovremennoj organizacionno-e'konomicheskoy modeli sluzhby krovi Sverdlovskoj oblasti. Izvestiya Irkutskoj Gosudarstvennoj E'konomicheskoy Akademii. 2010. № 4. S. 161-165
23. Lukin S.G. Mediko-social'naya charakteristika donorskix kadrov. Avtoref. dis. kand. med. nauk. – Moskva, 2004. –23 s.
24. Reneva L.V. Monitoring donorskix kadrov – osnovnoj sposob izucheniya social'nogo portreta donorov. / L.V. Reneva, L.V. Volkova, E.V. Orlova, A.V. Kaz'yanin // Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2012. № 3. S. 13-17.
25. Selivanov E.A. Sovremennye problemy donorstva v Rossijskoj Federacii. / E.A. Selivanov, S.S. Bessmel'cev, I.G. Dutkevich, I.G. Danilova, V.A. Lavrova, A.V. Chechetkin, V.K. Krasnyakov, L.V. Shhelkunova, I.N. Degtereva, M.Sh. Grigor'yan // Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2011. № 1. S. 5-14.
26. Selivanov E.A., Dutkevich I.G. Proizvodstvennaya i klinicheskaya transfuziologiya: do-stizheniya i perspektivy razvitiya. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova. 2010. T. 2. № 2. S. 151-157.
27. Ujba V.V. Programma razvitiya – istoricheskij shans dlya sluzhby krovi. Transfuziologiya. 2012. №2. S. 4-13
28. Filina N.G. Racional'nyj podhod k resheniyu voprosov organizacii bezopasnogo do-norstva. / N.G. Filina, E.P. Panikarovskaya, I.V. Poxabova, E.B. Zhiburt // Transfuziologiya. 2012. T. 13. № 2. S. 34-39.
29. Chugriev A.N., Shexorskij A.O. Vliyanie social'no-e'konomicheskix faktorov na sostoyanie donorstva v Zhitomirskoj oblasti. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2009. № 4. S. 23-25.
30. Sharygin S.L., G.A. Zajceva, M.E. Kovtunova. Sostoyanie i perspektivy razvitiya donorstva krovi v kirovskoj oblasti. Vestnik sluzhby krovi Rossii. 2004. № 2. S3-7.
31. France C.R., France J.L., Kowalsky J.M., Cornett T.L., Education in donation coping strategies encourages individuals to give blood: further evaluation of a donor recruitment brochure // Transfusion. – 2010. – Vol. 50. – № 1. – R. 85-91.
32. Veldhuizen I.G., Doggen C.J., Atsma F., Kort W.L. Donor profiles: demographic factors and their influence on the donor career // Vox Sanguinis. – 2009. – Vol. 97. – P.129-138.
33. Sajt Ministerstva Zdravooxraneniya [E'lektronnyj resurs]. – URL: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2014/04/20/1799-20-aprelya-otmechaetsya-natsionalny-den-donora> (data obrashheniya 10.06.14.)

#### Рецензенты:

Борщук Е.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения №1, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Оренбург;

Каспрук Л.И., д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения №1, ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Оренбург.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

УДК 611.728.2:616.831 – 009.11

## ФОРМИРОВАНИЕ НЕСТАБИЛЬНОСТИ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

**Затравкина Т.Ю., Норкин И.А.**

*ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии»  
Министерства здравоохранения РФ, Саратов, e-mail: zatravkinat@rambler.ru*

В обзоре проведен анализ литературных данных о формировании нестабильности тазобедренного сустава у пациентов с детским церебральным параличом. Широко освещен механизм развития тазобедренного сустава у детей с тонусными расстройствами с точки зрения архитектоники проксимального отдела бедренной кости. Рассмотрена роль дисбаланса отдельных мышечных групп и постуральных нарушений с точки зрения взаимодействия костных и мышечных компонентов тазобедренного сустава. Авторы заключают, что до настоящего времени не существует стандартной схемы подхода к выбору способа хирургического вмешательства при нестабильности тазобедренного сустава у детей с детским церебральным параличом. При разработке подобных стандартов и алгоритмов, по мнению авторов, важно учитывать возраст пациентов, степень тонусных расстройств, а также функциональные ограничения.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, дети, нестабильность тазобедренного сустава.

## DEVELOPMENT OF THE HIP JOINT INSTABILITY IN CHILDREN WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY

**Zatravkina T.U., Norkin I.A.**

*Saratov Reserch Institute of Travmatology and Orthopedics, Saratov,  
e-mail: zatravkinat@rambler.ru*

The literature data of evolution of hip instability in patients with infantile cerebral palsy had been analyzed in current review. The mechanism of development of hip joint was studied. The architectonic of proximal femur in case of muscle tone disturbance was observed. The role of muscle disbalance and postural contravention conserving bone and muscle components interaction was studied. The authors conclude that there is no standard scheme of management selection in case of hip instability in children with cerebral palsy. It is important to consider patient age, leak of function and grade of muscle tone in development of this algorithm and scheme.

**Keywords:** infantile cerebral palsy, children, hip joint instability.

Детский церебральный паралич (ДЦП), наряду с аутизмом и умственной отсталостью, входит в число заболеваний, которые значительно затрудняют качество жизни пациента и его семьи. По определению Научной группы Всемирной Организации Здравоохранения (1980), детские церебральные параличи – это группа психоречевых и моторных непрогрессирующих синдромов, которые являются следствием повреждения головного мозга в антенатальном, интранатальном и раннем постнатальном периодах. Указанные расстройства могут сопровождаться нарушениями зрения, слуха, расстройствами чувствительности, судорожным синдромом. В Российской Федерации в структуре детской инвалидности заболевания центральной нервной системы, в том числе детский церебральный паралич, занимают третье место. Низкое качество жизни и социальная дезадаптация этой группы пациентов побуждает специалистов к постоянному поиску эффективных методов лечения и реабилитации. Детский церебральный паралич является причиной инвалидизации де-

тей в 30 – 70 % случаев, причем около 25 % больных теряют возможность к передвижению [8].

Распространенность ДЦП, по данным зарубежных исследований, составляет от 1,0 до 3,8 на 1000 новорожденных, родившихся живыми [1,13,29,36]. В 2010 г. на территории РФ насчитывалось 71 429 детей, страдающих ДЦП, впервые этот диагноз был выставлен в 6978 случаях [2]. К сожалению, тенденции к снижению числа больных ДЦП не отмечается. По мнению специалистов, это связано с ростом выживаемости среди глубоко недоношенных новорожденных. В отечественной клинической практике используется классификация К. А. Семеновой (1978) [6], в рамках которой выделены следующие формы ДЦП: 1) спастическая диплегия; 2) двойная гемиплегия; 3) гиперкинетическая форма; 4) атонически-астатическая форма; 5) гемиплегическая форма. Данная классификация учитывает только клиническую форму ДЦП и не уточняет степень нарушения двигательных навыков и динамику состояния на фоне проводимого лечения.

### Формирование нестабильности тазобедренного сустава у детей с ДЦП

У детей с детским церебральным параличом среди ортопедической патологии доминируют поражения нижних конечностей. Торсионно-вальгусное формирование проксимального отдела бедренной кости отмечается у 92 % [4,9,17]. Формирование патологии опорно-двигательного аппарата у детей, страдающих детским церебральным параличом, является сложным многофакторным процессом. При ДЦП состояние тазобедренного сустава невозможно рассматривать отдельно от неврологического статуса больного, выраженности тонусных нарушений, степени двигательной активности, а также возраста пациента. Развитие тазобедренного сустава у детей с двигательными нарушениями значительно отличается от такового у здоровых детей. У пациентов с ДЦП отмечается отставание развития двигательных навыков и их патологическая трансформация [33,39], сочетание спастичности и слабости отдельных мышечных групп, что приводит к формированию патологической позы и походки, неравномерной нагрузке на проксимальный отдел бедра [5].

Нестабильность тазобедренного сустава (ТБС), по мнению И.Б. Зеленецкого (2011), – это его структурно-функциональное состояние, характеризующееся дисбалансом сил с результирующей в деаксации – децентрации, что клинически проявляется дезартикуляцией (подвывихом, вывихом) [10]. С нашей точки зрения, нестабильность тазобедренного сустава – это понятие в большей степени функциональное, свидетельствующее о нарушении опорности и изменении взаимоотношений в ТБС при вертикальной нагрузке. Распространенность нестабильности ТБС у детей с детскими церебральными параличами варьирует в диапазоне от 1 до 75 %. Наиболее часто нестабильность ТБС развивается у детей со спастическими тетрапарезами и, наоборот, – реже у детей с односторонним поражением [34].

В тяжелых случаях нестабильность ТБС принимает крайнюю форму – вывих головки бедра. Следствием вывиха бедра является болевой синдром, развитие деформаций позвоночного столба, ограничение двигательной активности (утрата возможности стоять и ходить) и трудности в соблюдении личной гигиены [14]. От 19 до 47 % взрослых пациентов с тяжелым течением ДЦП страдают от интенсивного болевого синдрома, связанного с нестабильностью ТБС [15,23]. Популяционные исследования, проводимые в течение последних десяти лет, достоверно указывают на связь развития

нестабильности ТБС и класса функциональных ограничений по Gross Motor Function Classification System (GMFCS) (Palisano R.J., 1997) [21,22,24,27,34], с наличием или отсутствием самостоятельной ходьбы, тяжестью двигательных нарушений и их распространенностью (гемипарез, диплегия, тетраплегия) [21,24,35]. Миогенные контрактуры ТБС и патологические паттерны ходьбы, развивающиеся с возрастом, лишь усугубляют нестабильность ТБС.

Тазобедренный сустав окружен мощным мышечным массивом, который в случае спастического синдрома создает неправильно направленную мышечную тягу, что приводит к перераспределению давления в эпифизарной зоне роста. Carter et al. в 1987 г. выдвинул гипотезу, что развитие шейно-диафизарного угла (ШДУ) зависит от ориентации зоны роста диафиза бедренной кости, которая определяется направлением действия касательного напряжения [16]. К примеру, ШДУ бедренной кости двухлетнего ребенка составляет около 135°. По мере роста ребенка к 7 годам ШДУ уменьшается, в среднем, до 125°, форма бедренной кости приближается к таковой у взрослого человека. У ребенка того же возраста, страдающего ДЦП, ориентация зоны роста сохраняет расположение, характерное для 2 лет, и отсутствует уменьшение ШДУ. Это происходит в результате недостаточной периодической нагрузки веса тела ребенка на проксимальный отдел бедра [30]. В работе T. Ribble (2001) проводится анализ вариантов распределения векторов давления в зоне ростковой пластинки в диафизе бедренной кости в норме и при спастическом синдроме. У новорожденного ребенка тангенциальное напряжение выше в медиальных участках зоны роста. В течение первых двух лет жизни происходит перераспределение давления на проксимальный отдел бедра и тангенциальное напряжение увеличивается в латеральных отделах зоны росткового хряща, что стимулирует их рост и, соответственно, обуславливает уменьшение ШДУ. И наоборот, тангенциальное напряжение в тех же участках бедренной кости в условиях спастического синдрома остается относительно низким, на что указывает вальгусная ориентация зоны роста. Это предположение подтверждается тем, что в условиях физиологической нагрузки воздействие веса тела на проксимальный отдел бедра уменьшает выраженность вальгусной деформации [30].

У детей с детским церебральным параличом анатомические структуры бедренной кости и вертлужной впадины подвергаются патологической трансформации. В условиях спастического синдрома физиологиче-

ского уменьшения ШДУ и угла антеторсии проксимально отдела бедренной кости не происходит. Вертлужная впадина сохраняет уплощенную форму, угол вертикального наклона впадины увеличен относительно нормы. Задерживается образование вторичного ядра окостенения в подвздошной кости, образующей крышу подвздошной впадины [5]. Увеличение ШДУ и угла антеторсии ПОБК приводит к постепенному латеральному смещению головки бедренной кости относительно крыши вертлужной впадины. Изолированное увеличение ШДУ или угла антеторсии ПОБК практически не сказывается на стабильности ТБС, в отличие от увеличения скошенности вертлужной впадины, которое является более существенным в возникновении нестабильности ТБС [10]. Установлено, что при децентрации ТБС (смещении головки бедренной кости латерально на 5 мм и угле Виберга 15°) уровень напряженно-деформированного состояния в передне-нижней части головки бедренной кости повышается почти в два раза по сравнению с нормой и продолжает резко увеличиваться при дальнейшей децентрации. Уровень напряженного состояния увеличивается почти вдвое, а наиболее напряженной областью является зона прерывания контакта головки бедренной кости со сводом вертлужной впадины. Этим обуславливается возникновение участков начальной дегенерации хряща головки бедренной кости и вертлужной впадины [12]. При помощи математического моделирования (метод конечных элементов) выявлено нарушение в системе «давление/растяжение» в сторону повышения давления в медиальных отделах головки и шейки бедренной кости при недостаточном растяжении тех же участков [30]. Изменение угла и силы мышечного воздействия ТБС приводит к возникновению патологических напряжений и соответственно отражается на архитектонике костной ткани. Согласно закону Вольфа, кость изменяет свою структуру в соответствии с получаемой функциональной нагрузкой [38]. Исследователи предполагают, что усиление сдавливания стимулирует рост медиальных участков шейки бедренной кости, что приводит к вальгизации ее шейки и головки. Это косвенно подтверждается деформацией зоны росткового хряща в области головки бедренной кости у детей с ДЦП [28]. Мышечный дисбаланс лишь усугубляет возникшую ситуацию. В эксперименте доказано нарушение роста длинных костей и мышц в зоне мышечно-сухожильных переходов у животных с искусственно вызванной спастичностью [42]. Одновременно нарушается рост самой мышцы в длину, обя-

зательным условием которого является чередование сокращения и расслабления. Кроме того, резкое повышение тонуса аддукторов и гипотония ягодичных мышц создают ситуацию дистонии и силового дисбаланса мышц, окружающих тазобедренный сустав [5]. Спазм мышц – аддукторов бедра постепенно снижает объем движений в ТБС в среднем с 43° до 34° у детей в возрасте от 2 до 14 лет. Уменьшение объема наружной ротации бедра, ярче выраженное в возрасте до 7 лет, происходит с 57° до 40° [25]. Недостаточная функция мышц, имеющих местом прикрепления большой вертел, не оказывает стимулирующего действия на его развитие. В итоге задерживается формирование вторичных точек окостенения в области большого вертела [5]. Наибольшее влияние на вертикальную стабильность тазобедренного сустава оказывают *m. rectineus*, *m. adductor longus*, *m. adductor brevis*, *m. adductor magnus*, *m. rectus femoris*. При изменении антеторсии ПОБК наибольший вклад в дестабилизацию ТБС вносят *m. gluteus medius*, *m. gluteus minimus*, *m. tensor fasciae latae*. Действие *m. iliopsoas* при возрастании ацетабулярного индекса до 25° стабилизирует ТБС, более 25° – приводит к дестабилизации сустава [10]. Все вышеописанные факторы предопределяют формирование нестабильности и стойких контрактур (сгибательных, ротационных, приводящих) тазобедренного сустава у детей с ДЦП.

Формирование нестабильности тазобедренного сустава коррелирует с двигательными возможностями пациента. В своей работе J. Robin и соавт. (2008) приводят данные, полученные при обследовании пациентов с ДЦП, относящихся к различным функциональным классам по GMFCS. При I классе GMFCS среднее значение угла антеторсии шейки бедренной кости составляет 30,4° (11-50°), при II классе – 35,5° (8-65°), при III классе – 40,5° (25-76,5°). При IV и V классах этот показатель практически не меняется – 40,1° (25°-60°) и 40,5° (31°-55°) соответственно. Среднее значение ШДУ постепенно увеличивается, начиная с 135,9° (135°-145°) при I классе GMFCS, до 163° (151°-178°) у пациентом V класса [32]. Отмечается достоверная корреляционная связь между способностью пациента ходить (самостоятельно или с использованием вспомогательных устройств) и частотой развития вывиха бедра [35]. Таким образом, у пациентов, чьи двигательные нарушения минимальны (I класс GMFCS), ТБС развивается близким к нормальному. Это совпадает с нашими наблюдениями. Однако в литературе недостаточно отражена динамика изменения параметров тазобедренного су-

става, характерная для пациентов с ДЦП различных возрастных групп, и её связь с тяжестью и распространенностью тонусных нарушений.

При рассмотрении вопроса нестабильности тазобедренного сустава у детей с ДЦП необходимо также упомянуть постуральные нарушения, возникающие вследствие спастического синдрома. Основным механизмом поддержания баланса в норме является так называемая голеностопная стратегия, предусматривающая балансирование на уровне голеностопного сустава [7]. При наличии повышенного тонуса мышц голени стопа ребенка приобретает эквинусную установку. Сгибание в тазобедренных и коленных суставах в таком случае является компенсаторным для удержания равновесия в положении стоя [3]. У детей младшего возраста с ДЦП в формировании позы и развитии двигательных навыков значительную негативную роль играет повышение мышечного тонуса, дефицит селективной функции мышц-антагонистов, патологическая рефлекторная активность, а у детей старшего возраста – контрактуры в суставах, нарушающие их соосность. Варианты нарушения позы и походки у пациентов со спастическими гемиплегией и диплегией подробно рассмотрены в работах Winters T.F. и соавт. (1987) и Rodda J. и соавт. (2001); создана подробная классификация, алгоритм лечебной тактики [31,38].

Порядок обследования и диспансеризации пациентов с ДЦП является важным, актуальным вопросом в практике ортопедов всего мира. Созданы несколько стандартов обследования детей с ДЦП для своевременной диагностики нестабильности ТБС (в иностранной литературе распространён термин «hip surveillance», означающий, если переводить дословно, «наблюдение бедра»), представляющий собой комплекс мероприятий направленных на раннее выявление и своевременное лечение нестабильности ТБС у пациентов ДЦП [11,20,40]. Исследователями установлено, что в регионах, где внедрена подобная система обследования нестабильность ТБС развивается достоверно реже, чем в регионах, где профилактические осмотры пациентов не производятся [19].

### Заключение

Нестабильность тазобедренных суставов – одна из наиболее распространенных ортопедических патологий у пациентов с детским церебральным параличом. Это понятие как функциональное, так и анатомическое и требует комплексного подхода в диагностике и лечении. Нестабильность

ТБС у детей с детским церебральным параличом, в отличие от дисплазии тазобедренных суставов, является приобретенным состоянием и развивается постепенно по мере нарастания двигательных ограничений. Несмотря на многочисленные попытки стандартизации диагностики и лечения нестабильности ТБС у детей с ДЦП, единого общепринятого протокола до сих пор не существует. С нашей точки зрения, актуальным на данный момент является создание стандартизованных алгоритмов наблюдения и лечения на основании возрастных особенностей строения тазобедренного сустава у детей с ДЦП.

### Список литературы

1. Воронов И.А. Распространенность и структура заболеваемости детским церебральным параличом в Кургане // Гений Ортопедии. – 2000. – №4. – С.76-78.
2. Доклад о положении детей и семей, имеющих детей в Российской Федерации за 2011 год. URL: [http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va\\_WebPages/page\\_n009\\_dopd11?OpenDocument](http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va_WebPages/page_n009_dopd11?OpenDocument)
3. Кенис В.М., Иванов С.В., Степанова Ю.А. Патология позы и деформация стоп у детей с церебральными параличами // Травматология и ортопедия России. – 2011. – 3(61). – С.40-4.
4. Ненахова Я.В. Ортопедические аспекты коррекции патологии опорно-двигательного аппарата больных детским церебральным параличом: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Пермь, 2008. – С.10.
5. Петрухова И.С., Лузинович В.М., Сологубов Е.Г. Регуляция позы и ходьбы при детском церебральном параличе и некоторые способы коррекции. – М.: Книжная палата, 1996. – С.34-55.
6. Семенова К.А. Восстановительное лечение у детей с перинатальным поражением нервной системы и ДЦП. – М., 2007. – С. 263.
7. Сковорцов Д.В. Клинический анализ движений. Стабилометрия. – М.: Антидор, 2000. – С.192.
8. Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации. – СПб.: Изд-во «Гиппократ», 2003. – С. 371.
9. Фадеева Ю.В. Особенности функционального состояния нижних конечностей и инструментальная диагностика его нарушений у подростков с ортопедо-неврологической патологией: автореф. ... дис. канд. мед. наук. – М., 2010. – С.14.
10. Зеленецкий И.Б., Яреско А.В. Математический анализ условий возникновения нестабильности тазобедренного сустава при различных анатомических отклонениях в строении проксимального отдела бедренной кости и вертлужной впадины // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. – №4. – С.18-5.
11. Корольков А.И., Люткевич Н.И., Хашук А.В. Концептуальные подходы к диагностике и профилактическому лечению подвывиха и вывиха бедра у больных с детским церебральным параличом // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – №3. – С.20-27.
12. Корольков А.И., Мителева З.М., Лапонин И.В. Значение децентрации в биомеханике тазобедренного сустава у детей // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №2. – С.49-54.
13. Arneson C., Durkin M., Benedict R., Brief report: prevalence of cerebral palsy-autism and developmental disabilities monitoring network, three sites // Disability and Health Journal. – 2009. – №2. – P.45-8.

14. Bagg M.R., Farber J., Miller F. Long – term follow-up of hip subluxation in cerebral palsy patients // *J Pediatr Orthop.* – 1993. – №13. – P.32-6.
15. Boldingh E.J.K. Pain and disabilities related to hip disorders in adults with severe cerebral palsy: diss. Amsterdam University, Netherlands, 2012.
16. Carter D.R., Orr T.E., Fyrie D.P., Schurman, D.J. Influences of mechanical stress on prenatal and postnatal skeletal development // *Clinical Orthopedics and Related Research.* – 1987. – №219. – P. 237-250.
17. Cornell N.S. The hip in cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neur.* – 1995. – №37. – P.3-18.
18. Dobson F., Boyd R.N., Parrott J., Natrass G.R., Graham H.K. Hip surveillance in children with cerebral palsy // *J. Bone Joint Surg.* – 2002. – Vol.84-B. – P.720-6.
19. Elkamil A.I., Andersen G.L., Hägglund G., Lamvik T., Skranes J., Vik T. Prevalence of hip dislocation among children with cerebral palsy in regions with and without a surveillance programme: a cross sectional study in Sweden and Norway // *BMC Musculoskeletal Disorders.* – 2011. – №12. – P. 284.
20. Gordon G.S., Simkiss D.E. A systematic review of evidence for hip surveillance in children with cerebral palsy // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2006. – №88. – P.1492-96.
21. Hägglund G., Lauge-Pedersen H., Wagner P. Characteristic of children with hip displacement in cerebral palsy // *BMC Musculoskeletal Disorders.* – 2007. – №8. – P.101.
22. Hägglund G., Andersson S., Düppe H., Lange-Pedersen H., Nordmark E., Westborn L. Prevention of dislocation of hip in children with cerebral palsy // *J. Bone Joint Surg.* – 2005. – Vol. 89-B. – P. 95-101. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/8/101>
23. Hodgkinson I., Jindrich M.L., Duhaut P., Vadot J.P., Metton G., Berard C. Hip pain in 234 non-ambulation adolescents and young adults with cerebral palsy: cross-sectional multicenter study // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2001. – № 43. – P. 806-8.
24. Larnert P., Risto O., Hägglund G., Wagner P. Hip displacement in relation to age and gross motor function in children with cerebral palsy // *Journal of Child Orthop.* – 2014. DOI 10.1007/s11832-014-0570-7. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11832-014-0570-7>
25. Nordmark E., Hägglund G., Lauge-Pedersen H., Wagner P., Webstom L. Development of lower limb range of motion from early childhood to adolescence in cerebral palsy: a population-based study // *BMC Medicine.* – 2009. – Vol.7. – №65. – Available at:
26. Palisano R.J., Rosenbaum P.L., Walter S.D., Russell D.J., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1997. – №39. – P.214-23.
27. Piszczatowski S. Analysis of the stress and strain in hip joint of children with adductor spasticity due to cerebral palsy // *Acta of Bioengineering and Biomechanics.* – 2008. – Vol. 10. – №2. – P. 51-6.
28. Platt M.J., C. Cans, A. Johnson, G. Surman, M. Topp, M.G. Torrioli, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (< 1500 g) or prematurely (<32 weeks) in 16 European centers: a database study // *Lancet.* – 2009. – №369. – P.43-50.
29. Ribble T.G., Santare M.H., Miller F. Stresses in the growth plate of the developing proximal femur // *Journal of applied biomechanics.* – 2001. – №17. – P.129-141.
30. Rodda J., Graham H.K. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basic for a management algorithm // *Eur J Neurol.* – 2001. – Vol.8. – №5. – P. 98-108.
31. Robin J., Kerr Graham H., Selder P., Dobson F., Smith K., Baker R. Proximal femoral geometry in cerebral palsy // *J. Bone Joint Surg.* – 2008. – Vol. 90-B. – P.1372-9.
32. Rosenbaum P.L., Walter S.D., Hanna S.E., Palisano R.J., Russell D.J., Raina P. et al. Prognosis for Gross Motor Function in Cerebral Palsy // *JAMA* – 2002. – № 288. – P.1357-63.
33. Soo B., Howard J.J., Boyd R.N., Reid S.M., Lanigan A., Wolfe R. et al. Hip Displacement in Cerebral Palsy // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2006. – № 88. – P.121-9.
34. Terjesen T. The natural history of hip development in cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2012. – № 54. – P. 951-57.
35. Watson L., Blaire E., Stanley F.J. Report of the Western Australia cerebral palsy register to birth year 1999 in Perth. In: TVW Telethon Institute for Child Health Research // Perth, Australia. – 2009.
36. Winters T.F., Cage J.R., Hicks R. Gait patterns in spastic hemiplegia in children and young adults // *J Bone Joint Surg [Am].* – 1987. – Vol.69-A. – P. 437-41.
37. Wolff J. The law of bone remodeling. Berlin // Springer Verlag. – 1986. – P. 24.
38. Wu Y.W., Day S.M., Strauss D.J., Shavelle R.M. Prognosis for Ambulation in Cerebral Palsy: A Population-Based Study // *Pediatrics.* – 2004. – Vol. 114. – №5. – P. 1264-71.
39. Wynter M., Gibson N., Kentish M., Love S.C., Thomson P., Graham H.K. Consensus statement on hip surveillance for children with cerebral palsy: Australian standards of care // *Australian Academy of Cerebral Palsy and Developmental Medicine*, 2008.
40. Ziv I., Blackburn N., Rang M., Koreska J. Muscle growth in normal and spastic mice // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1984. – № 26. – P. 94-9.

## Referens

- Voronov I.A. Prevalence and structure incidence of infantile cerebral palsy in Kurgan // *Orthopedics Genius.* – 2000. – №4. – P.76-78.
- The report on condition of children and the families having children in the Russian Federation for 2011. [Available at]: [http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va\\_WebPages/page\\_n009\\_dopd11?OpenDocument](http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va_WebPages/page_n009_dopd11?OpenDocument)
- Kenis V.M., Ivanov S.V., Stepanova Yu.A. Postural pathology and feet deformation in children with cerebral palsy // *Traumatology and orthopedics of Russia.* – 2011. – 3(61). – P.40 – 4.
- Nenakhova Ya.V. Orthopedic aspects of correction of motor system in patients with infantile cerebral palsy: academic diss. – Perm. 2008. – P.10.
- Petrukhova I.S. Luzinovich V. M., Sologubov E.G. Postural and ambulation regulation in infantile cerebral palsy and some methods of correction. – M.: Knizhnaya palata, 1996. – P.34 – 55.
- Semenova K.A. Rehabilitation treatment at of children with perinatal defeat of nervous system and cerebral spastic infantile palsy. – M., 2007. – P. 263.
- Skvortsov D.V. Clinical analysis of movements. Stabilometry. – M.: Antydor, 2000. – P.192.
- Reference book on medico-social examination and rehabilitation. – S-Pt.: «Hypocratus», 2003. – P. 371
- Fadeyeva Yu.V. Features of functional condition of the lower extremities and instrumental diagnostic of its disturbance in teenagers with orthopedist – neurologic pathology: academic diss., – M., 2010. – P.14.
- Zelenetsky I.B., Yaresko A.V. Mathematic analysis of conditions of emergence of coxofemoral joint instability at various anatomic deviations in a structure of proximal femur and acetabulum // *Orthopedics, traumatology and prosthetics.* – 2011. – №4. – P.18 – 5.
- Korolkov A.I., Lyutkevich N. I., Haschuk A.V. Conceptual approaches to diagnostics and preventive treatment of a hip subluxation and dislocation in patients with infantile cerebral palsy // *Orthopedics, traumatology and prosthetics.* – 2013. – №3. – P.20 – 27.
- Korolkov A.I., Miteleva Z.M., Laponin I.V. Significance of decentration in biomechanics of a coxofemoral joint in children // *Orthopedics, traumatology and prosthetics.* – 2006. – №2. – P.49 – 54.

13. Arneson C., Durkin M., Benedict R., Brief report: prevalence of cerebral palsy-autism and developmental disabilities monitoring network, three sites // *Disability and Health Journal*. – 2009. №2. – P.45–8.
14. Bagg M.R., Farber J., Miller F. Long – term follow-up of hip subluxation in cerebral palsy patients // *J Pediatr Orthop*. – 1993. №13. – P.32–6.
15. Boldingh E.J.K. Pain and disabilities related to hip disorders in adults with severe cerebral palsy: diss. Amsterdam University, Netherlands, 2012.
16. Carter D.R., Orr T.E., Fyrie D.P., Schurman, D.J. Influences of mechanical stress on prenatal and postnatal skeletal development // *Clinical Orthopedics and Related Research*. – 1987. №219. – P. 237-250.
17. Cornell N.S. The hip in cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neur.* – 1995. №37. – P.3 – 18.
18. Dobson F., Boyd R.N., Parrott J., Nattrass G.R., Graham H.K. Hip surveillance in children with cerebral palsy // *J. Bone Joint Surg*. – 2002. Vol.84-B. – P.720-6.
19. Elkamil A. I., Andersen G. L., Hägglund G., Lamvik T., Skranes J., Vik T. Prevalence of hip dislocation among children with cerebral palsy in regions with and without a surveillance programme: a cross sectional study in Sweden and Norway // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2011. №12. – P. 284.
20. Gordon G.S., Simkiss D.E. A systematic review of evidence for hip surveillance in children with cerebral palsy // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 2006. №88. – P.1492 -96.
21. Hägglund G., Lauge-Pedersen H., Wagner P. Characteristic of children with hip displacement in cerebral palsy // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2007. №8. – P.101
22. Hägglund G., Andersson S., Düppe H., Lange-Pedersen H., Nordmark E., Westborn L. Prevention of dislocation of hip in children with cerebral palsy // *J. Bone Joint Surg.* -2005. Vol. 89-B. – P. 95-101. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/8/101>
23. Hodgkinson I., Jindrich M.L., Duhaut P., Vadot J.P., Metton G., Berard C. Hip pain in 234 non-ambulation adolescents and young adults with cerebral palsy: cross-sectional multicenter study // *Dev. Med. Child Neurol*. – 2001. № 43. – P. 806-8.
24. Larnert P., Risto O., Hägglund G., Wagner P. Hip displacement in relation to age and gross motor function in children with cerebral palsy // *Journal of Child Orthop*. – 2014. DOI 10.1007/s11832-014-0570-7. URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11832-014-0570-7>
25. Nordmark E., Hägglund G., Lauge-Pedersen H., Wagner P., Webstom L. Development of lower limb range of motion from early childhood to adolescence in cerebral palsy: a population-based study // *BMC Medicine* – 2009. Vol.7. №65. – Available at:
26. Palisano R.J., Rosenbaum P.L., Walter S.D., Russell D.J., Wood E., Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol*. – 1997. №39. – P.214-23.
27. Piszczatowski S. Analysis of the stress and strain in hip joint of children with adductor spasticity due to cerebral palsy // *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. – 2008. Vol. 10. №2. – P. 51-6.
28. Platt M.J., C. Cans, A. Johnson, G. Surman, M. Topp, M.G. Torrioli, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (< 1500 g) or prematurely (<32 weeks) in 16 Europeans centers: a database study // *Lancet*. – 2009. №369. – P.43-50.
29. Ribble T.G., Santare M.H., Miller F. Stresses in the growth plate of the developing proximal femur // *Journal of applied biomechanics*. – 2001. №17. – P.129-141.
30. Rodda J., Graham H.K. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basic for a management algorithm // *Eur J Neorol*. – 2001. Vol.8. №5. – P. 98-108.
31. Robin J., Kerr Graham H., Selder P., Dobson F., Smith K., Baker R. Proximal femoral geometry in cerebral palsy // *J. Bone Joint Surg*. – 2008. Vol. 90-B. – P.1372-9.
32. Rosenbaum P.L., Walter S.D., Hanna S.E., Palisano R.J., Russell D.J., Raina P. et al. Prognosis for Gross Motor Function in Cerebral Palsy // *JAMA* – 2002. № 288. – P.1357 – 63.
33. Soo B., Howard J.J., Boyd R.N., Reid S.M., Lanigan A., Wolfe R. et al. Hip Displacement in Cerebral Palsy // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2006. № 88. – P.121–9.
34. Terjesen T. The natural history of hip development in cerebral palsy // *Dev. Med. Child Neurol*. – 2012. № 54. – P. 951-57.
35. Watson L., Blaire E., Stanley F.J. Report of the Western Australia cerebral palsy register to birth year 1999 in Perth. In: TVW Telethon Institute for Child Health Research // Perth, Australia. 2009.
36. Winters T.F., Cage J.R., Hicks R. Gait patterns in spastic hemiplegia in children and young adults // *J Bone Joint Surg [Am]* – 1987. – Vol.69-A. – P. 437-41.
37. Wolff J. The law of bone remodeling. Berlin // Springer Verlag. – 1986. – P. 24.
38. Wu Y.W., Day S.M., Strauss D.J., Shavelle R.M. Prognosis for Ambulation in Cerebral Palsy: A Population-Based Study // *Pediatrics*. – 2004. Vol. 114. №5. – P. 1264 –71.
39. Wynter M., Gibson N., Kentish M., Love S.C., Thomason P., Graham H.K. Consensus statement on hip surveillance for children with cerebral palsy: Australian standards of care // *Australian Academy of Cerebral Palsy and Developmental Medicine*, 2008.
40. Ziv I., Blackburn N., Rang M., Koreska J. Muscle growth in normal and spastic mice // *Dev. Med. Child Neurol*. – 1984. № 26. – P. 94-9.

#### Рецензенты:

Слободской А.Б., д.м.н., заведующий отделением ортопедии ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов;

Бахтеева Н.Х., д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014

УДК 616.71 – 007.234 : 611.018.4

## КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ И ЕЕ РЕГУЛЯЦИЯ

**Камилов Ф.Х., Фаршатова Е.Р., Еникеев Д.А.**

*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет*

*Министерства здравоохранения Российской Федерации»,*

*Уфа, e-mail: bro-raops@yandex.ru*

Обзор литературы посвящен рассмотрению молекулярных процессов резорбции и гистогенеза костной ткани и их регуляции. В статье обобщены данные литературы, характеризующие цитокиновую и гормональную регуляцию интенсивности остеокластогенеза, приводящей к активации костной резорбции, и остеобластогенеза с костеобразованием. Охарактеризована ключевая роль в формировании дифференцировке и активности остеокластов цитокиновой системы RANKL-RANK-остеопротегерин и участие в этих процессах макрофагально-колониестимулирующего фактора, экспрессии адгезивных рецепторов. Обсуждается влияние на формирование кости, остеобластогенез и функциональное состояние остеобластов локальных факторов роста, активации в них внутриклеточных сигнальных систем, вызывающих экспрессию генов транскрипционных факторов, контролирующих биосинтез компонентов внеклеточного матрикса и остеогенез: RUNX-2, Dlx 5, Osteorix 5/SP 7, Wnt/ $\beta$ -catenin сигнальный путь и др.

**Ключевые слова:** костная ткань, ремоделирование, RANKL-RANK- OPG система, Wnt /  $\beta$ -catenin сигнальный путь, костно-морфогенетические белки

## CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS REMODELLING OF BONE TISSUE AND REGULATION

**Kamilov F.K., Farshatova E.R., Enikeev D.A.**

*Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: bro-raops@yandex.ru*

A review of literature reflects modern concepts of cellular and molecular mechanisms of bone remodeling . We discuss the effect of systemic and local factors regulate the flow of the individual phases of the process of remodeling ; the role of growth factors , cytokines , adhesion molecules , resulting in bone cells to provide interaction between the matrix and bone cells , osteoblasts and osteoclasts, between , in the implementation of hormonal effects and mechanical effects. Discussed the importance of RANKL-RANK-OPG system , Wnt /  $\beta$ -catenin signaling pathway and other mechanisms in the development of osteoclasts and osteoblastogeneza.

**Keywords:** bone tissue, remodelling, RANKL-RANK – OPG system, Wnt /  $\beta$ -catenin signaling pathway, bone morphogenetic proteins

Особенности метаболизма, клиничко-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и регуляция этих процессов в последние годы привлекает пристальное внимание. Это связано с тем, что остеопороз в начале XXI столетия стал одним из наиболее распространенных заболеваний, наряду с онкологическими процессами, сахарным диабетом и сердечно-сосудистой патологией, занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения [17]. В Германии (82 млн. жителей) остеопорозом (ОП) страдает до 7,8 млн. жителей страны старше 50-ти лет [16]. В России количество больных ОП составляет около 14 млн. человек [22]. Частота выявления ОП в Европе у женщин достигает 36 %, у мужчин – 26,4 % [14]. Клиническими последствиями остеопороза являются переломы позвонков, трубчатых костей, ребер. В России каждые 5 минут происходит перелом шейки бедра, вызванный ОП, а в течение года в стране происходит 9 млн. переломов периферического скелета и более 3 млн. переломов позвонков [5]. Перелом проксимального отдела бедра является при-

чиной смерти 14-49 % пациентов в течение первого года после травмы, и этот показатель значительно выше у мужчин, чем у женщин [2,14]. Половина больных, выживших после перелома бедра, нуждается в постоянном длительном уходе из-за снижения качества жизни. Важной медицинской проблемой является остеопенический синдром, развивающийся вследствие других заболеваний: эндокринных, ревматологических, онкологических, болезней органов пищеварения, почек, легких, как осложнения при приеме некоторых медикаментозных средств: иммунодепрессантов, глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов и др. [7]. Значительное распространение ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть исходов, существенные затраты на лечение и реабилитацию больных отражают высокую социальную значимость заболевания.

Кость – специализированная соединительная ткань, содержащая минерализованную внеклеточную фазу, которая позволяет выполнять опорные и метаболические функции. Основными клетками костной

ткани являются остеоциты, остеобласты и остеокласты. Клетки костной ткани характеризуются высокой метаболической активностью и имеют четкое разделение функций. Особенностью метаболизма костной ткани является ее перестройка на протяжении всей жизни, поскольку в отличие от других тканей кость обновляется не только заменой «старых» макромолекул вновь синтезируемыми, но реформируется и на морфологическом уровне. Перестройка костной ткани характеризуется двумя понятиями: моделированием и ремоделированием.

Моделирование определяет характерную форму микроструктуры кости в процессе ее роста, восстанавливает кость при переломах, перестраивая костную мозоль и адаптируя ее при заживлении. Активация процессов моделирования осуществляется под влиянием метаболических и механических факторов и сводится к пространственной координации процессов резорбции и формирования кости, происходящих одновременно в различных участках ткани.

Процесс ремоделирования заключается в полном разрушении точечных участков кости (резорбции) и заполнении возникающих дефектов новообразованной костью (костеобразование). Оба эти процесса тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеокластов (ОК) и остеобластов (ОБ). В детском и юношеском возрасте превалирует остеогенез и костная масса возрастает на 8 % в год. После 40 лет процесс резорбции начинает преобладать над костеобразованием, в результате масса и прочность кости постепенно снижаются. У взрослого человека результаты ремоделирования сбалансированы и это позволяет сохранять постоянство массы кости. В кортикальной кости костный обмен протекает в более медленном темпе, в трабекулярной кости – более интенсивно. В трубчатых костях ремоделирование осуществляется на трех поверхностях: периостальной, эндоостальной, к которой относится и поверхность губчатого вещества и в системе гаверсовых каналов, а в теле позвонка – только на периостальной и эндоостальной. На поверхности периоста в течение всей жизни сохраняется положительный баланс перестройки, на поверхности гаверсовых каналов перестройка уравновешена, а на эндоостальной поверхности доминирует отрицательный баланс. Это обуславливает истончение кортикального слоя и rarefакцию губчатой кости.

В процессе ремоделирования участвуют ОК, ОБ, остеоциты, активные мезенхимальные клетки. ОБ – берут начало от мезенхимальных стволовых клеток, ОК – от макро-

фагально-моноцитарных клеток костного мозга. ОБ – моноклеарная клетка, обеспечивающая процесс остеогенеза, характеризуется развитыми субклеточными структурами, отвечающими за биосинтетические процессы, и обилием митохондрий. По мере образования компонентов остеоида и минерализации вокруг себя ОБ снижают биосинтетические процессы и трансформируются в остеоциты. ОК – гигантская многоядерная клетка, осуществляющая резорбцию, т.е. рассасывание костной ткани, действуя только на минерализованную кость. ОК отличаются высокой концентрацией лизосом, содержащих набор кислых гидролаз, участвующих в расщеплении макромолекул остеоида, характеризуются высокой активностью  $H^+$ -АТФ-азы, карбоангидразы, а также способностью выделять в среду изофермент кислой фосфатазы, не ингибирующейся при действии тартрата. Остеоциты, ОБ, преостеобласты продуцируют молекулы внеклеточного матрикса; адгезивные молекулы на поверхности клеток, обеспечивающие контакты межклеточные и с молекулами внеклеточного матрикса; ростовые факторы и их антагонисты, регулирующие обновление и дифференцировку клеток.

Внеклеточный матрикс кости по белковому составу близок к собственно соединительной ткани. Его фибриллярные структуры примерно на 90 % состоят из коллагена I типа, содержит минорные коллагены V и XII типов. Коллагены придают прочность, эластичность костной ткани, поддерживают адгезию, пролиферацию и дифференциацию клеток с остеобластным фенотипом, участвуют в процессах минерализации и др. Коллаген V типа связывается с протеогликанами (особенно гепарансульфатными), а также молекулами тромбоспондина и других белков межклеточного матрикса. Коллаген XII типа также ассоциируется с протеогликанами (особенно хондротинсульфатными), имеет участки подобия к фибронектину, содержит несколько центров связывания с клетками (последовательность Арг-Гли-Асп), участвует в функционально-структурном единении межклеточных структур с клеточными элементами кости, опосредуя прикрепление клеток к волокнам коллагенов типа I и V, и взаимодействует с неколлагеновыми протеинами [6].

Костный матрикс содержит большое разнообразие неколлагеновых белков, представленные гликопротеинами, фосфопротеинами и протеогликанами. Среди них остеокальцин, фибронектин, остеопонтин, ламинин, виментин, костный сиалопротеин II, матриксный Gla-протеин, остеопонтин, декорин, диглан и др. Одни из них являются

адгезивными белками (фибронектин, ламинин, остеоонектин), другие выполняют специфические функции: остеокальцин – кальций связывающий и кальций транспортирующий белок, прочно связанный с гидроксипатитом и участвующий в реализации кальциевых эффектов Д-гормона; костный сиалопротеин II, остеоопонтин – основные нуклеотеры в процессе минерализации внеклеточного матрикса; остеоонектин и матриксный Gla-протеин-регуляторы минерализации костного матрикса [6].

В цикле ремоделирования различают фазы активации (инициации), резорбции, реверсии, формирования (остеогенеза) и покоя. Фундаментальную роль в инициации костного ремоделирования и регуляции метаболической активности клеток костной ткани играют ОБ. Инициация ремоделирования осуществляется в местах нарушения микроструктуры кости, постоянно происходящих в процессе жизнедеятельности. Остеопонтин и остеокальцин эндотелиальной мембраны и матрикса кости стимулируют рекрутирование предшественников ОК к локусу дефекта кости и дифференцировку до зрелых ОК. Таким образом, активация и регуляция ремоделирования костной ткани является следствием взаимодействия между ОБ и ОК [23]. Ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК играет цитокинетическая система RANKL-RANK-OPG [8]. RANKL-гликопротеин, который продуцируется клетками остеобластного ряда и активированными Т-лимфоцитами, является основным стимулом для созревания ОК. RANKL, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK. RANK – рецептор, расположенный на плазматической мембране предшественников ОК. Он, приводя к внутриклеточным каскадным механизмам, воздействует на ядерный фактор каппа-B (NF-κB). NF-κB с помощью рецептора TRAF 6 поступает из цитоплазмы в ядро и повышает экспрессию протеина NFATc1, являющийся специфическим триггером, запускающим процесс транскрипции внутриклеточных генов, формирующих процесс остеокластогенеза [13,24]. ОБ и стволовые мезенхимальные клетки костного мозга одновременно синтезируют макрофагально-колониестимулирующий фактор (M-CSF), который, связываясь со своим высокоаффинным трансмембранным рецептором (c-fms), активирует внутриклеточную тирозинкиназу, также стимулирующую процесс пролиферации и дифференциации клеток-предшественниц ОК [19]. OPG – остеопротегерин – растворимый рецептор для RANKL, синтезируется клетками остеобластного фенотипа, а также β-лимфоцитами,

клетками стромы и эндотелия сосудов. OPG является блокатором взаимодействия RANKL с RANK и, как следствие, угнетает формирование ОК и резорбцию костной ткани [19, 24]. При действии на остеобласты паратиреоидного гормона, кальцитриола, интерлейкинов 1 и 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли (TNF) пролиферативная активность M-CSF значительно возрастает, под влиянием эстрагенов и OPG понижается [24]. Глюкокортикостероиды увеличивают в ОБ экспрессию RANKL, изменяют соотношение RANKL и OPG, и это приводит к увеличению остеокластогенеза [25].

Дифференцированный ОК занимает определенное положение на поверхности клетки и конструирует специализированный цитоскелет, позволяющий ему создать изолированную полость резорбции – микросреду между костью и ОК. При активации ОК экспрессируются avb интегрин – адгезивные трансмембранные рецепторы клеточной поверхности, вступающие во взаимодействие с коллагеном I типа, остеопоном, сиалопротеином и другими белками внеклеточного матрикса, содержащими центр связывания с клетками (Арг-Гли-Асп последовательности). При этом интегринный рецептор индуцирует в цитоплазме ОК повышение уровня Ca<sup>2+</sup> и pH, а также фосфорилирование ряда протеинов по тирозину, которые контролируют контакт ОК с внеклеточным матриксом. Особую роль среди них играет тирозинкиназа, сопряженная с цитоплазматическим доменом β-субъединицы интегрин. Последующее фосфорилирование по тирозину ряда цитоплазматических белков ОК включает цепь последовательной передачи сигналов другим молекулам: G-протеинам, цитоплазматическим тирозинкиназам и транскрипционным факторам клеточного ядра с экспрессией генов ОК, ответственным за продукцию компонентов резорбирующей активности клетки [8].

В фазе резорбции плазматическая мембрана ОК, обращенная к изолированной кости, формирует множество складок, многократно увеличивая резорбирующую поверхность, образует гофрированную резорбтивную мембрану. В микросреду созданной полости резорбции ОК выделяет протоны H<sup>+</sup> с помощью плазматической H<sup>+</sup>-АТФазы. Образование H<sup>+</sup> катализируется карбоангидразой II, а внутриклеточная pH поддерживается путем обмена ионами HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup>. Анионы HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> выводятся в межклеточную среду, а Cl<sup>-</sup> поступают в клетку и по анионным каналам гофрированной мембраны выводятся в микрополость. pH в резорбтивной полости снижается до 4-4,5.

Создаются условия для растворения кристаллов гидроксиапатита минеральной фазы кости и деградации органического матрикса кислыми гидролитическими ферментами, включая катепсин К, которые с помощью микровезикул высвобождаются в полость резорбции. Синтез и накопление катепсина К модулируется факторами, оказывающими влияние на функцию ОК, – TNF, ИЛ-1, RANKL, эстрогенами, простагландином  $E_2$  [15]. Фосфатные группы ряда неколлагеновых белков в зоне резорбции отщепляет кислая фосфатаза (тарترات-резистентная). Определенную роль в деградации пептидных цепей играет и супероксидный анион-радикал, активно генерируемые в зоне резорбции. Продукты резорбции минеральной фазы и остеоида удаляются путем трансцитоза мембранных везикул остеокластов и механизмом «разгерметизации» изолированной полости. В результате действия ОК в кости образуется лакуна резорбции [6] – в кортикальной кости появляются конусовидные пустоты, в губчатой кости – углубления, имеющие форму блюдца. Продолжительность фазы резорбции 10-12 суток. Она завершается переходным периодом – *фазой реверсии*.

Фаза реверсии представляет финал резорбции. В ней происходит апоптоз ОК, привлечение остеогенных клеток, их пролиферация и дифференцировка в зрелые ОБ. Регуляция этими процессами в переходной фазе осуществляется факторами локальной (межклеточной и внутриклеточной) регуляции, образующихся и функционирующих в пределах костной ткани. Это группа ростовых факторов внеклеточного матрикса и молекулы внутриклеточной сигнальных систем (транскрипционные факторы, активирующие гены, ответственные за остеогенную дифференциацию клеток). Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) способствует апоптозу ОК и хемотаксису преостеобластов и ОБ. Хемотаксису преостеобластов способствуют и остеокальцин, и фрагменты коллагена I типа. Остеокальцин также способствует реализации кальциевых эффектов кальцитриола, что характеризует его роль в дифференциации клеток-предшественниц остеобластов [6]. Дифференциация остеогенных клеток и регуляция функции ОБ осуществляется и другими факторами роста (фактор роста фибриногенбластов, инсулиноподобный фактор роста,  $\beta$ -катенин, костные морфогенетические белки и др.), гормонами (паратгормон, кальцитриол и др.) вызывающими экспрессию генов транскрипционных факторов, контролирующих остеосинтез: Cbfa -1 (core binding factor alpha-1), известный как RUNX-2

(runt related transcription factor-2); Twist; Osterix/Sp 7; Dlx 5; Msx-2; NF-kB, Vaxp 1 (смотри подробнее 3, 24). Важнейшим из них является Cbfa -1, который непосредственно регулирует функции многих генов, участвующих в образовании белков костной ткани: коллагена типа I, остеокальцина, остеопонтинина, матриксной металлопротеазы 1, костного сиалопротеина, щелочной фосфатазы, RANKL, C/EBP, рецептора TGF- $\beta$  [20]. Для активации RUNX-2 остеогенных белков необходима его кооперация с костным морфогенетическим белком-2 (BMP-2), который стимулирует ацетилирование RUNX-2 гистонацетила transferазой, повышая ее стабильность и активность, подавляет его деацетилирование гистондеацетилазами и деградацию RUNX-2, опосредуемую убиквитинлигазой Smurf-1. В результате активности RUNX-2 контролируется динамика равновесия процессов его ацетилирования, деацетилирования и убиквитинизации [12].

Для дифференциации преостеобластов в зрелые ОБ необходимо участие транскрипционного фактора Osterix/Sp7, так же как и RUNX-2. Osterix/Sp7 вызывает экспрессию генов коллагена типа I, костного сиалопротеина, остеопонтинина, остеоонектина, остеокальцина. Osterix/Sp7 экспрессируется под влиянием гена Dlx 5, активируемого BMP-2. Dlx 5 может также активировать и экспрессию RUNX-2. Dlx 5 является ключевым белком созревания ОБ [12].

Остеогенную дифференциацию снижают транскрипционные факторы Twist, способные угнетать связывание с ДНК и активацию гена RUNX-2 в предшественниках ОБ [18]. NF-kB регулируют большую группу генов, участвующих в клеточном росте и клеточной адгезии. При остеогенезе транскрипционный фактор NF-kB снижает дифференциацию ОБ, контролируя kB участки промотора гена RUNX-2 [3].

Две группы воздействия влияют на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток ОБ – химические сигналы и физическое напряжение цитоскелета клеток, которое активирует в них сигнальные пути [3]. Важнейшими регуляторами остеогенной дифференциации являются секреторные белки семейства Wnt: суперсемейство трансформирующее рост фактора  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 3$ , активины, ингибины; факторы роста фибробластов -2,-9; инсулиноподобный фактор роста [1,3,20], костные морфогенетические белки. BMP-2,4,7 – стимулирует дифференциацию клеток остеобластного ряда в остеоциты. Они связываются с рецепторами на клетках-предшественниках ОБ, с участием трансмембранного белка неогенина индуцируют фосфорилирование

специализированных белков цитоплазмы Smad -1, -5, -8, которые передают сигналы в ядро клетки, активирующие экспрессию остеогенных белков. BMP могут активировать и каскад киназ, стимулирующий p38 митогенактивирующие протеинкиназы. Оба пути сигнализации работают синергично, индуцируют экспрессию транскрипционных факторов Dlx 5, RUNX-2 и Osterix в дифференцирующихся ОБ, сопровождающиеся повышенной продукцией белков костного матрикса [3].

В формировании костного скелета, в регуляции остеобластогенеза и функции ОБ важную роль играет канонический винглесбета-катенин (Wnt/ $\beta$ -catenin) сигнальный путь [1,21]. Во время остеогенной дифференцировки в клетках резко увеличивается ряд лигандов Wnt (Wnt-2,4,5,11,16) с тропным к ним Frizzled-рецепторным комплексом (трансмембранный белок Frizzled) и сопряженные с ним ко-рецепторы липопротеинов низкой плотности (LRP 5 и 6). Активация Wnt рецепторного комплекса приводит к усилению функции белка Disheveled, который ингибирует связанные с ним протеины GSK-3, APC и AXIN. Снижение активности киназы гликогенсинтетазы-3 (GSK-3) стабилизирует  $\beta$ -катенин, способствует его накоплению в цитоплазме и транслокации в ядро клетки, где  $\beta$ -катенин вступает во взаимодействие с транскрипционными факторами TCF/LEF/RUNX 2 (TCF – фактор внутриядерной транскрипции генов, LEF – лимфоидный фактор, повышающий процесс связывания внутриядерных компонентов) и регулирует экспрессию генов, ответственных за стимуляцию регенерации костной ткани, включая синтез циклина D1, обеспечивающего продвижение клетки по клеточному циклу. Без активации Wnt корецепторов LRP 5 и LRP 6  $\beta$ -катенин быстро разрушается. Wnt-лиганды взаимодействуют с TCF- $\beta$ , потенцируют остеогенные эффекты BMP-2. Экспрессию TGF- $\beta$  и BMP-2 в остеобластах, усиливают действие фактора роста фибробластов-2,-9, вызывая синергичный эффект [3].

При интенсивном образовании кости наблюдается увеличение в плазме крови паратиреоидного (ПТГ), соматотропного (СТГ) гормонов и кальцитриола. СТГ активирует синтез инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), протеогликанов и коллагенов в костной ткани, кальцийтриол – ее минерализацию [11]. Синтез IGF-1 в ОБ контролирует также ПТГ, который уменьшает старение и апоптоз ОБ, индуцирует угнетение экспрессии белков-ингибиторов циклин – зависимых киназ – P21 и P16, поддерживает дифференциацию остеогенных клеток [10].

Механическая активация остеогенных клеток связана с напряжением физической связи  $\beta$ 1-интегринов преостеобластов, ОБ с белками внеклеточного матрикса (коллаген, ламинин, фибронектин и др.), восприятием напряжения внутриклеточными актином и миозином, с включением сигнальной передачи к ядру клетки, вызывая экспрессию транскрипционного фактора с –Fos и рост продукции IGF-1, интерлейкина – 8, простагландинов, стимулирующих остеогенез [3].

Регуляция остеогенеза имеет и механизмы подавления остеобластов. Его реализация осуществляется через Wnt/ $\beta$  – катенин сигнальный путь. Внеклеточные антагонисты этого пути ингибируют остеобластогенез связыванием Wnt белков активаторов (LRP 5 и LRP 6, Wnt – ингибирующий фактор 1) или образованием комплекса с одним из компонентов Wnt-рецептора – Dkkorf-1 и склеростин. При этом происходит быстрое разрушение убиквитин-протеосомальным механизмом  $\beta$ -катенина в цитоплазме, наблюдается снижение Wnt – сигнализации и уменьшение роста кости. Активация экспрессии генов склеростина и Dkkorf-1 в ОБ происходит при интенсивной активации RUNX 2 и других генов BMP, способной привести к образованию избыточной костной массы, являясь, таким образом, контуром отрицательной обратной связи [1]. Дифференциация ОБ тормозится и BMP-3, а также молекулами-антагонистами BMP -2,-4,-5,-6,-7, секретируемыми ОБ в интерцеллюлярный матрикс кости – ногтином, хордином, филистатином и др. [12]. Паратиреоидный гормон, с одной стороны, тормозит экспрессию склеростина, а с другой, имеет и механизм предупреждения образования костной массы под воздействием ПТГ – активированные рецепторы 2-го типа TGF- $\beta$  снижают активность рецептора -1 ПТГ [12].

Стадия формирования кости связана с биосинтетической функцией ОБ, секретирующие во внеклеточное пространство коллагены, неколлагеновые белки, ферменты и формирующие остеоид, который через 10-15 суток при активном участии ОБ начинает минерализовываться [6]. Каждый ОБ синтезирует и наращивает вокруг себя новый костный матрикс, минерализует его и превращается в остеоцит с отростками в системе канальцев, связывающим его с соседними клетками. Совокупность остеоцитов, отростки которых по костным каналам проникают в окружающие их костные пластинки, образует единую сеть в кости. Каждый остеоцит контактирует с соседними клетками и неактивными ОБ. Благодаря этому, поверхность обмена кости очень велика – 10 см<sup>3</sup> кости имеет поверхность до 330 м<sup>2</sup> [6].

Длительность цикла ремоделирования колеблется от 6 до 9 месяцев. Скорость обмена скелета в год составляет около 10 %, при этом скорость обмена кортикальной кости (85 % скелета) – 4 %, трабекулярной кости (15 % скелета) – 28 % в год [4]. Ремоделирование, во-первых, позволяет изменить объем, форму и плотность кости, максимально соответствующую существующим нагрузкам, поддерживая, корректируя и обновляя микроархитектонику ткани; во-вторых, является частью системы, обеспечивающей кругооборот некоторых важнейших минеральных соединений – Ca, Mg, P и др. в организме и сохранения их оптимальной концентрации в биологических средах.

Заключая обзор, можно резюмировать, что формирование, рост, развитие, ремоделирование, функционирование и метаболизм костной ткани осуществляется сложным взаимодействием костных клеток и нескольких групп регуляторов, включающих локальные факторы, в том числе продуцируемые самими костными клетками: TGF- $\beta$ , простагландины, интерлейкины, BMP и др.; системные ростовые факторы: макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, инсулиноподобные факторы роста, фибробластный фактор роста и др.; кальций регулирующие гормоны – ПТГ, кальцитонин, кальцитриол; другие системные гормоны: СТГ, инсулин, глюкокортикоиды, йодированные тиронины, глюкокортикоиды, половые. Факторы роста, цитокины, молекулы адгезии, синтезируемые в костном мозге и костных клетках, обеспечивают взаимодействие между клетками и матриксом кости, между самими клетками, опосредуют эффекты механических сдвигов, эффекты системных гормонов.

#### Список литературы

1. Белая Е.Ж. Сывороточные концентрации белков регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом // *Остеопороз и остеопатия*. – 2012. – №2. – С. 3-8.
2. Ершова О.Б. Эпидемиология переломов проксимального конца бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования // *Остеопороз – мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века: материалы науч. -практич. конф. в рамках Форума остеопороза.* – СПб., 2012. – С. 23-27.
3. Захаров Ю.М. Регуляция остеогенной дифференциации мезенхимальных стволовых клеток костного мозга // *Росс. физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2013. – Т. 99, №4. – С. 417-432.
4. Котельников Г.П., Булгакова С.В. *Остеопороз: руководство*. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
5. Лесняк О.М., Санников О.М. *Терапия нарушений метаболизма костной ткани* // *Рус. мед. журн.* – 2010. – Т. 18, № 11 (375). – С. 735-738.

6. Омеляненко Н.П., Слуцкий Л.И. *Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия)*. – Т. 2. / под ред. С.П. Миронова. – М.: Изд-во «Известия», 2010.

7. *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение* / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневолевской. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010.

8. Сагаловски С. *Остеопороз: клеточно-молекулярные механизмы развития и молекулы-мишени для поиска новых средств лечения заболевания* // *Остеопороз и остеопатия*. – 2012. – №1. – С. 15-28.

9. Augello A., De Bari C. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells // *Hum. Gene Therap.* – 2010. – Vol. 21 – P. 1-13.

10. Bernardo G.D., Galderisi U., Fiorito C. et al. Dual role parathyroid hormone in endothelial progenitor cells and marrow stromal mesenchymal stem cells // *J.Cell. Physiol.* – 2009. – Vol. 222. – P. 474-480.

11. Canalis E., Giustina A., Belizikian J.P. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357 (9). – P. 905-916.

12. Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation // *Int J. Biol. Sci.* – 2012. – Vol. 8, № 2. – P. 272-288.

13. Darnay B.D., Besse A., Poblenz A. et al. TRAFs in RANK signaling // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 597, № 1 – P. 152-159.

14. Dennison E.M. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 80-82.

15. Fujisaki K., Tanabe N., Suzuki N. et al. Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand induced the expression of carbonic anhydrases II catenin K and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW 264-7 cells // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 1311-1318.

16. Haussler L.N., Gothe H., Gol D. et al. Epidemiology treatment and costs of osteoporosis in Germany – the Bone EVA Study // *Osteoporosis Int.* – 2007. – Vol. 18, № 1. – P. 77-84.

17. IOF World Congress of Osteoporosis and 10 th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoarthritis // *Osteoporosis Int.* – 2010. – Vol. 21, № 5. – S. 1-3.

18. Isenmann S., Arthur A., Zanettino A.C. et al. TWIST family of basic helix-loop-helix transcription factors mediate human mesenchymal stem cell growth and commitment // *Stem Cells*. – 2009. – Vol. 26. – P. 2457-2468.

19. Jabbar S., Drury J., Nordham J.N. et al. Osteoprotegerin RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis // *J. Clin. Pathol.* – 2011. – Vol. 64, № 4. – P. 354-357.

20. Komari T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX 2 // *Osteoimmunology* – 2010. – Vol. 658, № 1. – P. 43-49.

21. Kubota T., Michigami T., Ozono R. Wnt signaling in bone // *Clin. Pediatric. Endocrinolog.* – 2010. – Vol. 19, № 3. – P. 49-56.

22. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporosis in Russian Federation: problems and perspectives // *Rheumatol. Sci. Pract.* – 2010. – Vol. 4, № 1. – P. 14-18.

23. Raggat L.J., Partridge N.C. Cellular end molecular mechanisms of bone remodeling // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285, № 33. – P. 4 25103-25108.

24. Sagalovsky S., Schonert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis // *Clin. Exptl. Pathol.* – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 146-153.

25. Swenson C., Loretznon M., Conaway N.N., Lerner U.N. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B in mouse calvarial bones // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 147. – P. 3613-3622.

#### References

1. Belaja E.Zh. Syvorotochnye koncentracii belkov regulatorov osteoblastogenezu i osteoklastogenezu u pacientov s

- jendogennym giperkorticizmom // Osteoporoz i osteopatii. – 2012. – №2. – S. 3-8.
2. Ershova O.B. Jepidemiologija perelomov proksimal'nogo konca bedrennoj kosti u gorodskogo naselenija Rossijskoj Federacii: rezul'taty mnogocentrovogo issledovanija // Osteoporoz – mul'tidisciplinarnaja problema zdravoohraneniya HHI veka: materialy nauch.-praktich. konf. v ramkah Foruma osteoporoza. – SPb., 2012. – S. 23-27.
3. Zaharov Ju.M. Reguljacija osteogennoj differenciacii mezenhimal'nyh stvolovyh kletok kostnogo mozga // Ross. fiziologičeskij zhurnal im. I.M. Sechenova. – 2013. – t. 99, №4. – S. 417-432.
4. Kotel'nikov G.P., Bulgakova S.V. Osteoporoz: rukovodstvo. – M.: GJeOTAR – Media, 2010.
5. Lesnjak, O.M., Sannikov O.M. Terapija narushenij metabolizma kostnoj tkani // Rus. med. zhurn. – 2010. – T. 18, № 11 (375). – S. 735-738.
6. Omel'janenko N.P., Sluckij L.I. Soedinitel'naja tkan' (gistofiziologija i biohimija) – t.2./ Pod red. S.P. Mironova. – M.: Izd-vo «Izvestija», 2010.
7. Osteoporoz. Diagnostika, profilaktika i lechenie / Pod red. O.M. Lesnjak, L.I. Benevolevskoj. – M.: «GJeOTAR-Media», 2010.
8. Sagalovskij S. Osteoporoz: kletочно-molekuljarnye mehanizmy razvitiya i molekuly-misheni dlja poiska novyh sredstv lechenija zabojevanija // Osteoporoz i osteopatii. – 2012. – №1. – S. 15-28.
9. Augello A., De Bari C. The regulation of differentiation in mesenchymal stem cells // Hum. Gene Therap. - 2010. vol. 21 – P. 1-13.
10. Bernardo G.D., Galderisi U., Fiorito C. et al. Dual role parathyroid hormone in endothelial progenitor cells and marrow stromal mesenchymal stem cells // J.Cell. Physiol.- 2009. vol. 222.- P. 474-480.
11. Canalis E., Giustina A., Belizikian J.P. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis // N. Engl. J. Med. – 2007. – vol. 357 (9). – P. 905-916.
12. Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF- $\beta$  and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation // Int J. Biol. Sci. – 2012. – vol. 8, № 2. – P. 272-288.
13. Darnay B.D., Besse A., Poblenz A. et al. TRAFs in RANK signaling // Adv. Exp. Med. Biol. – 2007. – vol. 597, № 1 – P. 152-159.
14. Dennison E.M. Osteoporosis in 2010: building bones and (safely) preventing breaks // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011. – vol. 7, № 1. – R. 80-82.
15. Fujisaki K., Tanabe N., Suzuki N. et. al. Receptor activator of NF-kappa-B ligand induced the expression of carbonic anhydrases II catenin K and matrix metalloproteinase-9 in osteoclast precursor RAW 264-7 cells // Life Sci. – 2007. – vol.30, № 4. – R. 1311-1318.
16. Haussler L.N., Gothe H., Gol D. et al. Epidemiology treatment and costs of osteoporosis in Germany – the Bone EVA Study // Osteoporosis Int. – 2007. – vol.18, № 1. – P. 77-84.
17. IOF World Congress of Osteoporosis and 10 th European Congress of Clinical and Economic aspects of Osteoarthritis // Osteoporosis Int. – 2010. – vol.21, № 5. – S. 1-3.
18. Isenmann S., Arthur A., Zanettino A.C. et al. TWIST family of basic helix-loop-helix transcription factors mediate human mesenchymal stem cell growth and commitment // Stem Cells. – 2009. – vol.26. – P. 2457-2468.
19. Jabbar S., Drury J., Nordham J.N. et al. Osteoprotegerin RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis // J. Clin. Pathol. – 2011. – vol. 64, № 4. – P. 354-357.
20. Komari T. Regulation of osteoblast differentiation by RUNX 2 // Osteoimmunology – 2010. – vol. 658, № 1. – P. 43-49.
21. Kubota T., Michigami T., Ozono R. Wnt signaling in bone // Clin. Pediatric. Endocrinolog. – 2010. – vol. 19, № 3. – P. 49-56.
22. Lesnyak O.M., Benevolenskaya L.I. Osteoporosis in Russian Federation: problems and perspectives // Rheumatol. Sci. Pract. – 2010. – vol. 4, № 1. – P. 14-18.
23. Raggat L.J., Partridge N.C. Cellular end molecular mechanisms of bone remodeling // J. Biol. Chem. – 2010. – vol. 285, № 33. – P. 4 25103-25108.
24. Sagalovsky S., Schonert M. RANKL-RANK-OPG system and bone remodeling: a new approach on the treatment of osteoporosis // Clin. Exptl. Pathol. – 2011. – vol. 10, № 2. – P. 146-153.
25. Swenson S., Loretznon M., Conaway N.N., Lerner U.N. Glucocorticoid regulation of osteoclast differentiation and expression of receptor activator of nuclear factor-kappa B in mouse calvarial bones // Endocrinology. 2006. – vol. 147. – P. 3613-3622.

**Рецензенты:**

Бутолин Е.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск;

Лунева С.Н., д.б.н., профессор, руководитель научно-клинического диагностического отдела ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. ак. Г.А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган.

Работа поступила в редакцию 30.06.2014.

УДК 616.345-006

## РОЛЬ ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

<sup>1</sup>Машкин А.М., <sup>2</sup>Шаназаров Н.А., <sup>2</sup>Батырбеков К.У.

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России, Тюмень,  
e-mail: amm.med@mail.ru;

<sup>2</sup>АО «Республиканский научный Центр неотложной медицинской помощи», Астана,  
e-mail: nasrulla@inbox.ru

Данный обзор посвящен изучению состояния скрининговых исследований при колоректальном раке (КРР) на современном этапе в мировом здравоохранении. КРР является одним из частых злокачественных новообразований (ЗНО) во всем мире после рака легких и молочной железы, две трети всех случаев колоректального рака возникает в более развитых регионах мира. Ведущей методикой ранней диагностики КРР в настоящее время является фиброколоноскопия. В статье указаны особенности проведения скрининговых программ по ранней диагностики КРР в различных странах мира. Представлены результаты скрининговых исследований различных крупных центров, подтверждающих влияние факторов риска, лежащих в основе патогенеза колоректального рака. По результатам различных метаанализов рассмотрены проблемы ранней диагностики, в частности проведения скрининговых программ и ее эффективности.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, скрининг, колоноскопия.

## THE ROLE OF ENDOSCOPIC METHODS IN EARLY DIAGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

<sup>1</sup>Maskin A.M., <sup>2</sup>Shanazarov N.A., <sup>2</sup>Batyrbekov K.U.

<sup>1</sup>"Tyumen State Medical Academy of the Ministry of health of Russia", Tyumen, e-mail: amm.med@mail.ru;

<sup>2</sup>Republican Research Centre of emergency medicine", Astana, e-mail: nasrulla@inbox.ru

This review is dedicated to the study of skriningvyh research in colorectal cancer (CRC) at the present stage in world health. The CRC is one of the most common malignant neoplasms worldwide after lung cancer and breast cancer, two-thirds of all cases of colorectal cancer occurs in the more developed regions of the world. The leading method of early diagnosis of CRC is currently the phibrocolonoscopy. The article features the screening programmes for the early detection of colorectal cancer in different countries of the world. Presents the results of screening tests for the various major centres, confirming the impact of risk factors underlying the pathogenesis of colorectal cancer. Various problems of early Diagnostic Center, in particular of screening programs and its effectiveness.

**Keywords:** colorectal cancer screening, colonoscopy.

В современной онкологии колоректальный рак (КРР) одна из самых широко распространенных во всем мире патология. Ежегодно заболевает около 1 млн человек, а количество смертей превышает 500 тыс. В следующие два десятилетия абсолютное число случаев КРР в мире, по прогнозам экспертов, увеличится в результате роста населения в целом и его старения как в развитых, так и развивающихся странах.

В настоящее время доказано, что скрининг КРР может снизить как заболеваемость, так и смертность путем ранней диагностики и удаления аденоматозных полипов и опухолей [12,13,19,20,24,25,43]. По данным исследований следует, что при скрининге пожизненный риск КРР для населения в целом снижается до 4,4 % [7].

Фиброколоноскопия (ФКС) в настоящее время является ведущей методикой эндоскопической диагностики злокачественных новообразований (ЗНО) толстой кишки. Современная ФКС, предполагает использование всех современных технологий, позволяющих выявлять патологические образования даже самых небольших размеров: хро-

москопии, узкоспектральной эндоскопии и новейшей диагностической методики – аутофлюоресцентной эндоскопии [2]. В группах высокого риска (наследственная или семейная предрасположенность), как правило, в качестве скрининга на КРР осуществляется ФКС [41]. С помощью тотальной ФКС удается выявить до 55 % аденом и до 80 % карцином ободочной и прямой кишки, развившихся *denovo*, в начальных стадиях опухолевого процесса (по классификации Dukes's A и B) [9].

Для улучшения выживаемости и снижения затрат на систему здравоохранения решающее значение имеет эффективный скрининг КРР с профилактической и диагностической целью [41]. Диагностика аденом до развития рака не только улучшает показатели выживания, но и снижает заболеваемость раком. Важность и эффективность этой стратегии была признана Европейской Комиссией, призывающей к осуществлению скрининговых программ по всей Европе [11,35].

Американским онкологическим обществом установлены критерии проведения

скрининга КРР и рекомендует ФКС каждые 10 лет или в начале анализ кала на скрытую кровь или/плюс гибкая ректороманоскопия – каждые 5 лет. Начинать скрининг в 50 лет или в более молодом возрасте при наличии семейных факторов риска [28,30].

В Великобритании выбор ФКС в качестве скринингового метода является стандартом для визуализации толстой кишки и выявления КРР [26]. В то же время общественное принятие эндоскопической оценки изменений в толстом кишечнике в настоящее время считается ограниченным, и ФКС не является широко распространенным методом первичного скрининга в Великобритании [22], т.к. при возможности выбора между ФКС и тестом FOBТ предпочтение почти в 2 раза чаще отдается последнему [15].

Самый крупный скрининг, проведенный в Великобритании с использованием гибкой сигмоидоскопии [7], включал исследование 170000 человек в возрасте 55-64 лет. Сигмоидоскопию прошли 71 % участников, и в течение 11 лет у принявших участие в тесте отмечалось снижение частоты КРР на 23 % и снижение смертности от КРР на 33 %.

Скрининг КРР еще только развивается, и поэтому по всему миру наблюдается вариативность в предпочтительной стратегии скрининга [42]. В связи с этим во многих странах эксперты предлагают населению выбор между доступными методами скрининга [22,44], однако при этом рекомендуют стратегию, которая принята в США [22]. В то же время в США рекомендуются различные стратегии скрининга, что позволяет пациенту иметь выбор [22,32,34], а на практике врачи имеют возможность предложить только одну или максимум две стратегии [45]. В европейских странах предлагается только один метод для целевой выборки населения [8].

Изучению частоты выбора скрининга КРР посвящены достаточно много исследований [18,27,29,33,36]. Так, в Итальянском исследовании участники выбирали между FOBТ и гибкой сигмоидоскопией; из 970 участников 54 % отдали предпочтение FOBТ и 46 % выбрали гибкую сигмоидоскопию [36]. В Австралийском исследовании 1333 человек были включены в выбор между FOBТ, гибкой сигмоидоскопией, ФКС и КТ-колонографией [29]. Из 226 человек, предварительно выбравших FOBТ, 66% прошли тест FOBТ и 27 % прошли ФКС, остальные выбрали другие стратегии и не прошли ни FOBТ-тест, ни ФКС. Из 220 человек, которые предварительно не определились с видом скрининга, но согласившихся участвовать в скрининге, 58 % предпочли пройти FOBТ и 36 % – ФКС. В Аме-

риканском исследовании, выбирая между FOBТ и ФКС, 55 % участников выбрали FOBТ и 45 % выбрали ФКС [18]. Швейцарское исследование показало, что когда 2731 участник были включены в выбор между методами скрининга, ФКС прошли 75 %, гибкую сигмоидоскопию – 4 %, сочетание гибкой сигмоидоскопии и FOBТ – 10 % и только 11 % – FOBТ [27].

По результатам исследований ни одна стратегия скрининга КРР рака не показала превосходства, включая первоочередность, риски и затраты [42]. Тем значительнее изменения, влияющие на выбор метода в предпочтении при скрининге КРР в США по сравнению с Европой [14]. В США ФКС часто рекомендуется в качестве основного метода скрининга, в то время как в Европе обычно выше охват населения для FOBТ-скрининга [42]. В Австралии в рандомизированном исследовании сравнивали приемлемость скринингов FOBТ, гибкой сигмоидоскопии, ФКС, КТ-колонографии [29]. Самый высокий рейтинг был для КТ-колонографии, несколько ниже для гибкой сигмоидоскопии, а самый низкий – для ФКС. Еще одно рандомизированное исследование в Голландии [16] показало, что на следующее исследование скрининга были готовы прийти 94 % обследованных FOBТ, 94 % – FIT и 84 % – после гибкой сигмоидоскопии.

Несмотря на то что все методы скрининга вносят существенный вклад в снижение смертности, ФКС является наиболее эффективной стратегией скрининга КРР для снижения заболеваемости и смертности [46]. В то же время в Американской системе здравоохранения гибкая сигмоидоскопия признана более экономически эффективной по сравнению с FOBТ [21]. Экономическую эффективность сигмоидоскопии показали и три Европейских исследования [23,38,39].

В настоящее время растет интерес к двухступенчатой системе набора участников для скрининга КРР, согласно которому участники могут выбрать, какой метод обследования они пройдут первым [17,37]. Согласно руководящим принципам, США в качестве предпочтительного первого исследования все же рекомендуют ФКС [32].

Итальянское исследование сообщило о более частом выборе последующего метода скрининга ФКС среди мужчин, а среди женщин – последующего FIT-исследования [37]. Такие выводы соответствуют результатам других исследований, показывающих более частый выбор FOBТ-скрининга среди женщин и скрининга ФКС среди мужчин [15].

Частая локализация рака в области прямой и сигмовидной кишки среди всех ЗНО

толстой кишки сигмоидоскопия как скрининговая методика позволяет выявить рак толстой кишки с высокой эффективностью [1,10,40]. Исследование кала на скрытую кровь, крови на онкомаркеры с учетом других факторов риска позволяет отобрать контингент больных для ФКС с обязательным исследованием слепой кишки вплоть до червеобразного отростка, печеночного изгиба и всех отделов ободочной кишки [31], где сложнее выявить злокачественные новообразования.

К сожалению, в настоящее время в отечественной системе здравоохранения, отсутствует стандарт ранней диагностики КРР [6]. Как правило, ФКС назначается пациентам с явными симптомами поражения толстой кишки (примесь крови в кале, тенезмы, пальпируемое образование в проекции ободочной кишки, прогрессирующий запор и др.). В то же время профилактические эндоскопические исследования толстой кишки проводятся достаточно редко. В большинстве случаев у врачей первого звена имеют место низкая онкологическая настороженность в отношении КРР, недостаточное знание с его клиническими формами и, следовательно, малая потребность в колоноскопии как о методе первичного обследования. В связи с этим рак толстой кишки в 70-93 % случаев выявляется лишь в III-IV стадии, а полипы прямой и ободочной кишки, как правило, оказываются случайной находкой при обследовании больных по поводу других заболеваний [3].

Своевременная диагностика и лечение предраковых заболеваний толстой кишки, а также выявление КРР на ранних стадиях способны снизить не только заболеваемость, но и смертность [5]. Своевременное удаление полипов толстой кишки приводит к снижению заболеваемости КРР почти на 80 % [4]. Разработка единых протоколов скрининга и диагностической тактики при выявлении КРР будет способствовать оптимальному применению методов ранней первичной диагностики эпителиальных опухолей толстой кишки (ФКС, FOBТ, FIT, виртуальная колоноскопия, определение молекулярно-генетического профиля энтероцитов в кале) и уточняющих методов клинической диагностики (эхография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, позитронно-эмиссионная томография). Разработка и применение единых стандартов ранней диагностики повысит выявляемость ЗНО толстой кишки на ранних стадиях и позволит выбирать оптимальную тактику лечения КРР, что, в конечном итоге, будет способствовать снижению показателей смертности [5].

## Список литературы

1. Бурцев Д.В. Структура злокачественных заболеваний толстой кишки и диагностические мероприятия по их выявлению на базе регионального консультативно-диагностического центра // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – №4. – С.34-37.
2. Кашин С.В. Современные аспекты выполнения колоноскопии с целью скрининга полипов и колоректального рака // *Доказательная гастроэнтерология*. – 2012. – №2. – С.89-99.
3. Организация выявления и динамического наблюдения проктологических больных в системе диспансеризации населения: метод. рек. – М., 1989. – 26 с.
4. Примак Н.В. МСКТ колонография в диагностике рака и полипов толстой кишки / Н.В. Примак, С.М. Гришков, З.С. Цаллагова и др. // *Вестник РНЦРР МЗ РФ*. – 2012. – №12. [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/prim\\_v12.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/prim_v12.htm).
5. Солодкий В. Ранняя диагностика колоректального рака / В. Солодкий, В. Чхиквадзе, У. Станоевич и др. // *Врач*. – 2012. – №11. – С.20-23.
6. Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Рубцов В.С. Раннее выявление и эндоскопическое удаление колоректальных полипов в амбулаторных условиях // *Фундаментальные исследования*. – 2010. – №10. – С.131-137.
7. Atkin W.S. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicenter randomised controlled trial / W.S. Atkin, R. Edwards, I. Kralj-Hans et al. // *Lancet*. – 2010; 375 (9726): 1624–1633.
8. Benson V.S. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries / V.S. Benson, J. Patnick, A.K. Davies et al. // *Int J. Cancer* 2008; 122: 1357–1367.
9. Eddy D.M. Eddy D.M. Screening for colorectal cancer // *Ann. Intern. Med.* – 1990. – Vol.113. – P.373-384.
10. Emelyanov S.I., Uryadov S.E. *Jendoskopicheskajahirurgija*, 2010, no. 4, pp. 18–23.
11. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication // *Endoscopy* 2013; 45: 51–59.
12. Hardcastle J.D. Randomised controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer / J.D. Hardcastle, J.O. Chamberlain, M.H. Robinson et al. // *Lancet* 1996; 348: 1472–1477.
13. Heresbach D. Review in depth and meta-analysis of controlled trials on colorectal cancer screening by faecal occult blood test / D. Heresbach, S. Manfredi, P.N. D'Halluin et al. // *Eur J GastroenterolHepatol* 2006; 18: 427–433.
14. Hoff G., Dominitz J.A. Contrasting US and European approaches to colorectal cancer screening: which is best? // *Gut* 2010; 59: 407–414.
15. Hol L. Screening for colorectal cancer: randomized trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy / L. Hol, M.E. van Leerdam, M. van Ballegooijen et al. // *Gut* 2010; 59(1): 62–68.
16. Hol L. Screening for colorectal cancer: comparison of perceived test burden of guaiac-based faecal occult blood test, faecal immunochemical test and flexible sigmoidoscopy / L. Hol, V. de Jonge, M.E. van Leerdam et al. // *Eur J Cancer* 2010; 46: 2059–2066.
17. Hol L. Uptake of faecal immunochemical test screening among nonparticipants in a flexible sigmoidoscopy screening programme / L. Hol, E.J. Kuipers, M. van Ballegooijen et al. // *Int J Cancer* 2012; 130: 2096–2102.
18. Inadomi J.M. Adherence to colorectal cancer screening: a randomized clinical trial of competing strategies / J.M. Inadomi, S. Vijan, N.K. Janz et al. // *Arch Intern Med* 2012; 172: 575–582.
19. Jemal A. Global cancer statistics / A. Jemal, F. Bray, M.M. Center et al. // *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.

20. Jorgensen O.D., Kronborg O., Fenger C. A randomised study of screening for colorectal cancer using faecal occult blood testing: results after 13 years and seven biennial screening rounds // *Gut* 2002; 50: 29–32.
21. Lansdorp-Vogelaar I. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening / I. Lansdorp-Vogelaar, M. van Ballegooijen, A.G. Zauber et al. // *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1412–1422.
22. Levin B. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology / B. Levin, D.A. Lieberman, B. McFarland et al. // *Gastroenterology* 2008; 134(5): 1570–1595.
23. Loeve F. Endoscopic colorectal cancer screening: a cost-saving analysis / F. Loeve, M.L. Brown, R. Boer et al. // *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 557–563.
24. Mandel J.S. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood, Minnesota Colon Cancer Control Study / J.S. Mandel, J.H. Bond, T.R. Church et al. // *N Engl J Med* 1993; 328: 1365–1371.
25. Mandel J.S. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood / J.S. Mandel, T.R. Church, F. Ederer et al. // *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 434–437.
26. Mansouri D. Screening for colorectal cancer: What is the impact on the determinants of outcome? *Critical Reviews / D. Mansouri, D.C. McMillan, E.M. Crighton et al. // Oncology/Hematology* 2013; 85: 342–349.
27. Marbet U.A. Colonoscopy is the preferred colorectal cancer screening method in a population-based program / U.A. Marbet, P. Bauerfeind, J. Brunner et al. // *Endoscopy* 2008; 40: 650–655.
28. McFarland E.G. Revised colorectal screening guidelines: joint effort of the American Cancer Society, U.S. Multisociety Task Force on Colorectal Cancer, and American College of Radiology / E.G. McFarland, B. Levin, D.A. Lieberman et al. // *Radiology* 2008; 248 (3): 717–720.
29. Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening (MACS) Group. A comparison of colorectal neoplasia screening tests: a multicentre community-based study of the impact of consumer choice. *Med J Aust* 2006; 184: 546–50.
30. Raimundo F. Lifestyle and family history influence cancer prognosis in Brazilian individuals / F. Raimundo, Jr. Araujo, G.A. Lira et al. // *Pathology – Research and Practice xxx* (2013) xxx–xxx journal home page: [www.elsevier.com/locate/prp](http://www.elsevier.com/locate/prp)
31. Regula J., Rupinski M., Kraszewska E. et al. // *J. N.Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1863–1872.
32. Rex D.K. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 / D.K. Rex, D.A. Johnson, J.C. Anderson et al. // *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739–750.
33. Sarfaty M., Feng S. Choice of screening modality in a colorectal cancer education and screening program for the uninsured // *J Cancer Educ* 2006; 21: 43–49.
34. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627–37.
35. Segnan N., Patnick J., von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2010, p. 1–386.
36. Segnan N. Randomized trial of different screening strategies for colorectal cancer: patient response and detection rates / N. Segnan, C. Senore, B. Andreoni et al. // *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 347–357.
37. Senore C. Offering people a choice for colorectal cancer screening / C. Senore, A. Ederle, L. Benazzato et al. // *Gut* 2012; published online March 22. DOI:10.1136/gutjnl-2011-301013.
38. Sieg A., Brenner H. Cost-saving analysis of screening colonoscopy in Germany // *Gastroenterol* 2007; 45: 945–951.
39. Tappenden P. Option appraisal of population-based colorectal cancer screening programmes in England // P. Tappenden, J. Chilcott, S. Eggington et al. // *Gut* 2007; 56: 677–684.
40. Urjadov S.E. Diagnosticheskaja i lechebnajakolonoskopi-ja [Diagnostic and therapeutic colonoscopy]. – Moscow: Panfilov Publ, 2010. – 176 p.
41. Van Cutsem E. Improving outcomes in colorectal cancer: Where do we go from here? / E. Van Cutsem, J.M. Borra'sb, A. Castells et al. // *European Journal of Cancer* 2013; 49: 2476–2485.
42. Van Dam L. The price of autonomy: should we offer individuals a choice of colorectal cancer screening strategies? / L.van Dam, E.J. Kuipers, E.W. Steyerberget al. // [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology) Vol 14 January 2013.
43. Winawer S.J. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy, The National Polyp Study Workgroup / S.J. Winawer, A.G. Zauber, M.N. Ho et al. // *N Engl J Med* 1993; 329: 1977–1981.
44. Woolf S.H. The best screening test for colorectal cancer – a personal choice // *N Engl J Med* 2000; 343: 1641–1643.
45. Yabroff K.R. Are physicians' recommendations for colorectal cancer screening guideline-consistent? / K.R. Yabroff, C.N. Klabunde, G. Yuan et al. // *J Gen Intern Med* 2011; 26: 177–184.
46. Zauber A.G. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force / A.G. Zauber, I. Lansdorp-Vogelaar, A.B. Knudsen et al. // *Ann Intern Med* 2008; 149: 659–669.

References

1. Burcev D.V. Fundamental'nye issledovanija, 2012, no. 4, p. 34-37.
2. Kashin S.V. Dokazatel'naja gastrojenterologija, 2012, no. 2, p. 89-99.
3. Metodicheskie rekomendacii: Organizacija vyjavlenija i dinamicheskogo nabljudenija proktologicheskikh bol'nyh v sisteme dispanserizacii naselenija [Organization to identify and dynamic monitoring system in patients proctologic dispensary population: metod.rek.] Moscow, 1989. 26 p.
4. Primak N.V., Grishkov S.M., Callagova Z.S. Journal of Computer- Vestnik RNCRR MZ RF, 2012, No. 12, available at: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/prim\\_v12.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/prim_v12.htm).
5. Solodkij V., Chhikvadze V., Stanoevich U. Vrach, 2012, no. 11, p. 20-23.
6. Shapkin Ju.G., Chalyk Ju.V., Rubcov V.S. Fundamental'nye issledovanija, 2010, no. 10, p. 131-137.
7. Atkin W.S., Edwards R., Kralj-Hans I. Lancet, 2010, Vol. 375, no. 9726, p. 1624–1633.
8. Benson V.S., Patnick J., Davies A.K. Int. J. Cancer, 2008, Vol. 122, p. 1357–1367.
9. Eddy D.M. Ann. Intern. Med., 1990, Vol.113, p. 373-384.
10. Emelyanov S.I., Uryadov S.E. Jendoskopicheskajahirurgija, 2010, no. 4, p. 18–23.
11. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. Endoscopy, 2013, Vol. 45, p. 51–59.
12. Hardcastle J.D., Chamberlain J.O., Robinson M.H. Lancet, 1996, Vol. 348, p. 1472–1477.
13. Heresbach D., Manfredi S., D'Halluin P.N. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2006, Vol. 18, p. 427–433.
14. Hoff G., Dominitz J.A. Gut, 2010, Vol. 59, p. 407–414.
15. Hol L., van Leerdam M.E., van Ballegooijen M. Gut, 2010, Vol. 59, no. 1, p. 62–68.
16. Hol L., de Jonge V., van Leerdam M.E. Eur. J. Cancer, 2010, Vol. 46, p. 2059–2066.
17. Hol L., Kuipers E.J., van Ballegooijen M. Int. J. Cancer, 2012, Vol. 130, p. 2096–2102.
18. Inadomi J.M., Vijan S., Janz N.K. Arch. Intern. Med., 2012, Vol. 172, p. 575–582.

19. Jemal A., Bray F., Center M.M. *J. Clin.*, 2011, Vol. 61, p. 69–90.
20. Jorgensen O.D., Kronborg O., Fenger C. *Gut*, 2002, Vol. 50, p. 29–32.
21. Lansdorp-Vogelaar I., van Ballegooijen M., Zauberet A.G. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009, Vol. 101, p. 1412–1422.
22. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B. *Gastroenterology*, 2008, Vol. 134, no. 5, p. 1570–1595.
23. Loeve F., Brown M.L., Boer R. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, Vol. 92, p. 557–563.
24. Mandel J.S., Bond J.H., Church T.R. *N. Engl. J. Med.*, 1993, Vol. 328, p. 1365–1371.
25. Mandel J.S., Church T.R., Ederer F. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1999, Vol. 91, p. 434–437.
26. Mansouri D., McMillan D.C., Crighton E.M. *Oncology/Hematology*, 2013, Vol. 85, p. 342–349.
27. Marbet U.A., Bauerfeind P., Brunner J. *Endoscopy*, 2008, Vol. 40, p. 650–655.
28. McFarland E.G., Levin B., Lieberman D.A. *Radiology*, 2008, Vol. 248, no. 3, p. 717–720.
29. Multicentre Australian Colorectal-neoplasia Screening (MACS) Group. *Med. J. Aust.*, 2006, Vol. 184, p. 546–550.
30. Raimundo F., Araujo Jr., Lira G.A. *Pathology – Research and Practice*, 2013, journal home page: [www.elsevier.com/locate/prp](http://www.elsevier.com/locate/prp)
31. Regula J., Rupinski M., Kraszewska E. *J. N. Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 355, p. 1863–1872.
32. Rex D.K., Johnson D.A., Anderson J.C. *Am. J. Gastroenterol.*, 2009, Vol. 104, p. 739–750.
33. Sarfaty M., Feng S. *J. Cancer Educ.*, 2006, Vol. 21, p. 43–49.
34. Skringing kolorektal'nogo raka: SShA rabochaja gruppa po profilakticheskim rekomendacii [Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement]. *Ann. Intern. Med.*, 2008, Vol. 149, p. 627–637.
35. Evropejskie rekomendacii po obespecheniju kachestva v kolorektal'nogo skringinga raka i diagnostiki [European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis]. Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2010, p. 1–386.
36. Segnan N., Senore C., Andreoni B. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005, Vol. 97, p. 347–357.
37. Senore C., Ederle A., Benazzato L. *Gut*, 2012, published online March 22. DOI:10.1136/gutjnl-2011-301013.
38. Sieg A., Brenner H. *Gastroenterol.*, 2007, Vol. 45, p. 945–951.
39. Tappenden P., Chilcott J., Eggington S. *Gut*, 2007, Vol. 56, p. 677–684.
40. Urjadov S.E. *Diagnosticheskaja i lechebnajakolonoskopi-ja* [Diagnostic and therapeutic colonoscopy]. Moscow, Panfilov Publ., 2010, 176 p.
41. Van Cutsem E., Borra'sb J.M., Castells A. *Eur. J. of Cancer*, 2013, Vol. 49, p. 2476–2485.
42. Van Dam L., Kuipers E.J., Steyerberget E.W. *Lancet*, 2013, Vol. 14. Available at: [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology).
43. Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N. *N. Engl. J. Med.*, 1993, Vol. 329, p. 1977–1981.
44. Woolf S.H. *N. Engl. J. Med.*, 2000, Vol. 343, p. 1641–1643.
45. Yabroff K.R., Klabunde C.N., Yuan G. *J. Gen. Intern. Med.*, 2011, Vol. 26, p. 177–184.
46. Zauber A.G., Lansdorp-Vogelaar I., Knudsen A.B. *Ann. Intern. Med.*, 2008, Vol. 149, p. 659–669.

---

#### Рецензенты:

Гиберт Б.К., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Тюмень;  
 Медеубаев Р.К., д.м.н., профессор, заведующий курсом онкологии АО «Медицинский университет Астана», г. Астана.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014

УДК 615.214.2.015.4

## К ФАРМАКОЛОГИИ АФОБАЗОЛА

<sup>1</sup>Разумная Ф.Г., <sup>2</sup>Камилов Ф.Х., <sup>3</sup>Капулер О.М., <sup>2</sup>Муфазалова Н.А.

<sup>1</sup>Кожно-венерологический диспансер, Салават, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,  
e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;

<sup>3</sup>ЗАО «Косметологическая лечебница», Уфа

В обзоре литературы представлены современные данные о механизме действия афобазола. Подробно рассмотрен спектр рецепторных взаимодействий афобазола. Раскрыта связь фармакологических эффектов афобазола с его влиянием на различные виды рецепторов и нейромедиаторные системы мозга. В статье проанализированы фармакологические эффекты афобазола, особенности его анксиолитического действия с активирующим компонентом. Проанализирована имеющаяся в литературе информация об особенностях клинического применения афобазола, эффективность его индивидуального и совместного с другими психотропными препаратами использования у разных категорий пациентов. Отмечена высокая эффективность афобазола при фобических, соматизированных, тревожно-депрессивных состояниях. Рассмотрены отличия афобазола от бензодиазепиновых транквилизаторов. Наличие у афобазола анксиолитического, вегетостабилизирующего и мягкого активирующего действия, высокая эффективность в устранении тревожных и тревожно-депрессивных нарушений, отсутствие нежелательных лекарственных реакций, свойственных бензодиазепинам, значимых лекарственных взаимодействий, а также хорошая переносимость препарата делают афобазол препаратом выбора при лечении больных общесоматического профиля.

**Ключевые слова:** афобазол, транквилизаторы, рецепторные взаимодействия, эффективность, переносимость.

## TO PHARMACOLOGY OF AFOBAZOLE

<sup>1</sup>Razumnaja F.G., <sup>2</sup>Kamilov F.H., <sup>3</sup>Kapuler O.M., <sup>2</sup>Mufazalova N.A.

<sup>1</sup>Dermatological hospital, Salavat, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;

<sup>2</sup>Bashkirian State Medical University, Ufa, e-mail: mufazalovanatalya@yandex.ru;

<sup>3</sup>Aesthetics clinic, Ufa

Review includes modern information on the mechanism of action of afobazole. The spectrum of its receptor interactions is examined in the detail. Review unveils the relationship between pharmacological effects of afobazole and its influence on the different kinds of receptors and neurotransmitting systems of brain. Pharmacological effects of afobazole along with the details on its anxiolytic action with the activated component are analyzed in the review. Available published data about the features of the clinical application of afobazole, the efficiency of its individual and combined with other psychotropic drugs use in the different groups of patients is analyzed in the review. Review marks high efficiency of afobazole application on phobic, somatic and anxiety-depressive disorders. The differences between afobazol and benzodiazepine anxiolytics are examined in the review. The presence of anxiolytic, vegetostabilizing and soft activating effect in afobazole, high efficiency in the removal of anxiety and anxiety-depressive disorders, lack of adverse drug reactions peculiar to the benzodiazepines, significant drug interactions, and good tolerability make afobazole the drug of choice in the treatment of patients with somatic profile.

**Keywords:** afobazol, tranquilizers, receptor interactions, efficiency, tolerability.

Афобазол является новым препаратом, разработанным в НИИ фармакологии РАМН им. В.В. Закусова. Афобазол создан на основе концепции академика РАМН С.Б. Середина о генетической зависимости анксиолитического эффекта от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции [23].

Афобазол – оригинальный селективный анксиолитик, не относящийся к классу агонистов бензодиазепиновых рецепторов. Он проявляет выраженную анксиолитическую активность, но не имеет характерных для традиционных транквилизаторов (производных бензодиазепина) побочных эффектов (гипноседативного, миорелаксирующего и анамнестического) [17, 21, 26, 28]. Ценным достоинством афобазола является нейропротекторный эффект.

По химическому строению афобазол представляет собой 5-этокси-2-[2-(морфо-

ли-но)-этилтио]-бензимидазола дигидрохлорид.

Установлен спектр рецепторных взаимодействий афобазола. Выявлено взаимодействие афобазола с сигма1, мелатониновыми рецепторами M1 типа и M3 типа и регуляторным участком MAO-A [24]. Отмечено, что афобазол является обратимым ингибитором MAO-A. Особое значение имеет взаимодействие афобазола с сигма1 рецепторами, которые оказывают модулирующее влияние на все основные нейромедиаторные системы: ГАМКергическую [29, 44], серотонинергическую [37, 46], норадренергическую [38], дофаминергическую [48], холинергическую [41] системы и NMDA-регулируемые глутаматные эффекты [45].

Важной особенностью сигма1 рецепторов, расположенных в эндоплазматическом ретикулуме, является их способность транс-

лоцироваться внутрь клетки и модулировать внутриклеточные функции, связанные, прежде всего, с внутриклеточными сигнальными каскадами и регуляцией нейромедиаторных систем [42].

Активация сигма1 рецепторов опосредует также регуляцию потенциалзависимых ионных каналов наружной мембраны и транспорт кальция через NMDA рецепторы. Кроме того, сигма1 рецептор способен ингибировать пресинаптическое высвобождение глутамата и глутамат-индуцированной NO-синтазы [40].

Взаимодействие сигма1 рецепторов с NMDA системой свидетельствует об их модулирующем влиянии на NMDA рецепторный комплекс, который играет ключевую роль в обучении, памяти и нейродегенеративных процессах и, согласно глутаматергической теории, в патогенезе депрессии. Способность сигма1-агонистов влиять на холинергическую нейротрансдукцию, усиливать выброс ацетилхолина в коре и гиппокампе мозга крыс, также свидетельствует об участии сигма1 рецепторов в процессах памяти и нейропротекции. Модулирующее воздействие лигандов сигма1 рецепторов на ГАМК-ергическую, серотонинергическую и другие нейромедиаторные системы обуславливает их антидепрессивные и анксиолитические эффекты [43].

Иницируемый афобазолом транспорт сигма1 рецептора в область наружной мембраны способствует восстановлению фосфолипидного состава клеточных мембран, который, как известно, изменяется при патологических процессах, и нарушенного функционирования рецепторов и ионных каналов.

Таким образом, афобазол, будучи лигандом сигма1 рецепторов, способен оказывать модулирующее влияние на нейромедиаторные системы мозга (ГАМК, NMDA, холинергическую, серотонинергическую и другие системы), играющие центральную роль в патогенезе тревоги, депрессии, нарушений памяти и нейродегенеративных заболеваний [24, 25].

Афобазол не обнаруживает прямого связывания с ГАМК-А рецепторным комплексом, а механизм его анксиолитического действия основан на способности предотвращать стресс-индуцированное падение связывания в бензодиазепиновом участке ГАМК-А рецептора и восстанавливать чувствительность ГАМК-А рецептора к действию ГАМК [24, 29].

Наряду с анксиолитическим, афобазол обладает антидепрессивным действием [22]. Он оказывает выраженный эффект у пациентов с генерализованным тревожным

расстройством и неврастением: устраняет тревогу и эмоциональное напряжение, астению, улучшает настроение и сон, не оказывает побочных эффектов седативного и миорелаксантного характера [22].

Изучение Игнатовым Ю.Д. и соавторами (2004) мембранотропного действия афобазола позволило выявить двухфазное дозозависимое и обратимое действие [15]. В первую фазу (1-100 мкМ, а для медленных калиевых токов и в сверхмалых дозах от  $10^{-7}$  до  $10^{-4}$  М) наблюдалось увеличение всех токов, во вторую – их подавление (1000 мкМ). Афобазол вызывал ускорение инактивации калиевого медленного тока. Ионные токи по степени подавления их афобазолом в концентрации 500 мкМ авторы расположили следующим образом: калиевый быстрый > калиевый медленный > кальциевый = натриевый. Сделано заключение, что, снижая неспецифические токи утечки, афобазол оказывает мембраностабилизирующее действие. Активация (увеличение амплитуды) ионных токов и снижение неспецифических токов утечки (стабилизация) мембраны в малых и сверхмалых дозах препаратом ведет к улучшению функционирования мембраносвязанных структур, а следовательно, и функционального состояния клетки в целом.

На моделях оксидативного стресса и глутаматной токсичности показано, что афобазол предотвращает снижение содержания нейротрофина BDNF (ключевого белка, контролирующего выживаемость и функциональную активность нейронов) в различных структурах мозга экспериментальных животных, а в культуре гиппокампальных нейронов линии HT-22 увеличивает содержание BDNF и NGF [6, 28]. Это свидетельствует о нейропротекторном действии препарата.

Среди небензодиазепиновых транквилизаторов афобазол рассматривается преимущественно как стресс-протектор, предупреждающий возникновение яркой эмоциональной реакции на стресс, в том числе и с точки зрения предупреждения вегетативных и гормональных сдвигов, характеризующих стрессовое состояние [8]. Препарат купирует соматические нарушения, связанные с тревожными и депрессивными расстройствами.

Афобазол оказывает анксиолитическое действие с активирующим компонентом, не сопровождающееся гипноседативными эффектами. У препарата отсутствуют миорелаксантные свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены [32].

Анксиолитическое действие афобазола проявляется на 3 – 7 день терапии: снижается раздражительность, выраженность ситуационно-провоцированных страхов и тревожных опасений, направленных в будущее, больные становятся спокойнее, уменьшаются неприятные предчувствия.

К концу первой недели лечения редуцируются трудности засыпания, кошмарные сновидения, заметно сокращается частота ночных пробуждений.

Уменьшение или устранение соматических (мышечные, сенсорные, сердечно-сосудистые, дыхательные, желудочно-кишечные симптомы), вегетативных (сухость во рту, потливость, головокружение), когнитивных (трудности при концентрации внимания, снижение памяти) нарушений, наблюдается на 5-7 день лечения афобазолом [7, 11].

Афобазол обеспечивает полную редукцию психопатологических состояний (фобических, соматизированных, тревожно-депрессивных) наряду с общим улучшением самочувствия с 1-й недели терапии.

Афобазол широко применяют для курсового лечения тревожных расстройств, длительностью от нескольких недель до нескольких месяцев (в среднем 3-6 месяцев). При этом, в отличие от бензодиазепинов, которые способны быстро купировать острую симптоматику, но имеют массу нежелательных побочных эффектов, клинический эффект афобазола развивается к концу первой недели терапии и стойко сохраняется на протяжении всего курса лечения [12, 13].

Менее эффективен препарат при терапии панических и ипохондрических расстройств [17].

При оценке динамики состояния пациентов по шкале Гамильтона значимая редукция выраженности клинических симптомов тревоги наблюдается уже через 14 дней ежедневного приема препарата [10].

Максимальный эффект достигается к концу 4 недели лечения и сохраняется в посттерапевтическом периоде, в среднем 1-2 недели.

Значимая положительная динамика соматовегетативных и когнитивных нарушений регистрируется позже – на 2 неделе лечения: уменьшаются проявления вегетативной лабильности, истероконверсионных расстройств (ощущение «кома» в горле, «ватности» ног, «прилива жара» к голове, «онемение» рук и ног по типу «перчаток» и «носков», приступы дрожи в теле, головокружения и обмороки без потери сознания, афония).

На 2 – 3 неделе лечения нормализуются память и концентрация внимания. При этом

отмечается мягкое активирующее действие препарата [18].

В начале лечения вегетативные нарушения не исчезают совсем, но снижается их актуальность для пациентов, они перестают звучать в жалобах. Можно сказать, что первой особенностью терапевтического действия афобазола является преобладание редукции когнитивных проявлений тревоги над вегетативными нарушениями.

Результаты рандомизированных сравнительных с диазепамом клинических исследований эффективности и переносимости афобазола в качестве анксиолитического средства у больных как с тяжелыми невротическими расстройствами (генерализованное тревожное расстройство), так и сравнительно легкими состояниями (расстройством адаптации), проведенных в НЦПЗ РАМН, Московском институте психиатрии МЗ РФ, СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, НИИ фармакологии им. В.В. Закусова и в ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, показали, что афобазол является эффективным анксиолитиком, по результативности действия не отличающимся от диазепама [1, 32].

Особенно заметно различие между терапевтическим действием афобазола и бензодиазепинов, например, диазепама, во влиянии на разные аспекты тревожной симптоматики. Диазепам в короткие сроки редуцирует соматическую тревогу и положительно влияет на когнитивные проявления тревоги, но до определенного уровня.

Афобазол действует, более постепенно, последовательно и неуклонно снижая тревожную и когнитивную симптоматику в течение месяца, а действие диазепама на эти симптомы остается неизменным.

Кроме того афобазол не является агонистом бензодиазепиновых рецепторов и, соответственно, лишен побочных эффектов, характерных для традиционных транквилизаторов – производных бензодиазепина [18]. Отсутствие седативного эффекта и синдрома отмены позволяет пациентам сохранять привычный стереотип жизни и поведения и способствует высокой комплаентности. В частности, применение производных бензодиазепина может сопровождаться рядом нежелательных эффектов: от симптомов поведенческой токсичности (снижение остроты реакции, внимания и памяти, замедление когнитивных процессов, дневная сонливость) до развития привыкания [2, 18, 21]. Наблюдавшиеся при лечении афобазолом побочные явления носят преходящий характер, незначительно выражены и не требуют отмены препарата или специальной коррекции. В частности, в 10 % случаев отмечалась легкой степени тошнота и головная боль.

Детальный анализ выраженности терапевтических изменений отдельных составляющих шкалы HARS (тревога, патология сна, когнитивные нарушения, соматовегетативные расстройства) позволил выявить конгруэнтную редукцию психопатологических расстройств с последовательным снижением интенсивности признаков тревоги, диссомнии, соматовегетативных расстройств и когнитивных симптомов у больных, получавших афобазол [17].

Такие особенности клинического действия афобазола проявляются в зависимости от личностных особенностей пациента. Отмечается более ранняя редукция тревожных нарушений у больных с астеническими чертами личности и наличие стимулирующего эффекта, отличного от эффекта бензодиазепинов у лиц со стеническими личностными особенностями.

Рекомендуемый диапазон доз афобазола составляет 30-60 мг/сут в зависимости от тяжести состояния при продолжительности терапии не менее 6 недель [17].

Противопоказаниями к применению препарата являются беременность, период лактации, возраст до 18 лет, индивидуальная непереносимость препарата.

Выраженный нейропротекторный эффект афобазол оказывает при инсультных состояниях. На модели фокальной ишемии головного мозга афобазол уменьшает зону пенумбры, восстанавливает нарушенное в условиях ишемии кровоснабжение мозга, снижает уровень NO и увеличивает синтез стресс-белка HSP70 [30, 31].

Также экспериментально установлено, что афобазол улучшает кровоснабжение ишемизированного участка мозга; причем цереброваскулярный эффект афобазола связан с его антирадикальным эффектом [31], а также с влиянием на GABA<sub>A</sub> рецепторы [30].

Дзугкоевым С.Г. и соавторами (2012) выявлена высокая эффективность афобазола при экспериментальном аллоксановом диабете у крыс [9]. Известно, что повышенное образование супероксидного радикала (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) в дыхательной цепи при экспериментальном сахарном диабете может привести к оксидативному поражению эндотелия сосудов. Показана высокая антирадикальная активность препарата, что проявилось снижением концентрации малонового диальдегида в крови и гомогенатах почечной, печеночной и миокардиальной ткани; церуллоплазмина, активности каталазы, увеличение активности супероксиддисмутазы. Следует отметить значимое повышение уровня экспрессии фермента eNOS и нарастание концентрации суммарных метаболитов NO на фоне лечения афобазолом, что согласуется с

результатами других исследователей [21, 24]. Beckman J.S. (2001) и Ferdinandy P. с соавторами (2003) показали, что O<sub>2</sub><sup>-</sup> обладает способностью тормозить экспрессию и активность eNOS, а также связывать и инактивировать NO, превращая его в пероксинитрит. Полученные данные свидетельствуют не только об антирадикальном, но и вазопротекторном эффекте афобазола.

На модели интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагический инсульт) афобазол уменьшал гибель животных и неврологические нарушения, улучшал процессы обучения и памяти крыс [25].

Накоплен значительный опыт применения афобазола при монотерапии неглубоких ипохондрических, невротических и психогенных расстройств тревожного спектра, а также при комбинированной терапии тревожно-фобических, тревожно-депрессивных нарушений, соматоформных и соматогенных расстройств [3, 5, 13, 32, 33].

Выявлена высокая эффективность афобазола и при терапии указанных нарушений у пациентов с дерматологическими, кардиологическими и онкологическими заболеваниями [18, 35]. Препарат назначался курсами длительностью до 42 дней (6 недель) в дозах от 30 мг/сут до 60 мг/сут три раза в день. При этом улучшение состояния отмечалось уже к концу первой недели и становилось выраженным к середине 2-й недели исследования. Афобазол снижал общий уровень тревоги, интенсивность тревожно-ипохондрических опасений, выраженность соматовегетативных расстройств. Наряду с этим, афобазол оказывал мягкое активирующее действие, что способствовало нормализации когнитивных функций.

Все пациенты завершили 6-недельный курс терапии, что в сочетании с отсутствием значимых побочных эффектов, повлекших за собой отказ от приема препарата, свидетельствует о высокой безопасности афобазола и хорошей его переносимости.

В этих исследованиях установлена хорошая совместимость афобазола с широким кругом психотропных лекарственных препаратов, таких как антидепрессанты двойного действия (венлафаксин, милнаципран), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флувоксамин, пароксетин, циталопрам), атипичные антипсихотические средства (кветиапин, рисперидон, сульприд). Важно отметить, что при лечении тревожно-депрессивных состояний, коморбидных соматическому заболеванию, эффективным оказалось применение афобазола в комбинации с низкими дозами милнаципрана или венлафаксина, что обеспечило выра-

женноле терапевтическое действие и отсутствие побочных эффектов [13].

Показана эффективность афобазола при лечении психологических нарушений у 116 больных хроническими заболеваниями почек. Установлено, что при включении в комплексную терапию афобазола у больных ХПН снижаются проявления психологических нарушений и улучшаются показатели качества жизни [4].

Агарковым Н.М. и соавторами (2009) изучено применения афобазола у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и с синдромом раздраженного кишечника. Используя международный адаптированный опросник SF-36, установлены улучшения по шкалам боль, жизнеспособность, общее здоровье, психическое здоровье, социальное функционирование, свидетельствующие о значительном повышении качества жизни больных. Эффективность применения афобазола при этих патологических состояниях связана со снижением чрезмерной возбудимости подкорковых структур, уменьшением активности центральной нервной системы и устранением нарушений нейромедиаторного обмена, вызванных стрессом [20].

Широкому использованию афобазола в общесоматической практике способствует отсутствие его влияния в терапевтических дозах (30 мг/сут) на функциональную активность изофермента P-450 CYP 3A4 и значимых взаимодействий с другими лекарственными препаратами [10]. Афобазол не изменяет наркотический эффект этанола и гипнотическое действие тиопентала, потенцирует противосудорожный эффект карбамазепина, усиливает анксиолитическое действие диазепамов.

Афобазол не вступает в клинически значимые взаимодействия с препаратами, применяющимися для лечения сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Наряду с другими психофармакологическими средствами, афобазол начал применяться в комплексной терапии хронических дерматозов, таких как экзема, псориаз, атопический дерматит, гипергидроз, хроническая крапивница [16, 39].

Тимофеевой А.Н. и соавторами (2012) изучено применение афобазола у больных хронической экземой в стадии прогрессирования. Комплексная терапия с афобазолом в сравнении со стандартным лечением снижала эмоциональную нестабильность, повышала социальную активность, энергичность на фоне уменьшения проявлений робости и ригидности. Это сочеталось с выраженным регрессом симптоматики болезни и повышением индекса качества жизни больных [34].

Афобазол использовался как эффективное средство в терапии больных псориазом с наличием в клинической картине симптомов тревоги [36]. У пациентов, принимавших афобазол, наблюдалось улучшение настроения, снижение раздражительности, беспокойства, уровня реактивной тревожности. При этом снижался индекс PASI, и положительная динамика со стороны кожного процесса коррелировала с динамикой показателей качества жизни (данные теста Спилбергера, опросников «Скиндекс-29» и «Псориатический индекс нарушений»-PDI).

Установлено также, что афобазол препятствует негативному воздействию стресса на кроветворную систему при субклеточном облучении [19], обладает антимуtagenным эффектом [14], препятствует сверхэкспрессии Na-gas и p53 в тимусе, костном мозге и лимфоидных органах и обладает хемопревентивным эффектом [47].

Таким образом, афобазол является высокоэффективным небензодиазепиновым анксиолитиком, обладающим сочетанием анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств, устраняющим болезненные соматические ощущения, связанные с тревожными и тревожно-депрессивными нарушениями, и не вызывающим дневной сонливости и миорелаксации.

По механизму действия, клиническим свойствам и, благодаря хорошей переносимости, препарат может использоваться в амбулаторной психиатрической, психотерапевтической и общесоматической практике как средство выбора для лечения пограничных психических расстройств и соматических заболеваний при доминировании в клинической картине тревожной симптоматики.

#### Список литературы

1. Аведисова А.С. Новый анксиолитик «Афобазол» при терапии генерализованного тревожного расстройства (результаты сравнительного исследования с диазепамом) / А.С. Аведисова, В.О. Чахава, Ю.Э. Лесс, Я.В. Малыгин Я.В. // Психиатрия и психофармакотерапия. – М., 2006. – Т. 8, № 3. – С. 16-19.
2. Аведисова А.С. Эффективность и переносимость терапии афобазолом / А.С. Аведисова, Р.В. Ахапкин // Психиатрия и психофармакотерапия. – М., 2007. – Т. 9, № 3. – С. 16-23.
3. Агарков Н.М. Влияние афобазола на качество жизни больных при системной патологии / Н.М. Агарков, Б.Д. Жидких, И.В. Коломиец [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2009. – №1. – С. 73 – 80.
4. Агранович Н.В. Фармакотерапия тревожных состояний «Афобазолом» в комплексном лечении больных с хронической почечной недостаточностью / Н.В. Агранович, Ю.П. Редько // Нефрология и диализ. – 2009. – Т. 11, №1. – С. 49-52.
5. Акарачкова Е.С. Афобазол в терапии вегетативных проявлений тревоги и дезадаптации у больных неврологиче-

- ской и общесоматической практике / Е.С. Акарочкова, С.В. Шварков // Рус. Мед. журнал. – 2007. – Т. 15, № 2. – С. 26-30.
6. Антипова Т.А. Селективный анксиолитик афобазол увеличивает содержание BDNF и NGF в культуре гиппокампальных нейронов линии НТ-22 / Т.А. Антипова, Д.С. Сапожникова, Л.Ю. Бахтина, С.Б. Середенин // Экспер. и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, №1. – С. 12 – 14.
7. Бабкин А.В. Роль патологии желудочно-кишечного тракта в этиопатогенезе псориаза / А.В. Бабкин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 33, №1. – С. 241-247.
8. Базиленко И.Б. Фармакология тенотена как небензодиазепинового анксиолитика, стресс-протектора и адаптогена / И.Б. Базиленко, Д.А. Венков, П.Д. Шабанов // Психофармакология и биологическая наркология. – 2008. – Т.8, № 1. – С. 2351-2352.
9. Влияние афобазола на биохимические и гистопатоморфологические показатели эндотелиальной дисфункции при экспериментальном сахарном диабете у крыс / С.Г. Дзугоев, К.М. Козырев, Н.Г. Гуманова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, Вып. 4. – С. 438-445.
10. Герасимова К.В. Влияние афобазола на функциональную активность Р-450 СYP 3A4 / К.В. Герасимова // Биомедицина. – 2006. – № 5. – С. 19.
11. Горбунов Ю.Г. Особенности патологии желудочно-кишечного тракта и метаболических процессов у больных псориазом в различные периоды течения дерматоза / Ю.Г. Горбунов, А.В. Бабкин, С.К. Евдокимов // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2011. – Т. 33, №1. – С. 60-63.
12. Дороженко И.Ю. Клинико-терапевтические аспекты психических расстройств, коморбидных хроническим дерматозам // Дортгор Рун. – 2010. – №4 (55). – С. 64-67.
13. Дороженко И.Ю. Клинико-терапевтические аспекты психосоматических расстройств // Врач. – 2011. – №9. – С. 14-19.
14. Жанатаев А.К. Антимутагенная активность афобазола в различных режимах введения / А.К. Жанатаев, А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин // Бюлл. эксперим. биол. мед. – 2000. – № 11. – С. 1077-1079.
15. Игнатов Ю.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств / Ю.Д. Игнатов, А.И. Вислобоков, К.Н. Мельников // Вестник РАМН. – 2004. – №10. – С. 35-40.
16. Лусс Л.А. Роль психосоматических расстройств при атопическом дерматите. Возможности коррекции / Л.А. Лусс // Доктор.Ру. – 2010. – №2 (53). – С. 55-58.
17. Медведев В.Э. Препарат «Афобазол» в лечении невротических и соматизированных расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией / В.Э. Медведев, А.П. Троснова, А.В. Добровольский // Врач. – 2006. – № 14. – С. 19-22.
18. Медведев В.Э. Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: применение афобазола / В.Э. Медведев, А.П. Троснова, А.В. Добровольский // Журн. неврол. и психиатр. – 2007. – 107 (7). – С. 25-29.
19. Мороз В.В. Состояние гемопоза при действии ионизирующей радиации в низкой дозе и эмоционального стресса в условиях применения анксиолитика афобазола / В.В. Мороз, Ю.Б. Дешевой, С.Б. Середенин, А.В. Лырщикова [и др.] // Радиационная биология. Радиозеология. – 2001. – № 1. – С. 5-9.
20. Назаров Р.Н. Психотерапия стрессовых расстройств у больных хроническими дерматозами / Р.Н. Назаров // Вестник психотерапии. – 2008. – № 26. – С. 34-37.
21. Незнамов Г.Г., Новый анксиолитик афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве / Г.Г. Незнамов, С.А. Стояков, Д.В. Чумаков [и др.] // Психиатрия и психофармакотерапия (экстравыпуск). – 2006. – С.17-23.
22. Середенин С.Б. Нейрорецепторные механизмы действия афобазола / С.Б. Середенин, М.В. Воронин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, №1. – С. 3-11.
23. Середенин С.Б. Современная фармакотерапия эмоционально-стрессовых расстройств / С.Б. Середенин, Т.А. Воронина // Вестник эстетической медицины. – 2009. – Т. 8, №3. – С.32-38.
24. Середенин С.Б. Фармакологические проблемы анксиоселективности // 3-я международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». – Суздаль, 2001. – С. 133.
25. Середенин С.Б. Влияние мембраномодулятора 3-оксипиридина на эмоционально-стрессовую реакцию и связывание Н3-диазепама в мозге инбредных мышей / С.Б. Середенин, Ю.А. Бледнов, М.Л. Гордей, Т.А. Воронина, Л.Д. Смирнов // Химико-фарм. ж. – 1987, №2. – С. 134-137.
26. Середенин С.Б. Фармакологическая концепция анксиоселективного эффекта / С.Б. Середенин, Т.А. Воронина, Г.Г. Незнамов и др. // Вестник РАМН. – 1998. – № 11. – С. 3-9.
27. Середенин С.Б. Нейропротекторные свойства афобазола при экспериментальном моделировании геморрагического инсульта / С.Б. Середенин, В.А. Крайнева // Экспер. и клин. фармакология. – 2009. – Т.72, №1. – С. 24-28.
28. Середенин С.Б., Влияние афобазола на содержание BDNF в структурах мозга инбредных мышей с различным фенотипом эмоционально-стрессовой реакции / С.Б. Середенин, Д.С. Мелкумян, Е.А. Вальдман, М.А. Яркова и др. // Эксперим. клин. фармакол. – 2006. – № 3. – С. 6-9.
29. Силкина И.В. ГАМК-ергический механизм цереброваскулярного и нейропротекторного эффектов афобазола и пикамилаона / И.В. Силкина, Т.С. Ганьшина, С.Б. Середенин, Р.С. Мирзоян // Эксперим. клин. фармакол. – 2005. – № 1 – С. 20-24.
30. Силкина И.В. Усиление кровоснабжения ишемизированного мозга под влиянием афобазола / И.В. Силкина, В.В. Александрин, Т.С. Ганьшина, С.Б. Середенин и др. // Эксперим. клин. фармакол. – 2004. – № 5 – С. 9-12.
31. Силкина И.В. Влияние афобазола на содержание продуктов сворбоднорадикального окисления и активность каталазы в условиях ишемии мозга / И.В. Силкина, Т.А. Зенина, С.Б. Середенин, Р.С. Мирзоян // Эксперим. клин. фармакология. – 2006. – № 4. – С. 47-50.
32. Смулевич А.Б. Терапия пограничных психических расстройств (исследование эффективности и переносимости афобазола) / А.Б. Смулевич, А.В. Андрищенко, Д.В. Романов, О.А. Сиранчиева // Психические расстройства в общей медицине. – 2006. – №1. – С.10-16.
33. Смулевич А.Б. Интегрированная медицина – модель организации помощи больным с депрессивными расстройствами / А.Б. Смулевич, В.Н. Козырев // Депрессии в общей медицине. – М.: МИА, 2007. – С. 316-324.
34. Тимофеева А.Н. Психофизиологические особенности больных хронической экземой на фоне комплексной терапии с применением афобазола / А.Н. Тимофеева, И.И. Бобынцев, Л.В. Силина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, №2. – С.24-26.
35. Шафигуллин М.Р. Терапия тревожных нозогенных реакций у больных онкологического стационара (опыт применения афобазола) / М.Р. Шафигуллин, С.В. Иванов // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – 3 (1). – С. 37-40.
36. Якубович А.И. Псориаз и качество жизни / А.И. Якубович. – Иркутск: Полиграфический центр «РИЭЛ», 2011. – 124 с.
37. Bermack J.E. The role of sigma receptors in depression / J.E. Bermack, G. Debonnel // J Pharmacol Sci. – 2005. – Vol. 97(3). – P. 317-336.
38. Guitart X., Codony X., Monroy X. Sigma receptors: biology and therapeutic potential. Psychopharmacology (Berl.) – 2004. – Vol. 174(3). – P. 301-319.

39. Gupta M.A. Psychiatric comorbidity in dermatological disorders // In: Walker C., Paradopoulos L. *Psychodermatology*. Cambridge University Press. – 2005. – Vol. 158. – P. 29-43.
40. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders // *CNS Drugs*. – 2004. – Vol. 18(5). – P. 269-284.
41. Hayashi T., Su T.P. Subcellular localization and intracellular dynamics of sigma-1 receptors. In book *Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications* / T. Hayashi, T.P. Su T.P. – Springer, 2007. – P. 151-165.
42. Leonard B.E. Sigma receptors and sigma ligands: background to a pharmacological enigma // *Pharmacopsychiatry*. – 2004. – Vol. 37 (3). – P. 166-170.
43. Matsumoto R.R. Sigma receptors: historical perspective and background. In book *Sigma. Chemistry, cell biology and clinical implications* / R.R. Matsumoto, W.D. Bowen, T.P. Su. – Springer, 2007. – P. 1-25.
44. Maurice T. Cognitive effects of sigma receptors. In book *Sigma ligands. Chemistry, cell biology and clinical implications*. / T. Maurice- Springer, 2007. – P. 237-273.
45. Monnet F. Intracellular signaling and synaptic plasticity. In book *Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications* / Monnet F. – Springer, 2007. – P. 165-195.
46. Newman A.N. Medical chemistry: new chemical classes and subtype selective ligands. In book *Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications* / A.N. Newman, A. Coop. – Springer, 2007. – P.25-45.
47. Szanyi I. In vivo effects of afobazole (2-mercaptobenzimidazole derivative) on the 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene-induced oncogene and suppressor gene expression / I. Szanyi, L. Lujber, Gerlinger, J. Pytel [et al.] // *In vivo*. – 2007. – Vol. 21. – P. 1059-1063.
48. Werling L.L., Derbez A.E., Nuwayhid S.J. Modulation of classical neurotransmitter systems by sigma receptors. In book *Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications* / L.L. Werling, A.E. Derbez, S.J. Nuwayhid. – Springer, 2007. – P. 195-215.

### References

1. Avedisova A.S., Chahava V.O., Less Ju.Je., Malygin Ja.V. Novyj anksiolitik «Afobazol» pri terapii generalizovannogo trevozhnogo rasstrojstva (rezul'taty sravnitel'nogo issledovanija s diazepamom) – *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*, 2006, vol. 8, no. 3, pp. 16-19.
2. Avedisova A.S., Ahapkin R.V. Jеffektivnost' i perenosimost' terapii afobazolom – *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*, 2007, vol. 9, no. 3, pp. 16-23.
3. Agarkov N.M., Zhidkih B.D., Kolomeec I.V. Vlijanie afobazola na kachestvo zhizni bol'nyh pri sistemoj patologii – *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akademika I.P. Pavlova*, 2009, no. 1, pp. 73 – 80.
4. Agranovich N.V., Red'ko Ju.P. Farmakoterapija trevozhnyh sostojanij «Afobazolom» v kompleksnom lechenii bol'nyh s hronicheskoj pochechnoj nedostatochnost'ju – *Nefrologija i dializ*, 2009, vol. 11, no.1, pp. 49-52.
5. Akarachkova E.S., Shvarkov S.V. Afobazol v terapii vegetativnyh pojavlenij trevogi i dezadaptacii u bol'nyh nevrologicheskoi i obshhesomaticheskoi praktike – *Rus. Med. Zhurnal*, 2007, vol. 15, no. 2, pp. 26-30.
6. Antipova T.A., Sapozhnikova D.S., Bahtina L.Ju., Seredenin S.B. Selektivnyj anksiolitik afobazol uvelichivaet sodержanie BDNF i NGF v kul'ture gippokampal'nyh neyronov linii HT-22 – *Jeksp. i klin. farmakologija*, 2009, vol. 72, no.1, pp. 12 – 14.
7. Babkin A.V. Rol' patologii zheludochno-kishechnogo trakta v jetiopatogeneze psoriaza – *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*, 2011, vol. 33, no.1, pp. 241 – 247.
8. Bazilenko I.B., Venkov D.A., Shabanov P.D. Farmakologija tenotena kak nebenzodiazepinovogo anksiolitika, stressprotektora i adaptogena. – *Psihofarmakologija i biologicheskaja narkologija*, 2008, vol. 8, no. 1, pp. 2351 – 2352.
9. Dzugkoev S.G., Kozyrev K.M., Gumanova N.G. Vlijanie afobazola na biohimicheskie i gistopatomorfologicheskie pokazateli jendotelial'noj disfunkcii pri jeksperimental'nom saharom diabete u krys. – *Biomedicinskaja himija*, 2012, vol. 58, pp. 438 – 445.
10. Gerasimova K.V. Vlijanie afobazola na funkcional'nuju aktivnost' R-450 CYP 3A4 – *Biomedicina*, 2006, no. 5, pp. 18 – 19.
11. Gorbunov Ju.G., Babkin A.V., Evdokimov S.K. Osobennosti patologii zheludochno-kishechnogo trakta i metabolicheskikh processov u bol'nyh psoriazom v razlichnye periody techenija dermatoza. – *Vestnik Rossijskoj Voenno-meditsinskoj akademii*, 2011, vol. 33, no. 1, pp. 60-63.
12. Dorozhenok I.Ju. Klinikoterapevticheskie aspekty psicheskikh rasstrojstv, komorbidnyh hronicheskim dermatozam. – *Doktor Ru*, 2010, no. 4 (55), pp. 64-67
13. Dorozhenok I.Ju. Klinikoterapevticheskie aspekty psichosomaticheskikh rasstrojstv. – *Vrach*, 2011, no. 9, pp. 14 – 19.
14. Zhanataev A.K., Durnev A.D., Seredenin S.B. Antimutagenaja aktivnost' afobazola v razlichnyh rezhimah vvedenija. – *Bjull. jeksperim. biol. med.*, 2000, no. 11, pp. 1077 – 1079.
15. Ignatov Ju.D., Vislobokov A.I., Mel'nikov K.N. Membrantropnoe dejstvie farmakologicheskikh sredstv. – *Vestnik RAMN*, 2004, no. 10, pp. 35 – 40.
16. Luss L.A. Rol' psichosomaticheskikh rasstrojstv pri atopicheskom dermatite. Vozmozhnosti korrekcii. – *Doktor. Ru*, 2010, no. 2 (53), pp. 55 – 58.
17. Medvedev V.Je., Trosnova A.P., Dobrovol'skij A.V. Preparat «Afobazol» v lechenii nevroticheskikh i somatizirovannyh rasstrojstv u bol'nyh s serdechno-sosudistoj patologiej. – *Vrach*, 2006, no. 14, pp. 19 – 22.
18. Medvedev V.Je., Trosnova A.P., Dobrovol'skij A.V. Psihofarmakoterapija trevozhnyh rasstrojstv u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabelevanijami: primenenie Afobazola. – *Zhurn. nevroi. i psihiatr.*, 2007, no. 107 (7), pp. 25-29.
19. Moroz V.V., Deshevoj Ju.B., Seredenin S.B., Lyrshhikova A.V. Sostojanie gemopojeza pri dejstvii ionizirujushhej radiacii v nizkoj doze i jemocional'nogo stressa v uslovijah primenija anksiolitika afobazola. – *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija*, 2001, no. 1, pp. 5 – 9.
20. Nazarov R.N. Psihoterapija stressovyh rasstrojstv u bol'nyh hronicheskimi dermatozami. – *Vestnik psihoterapii*, 2008, no. 26, pp. 34 – 37.
21. Neznamov G.G., Sjunjakov S.A., Chumakov D.V. Novyj anksiolitik afobazol: rezul'taty sravnitel'nogo klinicheskogo issledovanija s diazepamom pri generalizovannom trevozhnom rasstrojstve. – *Psihiatrija i psihofarmakoterapija (jekstravpusk)*, 2006, pp. 17–23.
22. Seredenin S.B., Voronin M.V. Nejroreceptornye mehanizmy dejstvija afobazola. – *Jeksperimental'naja i klinicheskaja farmakologija*, 2009, vol. 72, no.1, pp. 3 – 11.
23. Seredenin S.B., Voronina T.A. Sovremennaja farmakoterapija jemocional'no-stressovyh rasstrojstv. – *Vestnik jesteticheskoi mediciny*, 2009, vol. 8, no. 3, pp. 32 – 38.
24. Seredenin S.B. Farmakologicheskie problemy anksioselektivnosti 3-ja mezhdunarodnaja konferencija «Biologicheskie osnovy individual'noj chuvstvitel'nosti k psihotropnym sredstvam». *Suzdal'*, 2001, 133 p.
25. Seredenin S.B., Blednov Ju.A., Gordej M.L., Voronina T.A., Smirnov L.D. Vlijanie membranomoduljatora 3-oksipiridina na jemocional'no-stressovuju reakciju i svjazyvanie H3-diazepama v mozge inbrednyh myshej. – *Himiko-farm. zh.*, 1987, no. 2, pp. 134 – 137.
26. Seredenin S.B., Voronina T.A., Neznamov G.G. Farmakologicheskaja koncepcija anksioselektivnogo jeffekta. – *Vestnik RAMN*, 1998, no. 11, pp. 3 – 9.
27. Seredenin S.B., Krajneva V.A. Nejroprotektornye svoystva afobazolaprijeksperimental'nom modelirovanii gemorragicheskogo insul'ta. – *Jeksp. i klin. Farmakologija*, 2009, vol. 72, no. 1, pp. 24 – 28.

28. Seredenin S.B., Melkumjan D.S., Val'dman E.A., Jarkova M.A. Vlijanie afobazola na sodержanie BDNF v strukturah mozga inbrednyh myshej s razlichnym fenotipom jemocional'no-stressovoj reakcii. – Jekspirim. klin. farmakol., 2006, no. 3, pp. 6–9.
29. Silkina I.V., Gan'shina T.S., Seredenin S.B., Mirzozjan R.S. GAMK-ergicheskiy mehanizm cerebrovaskuljarnogo i nejroprotektornogo jeffektov afobazola i pikamilona. – Jekspirim. klin. farmakol., 2005, no. 1, pp. 20–24.
30. Silkina I.V., Aleksandrin V.V., Gan'shina T.S., Seredenin S.B. Usilenie krovosnabzhenija ishemizirovannogo mozga pod vlijaniem afobazola. – Jekspirim. klin. farmakol., 2004, no. 5, pp. 9–12.
31. Silkina I.V., Zenina T.A., Seredenin S.B., Mirzozjan R.S. Vlijanie afobazola na sodержanie produktov svorbodno-radikal'nogo oksigenija i aktivnost' katalazy v uslovijah ishemii mozga. – Jekspirim. klin. Farmakologija, 2006, no. 4, pp. 47–50.
32. Smulevich A.B., Andrjushhenko A.V., Romanov D.V., Siranchieva O.A. Terapija pograničnyh psihicheskikh rasstrojstv (issledovanie jeffektivnosti i perenosimosti afobazola). – Psihicheskie rasstrojstva v obshej medicine, 2006, no. 1, pp. 10–16.
33. Smulevich A.B., Kozyrev V.N. Integrirovannaja medicina – model' organizacii pomoshhi bol'nym s depressivnymi rasstrojstvami. – Depressii v obshej medicine, 2007, pp. 316–324.
34. Timofeeva A.N., Bobincev I.I., Silina L.V. Psihofiziologicheskie osobennosti bol'nyh hronicheskoj jejkzemoj na fone kompleksnoj terapii s primeneniem afobazola. – Vestnik novyh medicinskih tehnologij, 2012, vol. XIX, no. 2, pp. 24–26.
35. Shafigullin M.R., S.V. Ivanov Terapija trevoznyh nozogenykh reakcij u bol'nyh onkologicheskogo stacionara (opyt primenenija afobazola). – Psihicheskie rasstrojstva v obshej medicine, 2008, no. 3 (1), pp. 37–40.
36. Jakubovich A.I. Psoriaza i kachestvo zhizni. Irkutsk, Poligraficheskij tsentr RIAL, 2011, 124 p.
37. Bermack J.E., Debonnel G. The role of sigma receptors in depression. – J Pharmacol Sci., 2005, no. 97(3), pp. 317–336.
38. Guitart X., Codony X., Monroy X. Sigma receptors: biology and therapeutic potential. – Psychopharmacology (Berl.), 2004, no. 174(3), pp. 301–319.
39. Gupta M.A., Walker C., Paradopoulos L. Psychiatric comorbidity in dermatological disorders. – Psychodermatology. Cambridge University Press, 2005, no. 158, pp. 29–43.
40. Hayashi T., Su T.P. Sigma-1 receptor ligands: potential in the treatment of neuropsychiatric disorders. – CNS Drugs, 2004, vol. 18(5), pp. 269–284.
41. Hayashi T., Su T.P. Subcellular localization and intracellular dynamics of sigma-1 receptors. – In book Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 151–165.
42. Leonard B.E. Sigma receptors and sigma ligands: background to a pharmacological enigma. – Pharmacopsychiatry, 2004, no. 37, (3), pp. 166–170.
43. Matsumoto R.R., Bowen W.D., Su T.P. Sigma receptors: historical perspective and background. Sigma. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 1–25.
44. Maurice T. Cognitive effects of sigma receptors. Sigma ligands. Chemistry, cell biology and clinical implantations, 2007, pp. 237–273.
45. Monnet F. Intracellular signaling and synaptic plasticity. Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 165–195.
46. Newman A.N., Coop A. Medical chemistry: new chemical classes and subtype selective ligands. Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 25–45.
47. Szanyi I., Lujber L., J. Pytel In vivo effects of afobazole (2-mercaptobenzimidazole derivative) on the 7,12-dimethylbenz[alpha]anthracene-induced oncogene and suppressor gene expression. – In vivo, 2007, vol.21, pp. 1059–1063.
48. Werling L.L., Derbez A.E., Nuwayhid S.J. Modulation of classical neurotransmitter systems by sigma receptors. Sigma receptors. Chemistry, cell biology and clinical implications, 2007, pp. 195–215.

---

**Рецензенты:**

Волчегорский И.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск;

Ураков А.Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Ижевск.

Работа поступила в редакцию 24.06.2014.

(<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.**

1. Заглавие статей должно 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.*

2. 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
<b>А</b>	A	<b>З</b>	Z	<b>П</b>	P	<b>Ч</b>	CH
<b>Б</b>	B	<b>И</b>	I	<b>Р</b>	R	<b>Ш</b>	SH
<b>В</b>	V	<b>Й</b>	Y	<b>С</b>	S	<b>Щ</b>	SCH
<b>Г</b>	G	<b>К</b>	K	<b>Т</b>	T	<b>Ъ, Ъ</b>	опускается
<b>Д</b>	D	<b>Л</b>	L	<b>У</b>	U	<b>Ы</b>	Y
<b>Е</b>	E	<b>М</b>	M	<b>Ф</b>	F	<b>Э</b>	E
<b>Ё</b>	E	<b>Н</b>	N	<b>Х</b>	KN	<b>Ю</b>	YU
<b>Ж</b>	ZH	<b>О</b>	O	<b>Ц</b>	TS	<b>Я</b>	YA

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

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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](mailto: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 одномоментно 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 нигде 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.

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 обнародовать 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 ФАКТОРАМИ****<sup>1</sup>Шварц Ю.Г., <sup>1</sup>Артанова Е.Л., <sup>1</sup>Салеева Е.В., <sup>1</sup>Соколов И.М.**

*<sup>1</sup>ГОУ 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 FACTORS****<sup>1</sup>Shvarts Y.G., <sup>1</sup>Artanova E.L., <sup>1</sup>Saleeva E.V., <sup>1</sup>Sokolov I.M.**

*<sup>1</sup>Saratov 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.], 20052007. 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 пристатейных 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](http://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 vozrozhdeniyu: 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 наименований 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 объ-

ему 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, изобилуют общими ничего не 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 ВИНИТИ 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](http://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 resursosbergayushchie 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 vrozozhdeniju: 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 вышесказанного 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:**

**4700 руб.** – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель;

**6700 руб.** – для авторов при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию по электронной почте без использования сервиса Личного портфеля;

**5700 руб.** – для оплаты издательских расходов организациями при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель;

**7700 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.**

**Для членов Российской Академии Естествознания (РАЕ) издательские услуги составляют 3500 рублей** (при оплате лично авторами при этом стоимость не зависит от числа соавторов в статье) – при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

**Просим при заполнении личных данных в Личном портфеле членов РАЕ указывать номер диплома РАЕ.**

Оплата от организаций для членов РАЕ и их соавторов – 5700 руб. при предоставлении статей и сопроводительных документов в редакцию через сервис Личный портфель.

**БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ:**

Получатель: ООО «Организационно-методический отдел Академии Естествознания» или ООО «Оргметодотдел АЕ»\*

\* 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 40702810956000004029

Банк получателя: Отделение № 8622 Сбербанк России, г. Саратов

к/с 30101810500000000649

БИК 046311649

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](mailto: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](mailto: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**

<b>Информация об оплате</b> способ оплаты, номер платежного документа, дата оплаты, сумма	
<b>Сканкопия</b> платежного документа об оплате	
<b>ФИО получателя</b> полностью	
<b>Адрес для высылки заказной корреспонденции</b> индекс обязательно	
<b>ФИО полностью первого автора</b> запрашиваемой работы	
<b>Название публикации</b>	
<b>Название журнала, номер и год</b>	
<b>Место работы</b>	
<b>Должность</b>	
<b>Ученая степень, звание</b>	
<b>Телефон</b> указать код города	
<b>E-mail</b>	

Образец заполнения платежного поручения:

<b>Получатель</b> ИНН 6453117343 КПП 645301001 ООО «Организационно-методический отдел» Академии Естествознания	Сч. №	40702810956000004029
<b>Банк получателя</b> Отделение № 8622 Сбербанка России, г. Саратов	БИК	046311649
	к/с	30101810500000000649

**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](mailto:stukova@rae.ru)) высылается счет для оплаты подписки и счет-фактура.